

Thèse de doctorat d'Université

Ecole Doctorale Biologie-Santé de Lille

Spécialité : Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

Erwin GERARD

Élaboration d'une liste de définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées des traitements du diabète (hors insuline) chez le patient vivant avec un diabète de type 2

Présentée et soutenue publiquement le 8 avril 2025 pour l'obtention du grade de docteur de l'Université de Lille devant le jury composé de :

Professeure Sonia PROT-LABARTHE	Nantes Université	Rapporteur
Professeur Patrice DARMON	Aix-Marseille Université	Rapporteur
Professeure Marie-Laure LAROCHE	Université de Limoges	Examineur
Professeure Béatrice LOGNOS	Université de Montpellier	Examineur
Docteur Paul QUINDROIT	Université de Lille	Co-encadrant de thèse
Professeur Jean-Baptiste BEUSCART	Université de Lille	Directeur de thèse

Remerciements

Aux membres du jury,

Madame la professeure Sonia PROT-LABARTHE, et

Monsieur le professeur Patrice DARMON

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour le temps et l'attention que vous lui consacrez. J'ai pleinement conscience de l'exigence et de l'investissement que représente cette mission, et je vous suis sincèrement reconnaissant d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Votre expertise et votre regard critique seront d'une grande valeur pour nourrir ma réflexion et enrichir cette recherche. Votre expertise et votre regard critique seront d'une grande valeur pour nourrir ma réflexion et enrichir cette recherche.

Madame la professeure Marie-Laure LAROCHE, et

Madame la professeure Béatrice LOGNOS,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse, et je tiens à vous exprimer ma sincère reconnaissance pour le temps et que l'intérêt que vous portez à ce travail. J'ai pleinement conscience de l'engagement que représente cette tâche, et j'apprécie grandement votre disponibilité. Votre expertise et votre analyse critique apporteront un regard avisé et enrichiront la discussion scientifique autour de cette recherche.

Je souhaite adresser des remerciements particuliers à madame la Professeure Marie-Laure LAROCHE, qui a fait partie de mon comité de suivi individuel de thèse. Votre accompagnement et vos conseils avisés tout au long de ces années ont été d'une aide précieuse. Vos remarques constructives et votre regard bienveillant m'ont permis d'avancer dans mes travaux et d'en améliorer la qualité. Je vous en suis profondément reconnaissant.

Monsieur le docteur Paul QUINDROIT,

Merci d'avoir été co-encadrant de cette thèse et de m'avoir accompagné tout au long de ce parcours. Dès le début, tu as su me guider avec bienveillance et exigence, apportant un regard critique toujours constructif. Ta perspicacité et ta rigueur m'ont permis de progresser, d'affiner ma réflexion et de surmonter les défis rencontrés en cours de route.

Au-delà de ton expertise scientifique, je tiens aussi à te remercier pour ton soutien moral et ta disponibilité. Ta présence et tes conseils ont été d'une grande aide, tant sur le plan intellectuel que personnel. Pour tout cela, je t'adresse ma profonde reconnaissance.

Monsieur le professeur Jean-Baptiste BEUSCART,

Je tiens à t'exprimer ma profonde gratitude pour ton rôle déterminant dans cette thèse. Tu es celui qui m'a proposé ce sujet et qui m'a guidé vers ce travail, me permettant ainsi de m'engager dans un projet aussi enrichissant qu'exigeant.

Tout au long de ces années, tu as su me donner les clés pour structurer mon travail et affiner ma réflexion. Ton approche méthodique et ta capacité à organiser les idées de manière claire m'ont beaucoup apporté. Tu as toujours été disponible pour me guider dans les moments de doute et m'aider à avancer dans la bonne direction.

Au-delà de ton accompagnement scientifique, je tiens aussi à souligner tout ce que tu fais pour l'équipe au quotidien. Ton engagement et ta capacité à faire avancer les projets créent un environnement de travail stimulant et motivant. Merci aussi de m'avoir poussé à donner le meilleur de moi-même, me permettant ainsi de progresser tout au long de ce parcours. Je t'en suis très reconnaissant et je t'adresse mes sincères remerciements.

Au comité de pilotage,

Je tiens à adresser mes sincères remerciements au comité de pilotage avec lequel j'ai eu le plaisir d'échanger tout au long de cette thèse : madame la professeure Anne VAMBERGUE, madame le docteur Madleen LEMAITRE, monsieur le professeur Bertrand DECAUDIN, madame la professeure Sophie GAUTIER, monsieur le docteur Matthieu CALAFIORE et monsieur le docteur Jan BARAN. Grâce à votre implication et à vos orientations stratégiques, j'ai pu évoluer dans un cadre scientifique stimulant, bénéficiant de ressources, de collaborations et d'échanges qui ont grandement enrichi ce travail. Vos retours et votre expertise ont joué un rôle essentiel dans la structuration des étapes de ce projet, en leur donnant une perspective plus large et appliquée.

Je tiens à remercier tout particulièrement monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN, qui a également fait partie de mon comité de suivi individuel de thèse. Son accompagnement, ses conseils et son regard toujours pertinent ont été d'un grand soutien dans l'avancement de ce travail et dans mes réflexions tout au long de cette thèse.

A l'ensemble de l'équipe du CERIM et de l'ULR 2694,

Emmanuel,

Je tiens à te remercier sincèrement pour ton accueil et ton soutien tout au long de cette thèse. En m'intégrant au CERIM et en me donnant l'opportunité d'obtenir mon poste, tu as joué un rôle clé dans mon parcours professionnel. Ton accompagnement et ta disponibilité m'ont beaucoup aidé à trouver ma place et à prendre confiance dans mes responsabilités. Au-delà de l'enseignement, je tiens aussi à souligner la confiance que tu m'accordes et l'autonomie dont je bénéficie dans mon travail. J'ai hâte de collaborer avec toi sur des projets de recherche. Et bien sûr, je ne peux pas conclure sans te remercier pour m'avoir initié à ton style unique d'humour... même si je doute encore d'avoir atteint ton niveau dans le domaine !

Grégoire,

Merci pour ton accompagnement sur la gestion des étudiants, des plannings et des notes. Grâce à toi, j'ai pu mieux appréhender ces missions et avancer avec plus de sérénité. Merci aussi pour nos coups de fil réguliers, toujours constructifs (et parfois salvateurs !), ainsi que pour tes conseils avisés qui m'ont souvent éclairé et aidé à trouver des solutions. Ta disponibilité et ton sens de l'organisation sont d'une grande aide, et j'apprécie vraiment de pouvoir compter sur toi.

A l'équipe support (et de supporters),

Mélanie, Renaud, Julien, Sophie, Samuel et François, un grand merci à vous !

Vous êtes toujours là pour échanger, me soutenir, me supporter. Et bien sûr, résoudre mes galères avec un talent qui frôle le surnaturel (même si les problèmes se situent souvent entre la chaise et le clavier). Merci pour votre présence, votre bonne humeur et ces moments qui rendent le quotidien bien plus agréable. Et surtout, merci de me soutenir dans ces traditions incontournables : les burgerdis du vendredi et les pizzas lors du retour du jedi.

La Team glace,

Un merci tout particulier à Mathilde, Eiya, Malik et Martin, alias la Team glace, pour ces moments inoubliables. Nos discussions, qu'elles soient scientifiques ou existentielles, ont rythmé cette thèse et l'ont rendue bien plus agréable. Entre nos pauses goûter avec des glaces en été et nos soirées à la Canopée, vous avez mis de la bonne humeur dans cette aventure ! Une page se tourne, mais chaque fin est aussi un début. A très bientôt j'espère !

Le CERIM,

Un immense merci à vous, Mickaël, Romaric, Laurine, Anaïs, Antoine, Nicolas, Fabien, Camille, Nour, Génia, Cyrielle, Guillemette, Amadou, Carla et Jean-Marie, pour votre soutien tout au long de cette aventure. Que ce soit par un coup de main, un conseil, une discussion improvisée ou simplement par votre présence, merci pour tout !

Un grand merci à Derya, qui a rejoint le CERIM le temps d'un stage et que j'ai eu le plaisir d'encadrer dans le cadre de son Master 2.

A l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie du CHU de Lille,

Monsieur le professeur Pascal ODOU,

Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre confiance et votre soutien tout au long de mon parcours. C'est grâce à vous que j'ai pu me diriger vers un parcours qui correspondait à mes aspirations, et que j'ai eu l'opportunité d'intégrer un projet de thèse. Votre regard avisé et vos conseils ont été déterminants dans ces choix, et je mesure aujourd'hui à quel point ils ont façonné mon parcours. Au-delà de ces opportunités, je tiens aussi à vous remercier pour votre disponibilité et la qualité de nos échanges.

Angélique,

Un grand merci à toi pour m'avoir fait partager ton enthousiasme pour l'informatisation dès le début de mon internat, jusqu'à la fin et même après. Grâce à toi, je plongeai dans cet univers sans être totalement perdu et je compris mieux les enjeux derrière chaque code indication, chaque ligne de fichcomp, chaque paramétrage. Entre Sillage, Copilote et bientôt Athena, nous accumulâmes surtout les déboires, les bugs improbables et les tests interminables. Mais heureusement, nous fîmes preuve de pragmatisme, de persévérance et d'une bonne dose d'auto-dérision pour ne pas plonger dans le désespoir informatique.

J'en profite aussi pour remercier Gwen, Aurélie et Céline du SIB, qui répondent toujours à nos demandes avec réactivité et patience.

Julie,

Un grand merci à toi pour m'avoir accompagné dans l'univers impitoyable de Copilote et des codes tournée-manège. Grâce à toi, j'ai pu apprendre à naviguer à travers notre monstruosité pavillonnaire. Heureusement, tu étais là pour m'éviter de sombrer dans le chaos logistique et surtout pour me protéger des nombreux pièges et brinbrins, soigneusement disséminés par

Angélique. J'ai aussi beaucoup apprécié co-encadrer la thèse de Sullivan et son mémoire de DES avec toi. Non è ancora finita... che bello, ci divertiremo ancora un sacco ! Grazie di tutto !

D'ailleurs, comment ne pas remercier David et Nicolas, nos sauveurs de Copilote, qui ont dû gérer avec patience et résilience toutes nos problématiques du CHU.

Sébastien,

Merci à toi, que j'ai appris à connaître en débutant mon assistanat, et avec qui j'ai depuis le plaisir de travailler au quotidien. Merci surtout de m'avoir appris à dire "Non", une compétence aussi précieuse qu'indispensable, même si, soyons honnêtes, la vraie excuse reste souvent "Je peux pas, j'ai Copilote". Ton soutien et ta patience ont été d'une grande aide, et j'apprécie énormément travailler à tes côtés. Tu sais prendre du recul, anticiper les problèmes et trouver les meilleures solutions, toujours avec pragmatisme. J'apprends énormément à tes côtés, et je suis ravi de continuer cette aventure Copilote avec toi.

Merci à Sullivan, mon premier co-encadrement de thèse. À la Team appro, Nico, Pierre-Alain, Monsieur MAZAUD, Monsieur SIMON, Monsieur LANNOY, Monsieur BERNERON, pour votre soutien, vos échanges, ainsi qu'à Chloé, merci pour ton encadrement en M2, Stéphanie et Héloïse pour leur aide tout au long de ce parcours. Merci à l'ensemble des pharmaciens du CHU de Lille, aux PPH, aux agents.

Merci à Anne, je suis toujours très impressionné par tes prises de notes.

Merci à Guérolé, fournisseur officiel de bonnes ondes et surtout de chocolats, petits pains et croissants

Merci à Philippe, min tio Fifi pour ta bonne humeur et ces moments partagés, on n'éto pas beaucoup payé mais on rigolo bien. À bientôt pour une p'tite chapelle ou un sandwich au thon, histoire de prolonger les traditions comme il se doit !

A la Team DRN,

Virginie, Marion et Arlène qui supportent nos galères informatiques. Et mention spéciale à Aymeric ALLAZETTA DA VALE D'AOSTA, toujours calme et ultra pro. Merci pour tes précieux conseils en matière de comics !

A la Team MRRC,

Merci de m'avoir accueilli dans vos LCA Escape Games et votre Esprit Critique ! Un grand merci à Aghiles, Victoria, Luc, Raphaël, Cyril, Julien, Pierre, Thavarak et Rémi pour ces moments d'échange, de réflexion et de pédagogie ludique.

Aux bureaux de l'AIPBL 2018 à 2022,

Au bureau de la FNSIP-BM 2020-2021,

Merci pour votre énergie, votre investissement et ces souvenirs partagés !

A mes proches,

A mes parents, merci d'avoir toujours été là et d'avoir cru en moi à chaque étape de ce parcours. Je vous suis infiniment reconnaissant pour tout ce que vous faites pour moi. Merci pour les tupperwares (et les pâtes carbo). Merci aussi de partager avec moi mes passions pour le cinéma, les parcs d'attractions et les petites gaufres.

A mes grands-parents, j'espère que vous auriez été fiers de moi.

A mes petits chiens, Nutz et Twister, je pense à vous tous les jours.

A Léa, merci de partager ta vie avec moi, de partager mes passions jeux vidéo, les animes et les rollercoasters du bout du monde ! Même si tu préfères Rocket. Je suis heureux d'avoir gravi l'Etna à tes côtés.

Merci à Jenifer pour les parties de Galérapagos, merci à Marie-Paule, à Joël, à Laurette et Kevin pour les repas autour d'une bonne carbonade flamande.

A mes meilleurs amis,

Anthony, merci pour ces échanges vidéoludiques, ces vocaux interminables, et tous ces moments qui rendent le quotidien plus fun. Et au passage, il faut quand même que ce soit écrit quelque part : je suis meilleur que toi à Crash Team Racing.

Merci à Morgane, Raphael, Noah, Alba et Raïko.

Arnaud, merci de m'avoir accompagné tout au long de l'internat, d'avoir partagé cette aventure avec moi, et surtout, de m'avoir fait l'honneur d'être le témoin de ton mariage. Une belle preuve d'amitié qui compte énormément pour moi. Et bien sûr, félicitations pour ta superbe collection de cartes Pokémon... Un vrai dresseur d'exception !

Merci à Emilie et à Hugo.

Amaury, Merci pour ces cours d'anglais qui ont finalement évolué en rendez-vous réguliers pour discuter actualité geek et comics. Un vrai plaisir d'échanger avec toi, toujours dans la bonne humeur ! Une belle rencontre, qui a commencé lors de l'EVG d'Arnaud et qui, heureusement, ne s'est pas arrêtée là.

Merci à Marie et à la petite princesse à venir.

À ces amis qui ont marqué mon chemin,

Merci à vous, qui m'avez vu grandir, qui avez contribué à me construire et à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui : Miguel L., Estelle R., Brittany G., Olivier T., Louis B., Simon P., Aurélien K., Guillaume W., Aniss L., François C., Manon D., Alexandre F., Romain H.. Votre présence, qu'elle ait été de passage ou ancrée dans le temps, a laissé une empreinte précieuse.

Résumé

Au cours des dix dernières années, les recommandations pour la prise en charge du patient vivant avec un diabète de type 2 (DT2) ont évolué vers une approche globale et individualisée, prenant en compte les besoins spécifiques de chaque patient. Toutefois, la diversité des options thérapeutiques, la gestion des comorbidités et l'évolution constante des recommandations posent un défi, notamment, pour les médecins généralistes qui assurent le suivi de 90% des patients vivant avec un DT2 en France. Ce contexte contribue au risque accru de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI), définies comme l'utilisation de médicaments avec une balance bénéfices/risques défavorable en présence d'alternatives plus sûres. L'une des méthodes possibles pour réduire les PPI est l'approche explicite, fondée sur des critères standardisés.

L'objectif de cette thèse est de développer et valider une liste de définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées des traitements antidiabétiques pour les patients vivant avec un diabète de type 2 par une approche en 3 étapes : une revue systématique, une étude qualitative et une enquête Delphi.

Dans un premier temps, une revue systématique de la littérature a été menée pour identifier 56 définitions explicites. Ces définitions ont mis en évidence des situations de PPI, notamment l'utilisation de metformine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou de sulfamide hypoglycémiant chez les personnes âgées. Cette revue a mis en avant une absence de consensus, mais également une grande hétérogénéité des critères utilisés, ainsi qu'un manque de prise en compte des thérapies les plus récentes.

Dans une deuxième étape, une étude qualitative a été menée à l'aide de la technique des groupes nominaux, impliquant 30 professionnels de santé (14 pharmaciens, 10 diabétologues et 6 médecins généralistes). Cette méthodologie structurée a permis de recueillir des propositions de définitions explicites des PPI. Les participants ont proposé 89 définitions, qui ont ensuite été fusionnées et validées par un comité de pilotage, aboutissant à une liste de 38 définitions finales.

Enfin, une enquête Delphi, impliquant 46 participants de France, de Belgique et de Suisse, a été conduite pour valider une liste consensuelle de définitions explicites. Après deux tours et deux réunions de consensus, une liste finale de 41 définitions explicites a été validée. Ces définitions ont été regroupées en quatre catégories : (i) arrêt temporaire des médicaments dans un contexte clinique aigu ; (ii) ajustement des doses ; (iii) initiation inappropriée de traitement ; et (iv) renforcement nécessaire du suivi médical.

Cette thèse propose une méthodologie rigoureuse et reproductible pour identifier et valider des définitions explicites des PPI chez le patient vivant avec un DT2. Cette liste de définitions constitue un nouvel outil de détection des PPI, notamment pour les non-spécialistes du diabète, et peut être intégrée dans des systèmes d'aide à la décision clinique pour une détection rapide et automatisée des PPI. La pertinence des définitions et leur impact devront toutefois être évalués en pratique réelle, en soins premiers ou hospitaliers. À terme, ce travail pourrait réduire les PPI et rationaliser les pratiques de prescription. Il ouvre également la voie à des recherches futures allant de l'implémentation dans les systèmes d'aide à la décision à l'exploitation des critères pour des analyses épidémiologiques et des stratégies de prévention, ainsi qu'à une harmonisation internationale de la prise en charge des patients DT2.

Abstract

Over the past decade, recommendations for the management of type 2 diabetes (T2D) have evolved towards a more comprehensive and personalised approach, taking into account the specific needs of each patient. However, the diversity of therapeutic options, the management of comorbidities and the constant evolution of guidelines pose challenges, particularly for general practitioners, who treat 90% of patients in France. These constraints contribute to an increased risk of potentially inappropriate prescriptions (PIP), defined as the use of drugs with an unfavourable risk-benefit ratio when safer alternatives are available. Among possible methods to reduce PIPs, the explicit approach based on standardised criteria has shown promise.

The aim of this thesis is to develop and validate a list of explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients living with type 2 diabetes, following a three-step approach: a systematic review, a qualitative study, and a Delphi survey.

First, a systematic review of the literature was conducted to identify explicit definitions, resulting in 56 definitions. These definitions highlighted high-risk prescribing contexts, such as the use of metformin in patients with renal insufficiency or sulfonylureas in the older people. The review highlighted a lack of consensus, significant heterogeneity in the criteria used and limited consideration of newer therapies.

In the second step, a qualitative study using the nominal group technique was conducted with 30 health professionals (14 pharmacists, 10 diabetologists and 6 general practitioners). This structured methodology gathered suggestions for explicit PIP definitions. Participants suggested 89 definitions, which were then merged and validated by a steering committee, resulting in a final list of 38 definitions.

Finally, a Delphi survey was conducted with 46 participants from France, Belgium and Switzerland to validate a consensus list of explicit definitions. After two rounds and two consensus meetings, a final list of 41 explicit definitions was validated. These definitions were grouped into four categories: (i) temporary discontinuation of medication in the context of acute illness; (ii) dose adjustment; (iii) inappropriate initiation of treatment; and (iv) the need for increased medical monitoring.

This work proposes a rigorous and reproducible methodology to identify and validate explicit definitions of PIPs in T2D. The resulting list of definitions provides a new tool for identifying PIPs, particularly for non-specialists, and can be integrated into clinical decision support systems for rapid and automated identification of PIPs. The relevance of these definitions

and their impact will need to be evaluated in real-world practice, both in primary care and hospital settings. Ultimately, this work could reduce PIPs and streamline prescribing practices. It also opens the way for future research, from implementation in decision support systems to the use of criteria for epidemiological analyses and prevention strategies, as well as international harmonisation of the management of T2DM patients.

Publications et communications liées à la thèse

Publications issues de la thèse

Gerard E, Quindroit P, Lemaitre M, Robert L, Gautier S, Decaudin B, et al. Defining explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A systematic review. PLOS ONE 2022;17(9):e0274256.

Gerard E, Quindroit P, Calafiore M, Baran J, Gautier S, Genay S, et al. Development of explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A multidisciplinary qualitative study. PLOS ONE 2024;19(9):e0309290.

En cours de publication :

Gerard E, Derya B, Calafiore M, Baran J, Gautier S, Henri H, Decaudin B, Lemaitre M, Baclet N, Quindroit P, Vambergue A et Beuscart J. Development of explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in people with type 2 diabetes: a Delphi survey and consensus meeting.

Autres publications en lien avec la thèse

Quindroit P, Baclet N, **Gerard E**, Robert L, Lemaitre M, Gautier S, et al. Defining Potentially Inappropriate Prescriptions for Hypoglycaemic Agents to Improve Computerised Decision Support: A Study Protocol. Healthcare (Basel) 2021;9(11):1539.

Tlili NE, Robert L, **Gerard E**, Lemaitre M, Vambergue A, Beuscart JB, et al. A systematic review of the value of clinical decision support systems in the prescription of antidiabetic drugs. Int J Med Inform 2024;191:105581.

Communications affichées

Définir les prescriptions inappropriées d'antidiabétiques chez le patient diabétique de type 2 pour améliorer l'aide à la décision informatisée : revue systématique de la littérature. SFPC, Strasbourg, France, Mars 2022

Les définitions explicites des prescriptions inappropriées d'antidiabétiques chez le patient diabétique de type 2 : revue systématique de la littérature. SFD, Nice, France, Mars 2022

Définitions des prescriptions potentiellement inappropriées des antidiabétiques chez le patient vivant avec un diabète de type 2 : approche pluridisciplinaire par groupes nominaux. SFD, Toulouse, France, Mars 2024

Table des matières

Remerciements	3
Résumé.....	11
Abstract	13
Publications et communications liées à la thèse	15
Publications issues de la thèse.....	15
Autres publications en lien avec la thèse	15
Communications affichées	16
Table des matières.....	17
Abréviations	19
Liste des figures.....	21
Liste des tableaux.....	23
Chapitre 1 - Introduction.....	25
I. Le diabète de type 2 et sa prise en charge.....	25
1. Le diabète de type 2.....	25
2. Les recommandations de la prise en charge du diabète de type 2	25
3. Les défis de la prise en charge du diabète de type 2	27
II. Prescriptions potentiellement inappropriées et diabète de type 2	29
1. Contexte et définitions	29
2. Conséquences des prescriptions potentiellement inappropriées.....	30
3. Étiologie des prescriptions potentiellement inappropriées	31
III. Détection des prescriptions potentiellement inappropriées.....	33
4. L'approche implicite	33
5. L'approche explicite.....	33
6. Comparaison des approches implicites et explicites	34
IV. Objectifs et structuration du travail de thèse	36

1. Contexte : le projet PreciDIAB.....	36
2. Objectif de ce travail de thèse.....	36
Chapitre 2 - Revue systématique de la littérature	39
I. Introduction.....	39
II. Matériel & méthodes.....	39
III. Principaux résultats	39
IV. Conclusion	40
Article 1. Revue systématique de la littérature.....	43
Chapitre 3 - Etude qualitative	55
I. Introduction.....	55
II. Matériel & méthode	55
III. Principaux résultats	57
IV. Conclusion	57
Article 2. Etude qualitative	59
Chapitre 4 - Méthode Delphi.....	73
I. Introduction.....	73
II. Matériel & méthode	74
III. Principaux résultats	75
IV. Conclusion	75
Article 3. Enquête Delphi	81
Chapitre 5 - Discussion.....	105
I. Synthèse.....	105
II. Applications et perspectives.....	106
III. Conclusion	108
Références.....	111
Annexe : Protocole d'étude.....	121

Abréviations

ADA : American Diabetes Association

DPP-4 : Dipeptidyl-peptidase-4

DT2 : Diabète de type 2

EASD : European Association for the Study of Diabetes

EDS : Entrepôt de Données de Santé

EIM : Evènements indésirables médicamenteux

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

PPI : Prescriptions potentiellement inappropriées

PPI-AD : Prescriptions potentiellement inappropriées des traitements antidiabétiques (hors insuline)

SFD : Société Francophone du Diabète

SGLT-2 : Co-transporteur sodium-glucose de type 2

Liste des figures

Figure 1. Evolution de la prise en charge thérapeutique du diabète, d'après Chong et al. (24) .	27
Figure 2. Représentation schématique des obstacles à la déprescription et des éléments facilitateurs associés d'après Anderson et al. (69).....	32
Figure 3. Comparaison des approches implicites et explicites dans la prise en charge du patient vivant avec un diabète de type 2.....	34
Figure 4. Détection intégrée des prescriptions potentiellement inappropriées chez les patients vivant avec un diabète de type 2.....	36
Figure 5. Etapes chronologiques du travail de recherche	37

Liste des tableaux

Tableau 1. Nombre de mentions de définitions explicites de PPI-AD, classées par organe ou par âge.....	40
Tableau 2. Liste des prescriptions potentiellement inappropriées des traitements antidiabétiques (hors insuline) chez le patient vivant avec diabète de type 2.....	77

Chapitre 1 - Introduction

I. Le diabète de type 2 et sa prise en charge

1. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie due à une résistance à l'insuline et à une déficience progressive de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas (1). Selon l'International Diabetes Federation (IDF), il représente environ 90% des cas de diabète dans le monde (2). L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a également rapporté que le nombre de patients vivant avec un diabète a presque quadruplé depuis 1980, passant de 108 millions à 422 millions en 2014 (3). Cette augmentation se poursuit : en 2021, 537 millions d'adultes vivaient avec un diabète dans le monde, un chiffre qui pourrait atteindre 643 millions d'ici 2030 (2).

Le diabète constitue donc un enjeu majeur de santé publique dans le monde, et la France ne fait pas exception : environ 3,5 millions de personnes étaient prises en charge pour un diabète en 2019, ce qui représente une prévalence de 5,3% (4). Santé publique France a rapporté que « le poids du diabète en France » est considérable, avec une augmentation notable des hospitalisations liées aux complications du diabète (5). Ces complications peuvent inclure des atteintes microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macrovasculaires (maladies cardiovasculaires) (6,7). Le DT2 représente environ 92% de ces cas, touchant principalement les adultes de plus de 45 ans (4). Cette prévalence est en constante augmentation, notamment en raison du vieillissement de la population, de l'urbanisation croissante et de la prévalence accrue de l'obésité et du surpoids (8,9). Le surpoids et l'obésité touchent plus de 50 % des adultes en France, augmentant significativement le risque de développer un DT2 (10). La Société Francophone du Diabète (SFD) souligne que près de 80 % des cas de DT2 pourraient être évités par des modifications du mode de vie (11).

2. Les recommandations de la prise en charge du diabète de type 2

Au cours des dix dernières années, les recommandations pour la prise en charge du DT2 ont évolué, passant d'une approche centrée sur le contrôle strict de la glycémie à une approche plus globale et individualisée du patient (12). Initialement, les recommandations mettaient en avant

l'atteinte de cibles glycémiques strictes, parfois au détriment d'une augmentation du risque d'hypoglycémies et du taux d'hospitalisation, sans impact pour les comorbidités associées (13,14). En 2012, l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) ont publié un rapport de consensus recommandant une approche centrée sur le patient, mettant en avant la nécessité d'individualiser les objectifs glycémiques et les choix thérapeutiques en fonction des caractéristiques spécifiques de chaque patient, telles que l'âge, les comorbidités, le risque cardiovasculaire et les préférences du patient (15). Dix ans plus tard, les recommandations de l'ADA et de l'EASD mettent désormais l'accent sur l'individualisation des objectifs glycémiques et des choix thérapeutiques en fonction des caractéristiques spécifiques de chaque patient, telles que les comorbidités cardiovasculaires et rénales (12). En France, la Haute Autorité de Santé et la SFD ont intégré ces évolutions dans leurs recommandations les plus récentes, soulignant l'importance d'une approche centrée sur le patient selon ses caractéristiques et ses comorbidités (11,16).

La metformine reste considérée comme le traitement de première intention pour tous les patients vivant avec un DT2 en raison de son efficacité, de sa sécurité d'emploi et de son faible coût (17). En revanche, l'indication des sulfamides hypoglycémisants et des glinides s'est considérablement restreinte, notamment chez les personnes âgées. Par ailleurs, l'introduction de nouvelles classes thérapeutiques, comme les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), a largement influencé les recommandations (18-20). Ces médicaments ont démontré des bénéfices sur le contrôle glycémique, et sur la réduction des événements cardiovasculaires et rénaux (18-21). Bien que la metformine reste un choix approprié pour de nombreux patients, elle pourrait ne plus être nécessairement le seul traitement à instaurer en première intention chez tous les patients (12,21). En effet, chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique, il est désormais recommandé de considérer en première ligne, en association à la metformine, des inhibiteurs du SGLT-2 ou des agonistes des récepteurs du GLP-1, en raison de leurs bénéfices démontrés sur le plan cardiovasculaire et rénal, indépendamment du taux d'HbA1c ou de l'utilisation de la metformine (12,21,22) (Figure 1). Par ailleurs, les recommandations actuelles continuent de promouvoir les modifications du mode de vie comme fondement de la prise en charge du DT2, incluant une alimentation équilibrée, une activité physique régulière et la gestion du poids (11,12,16,23).

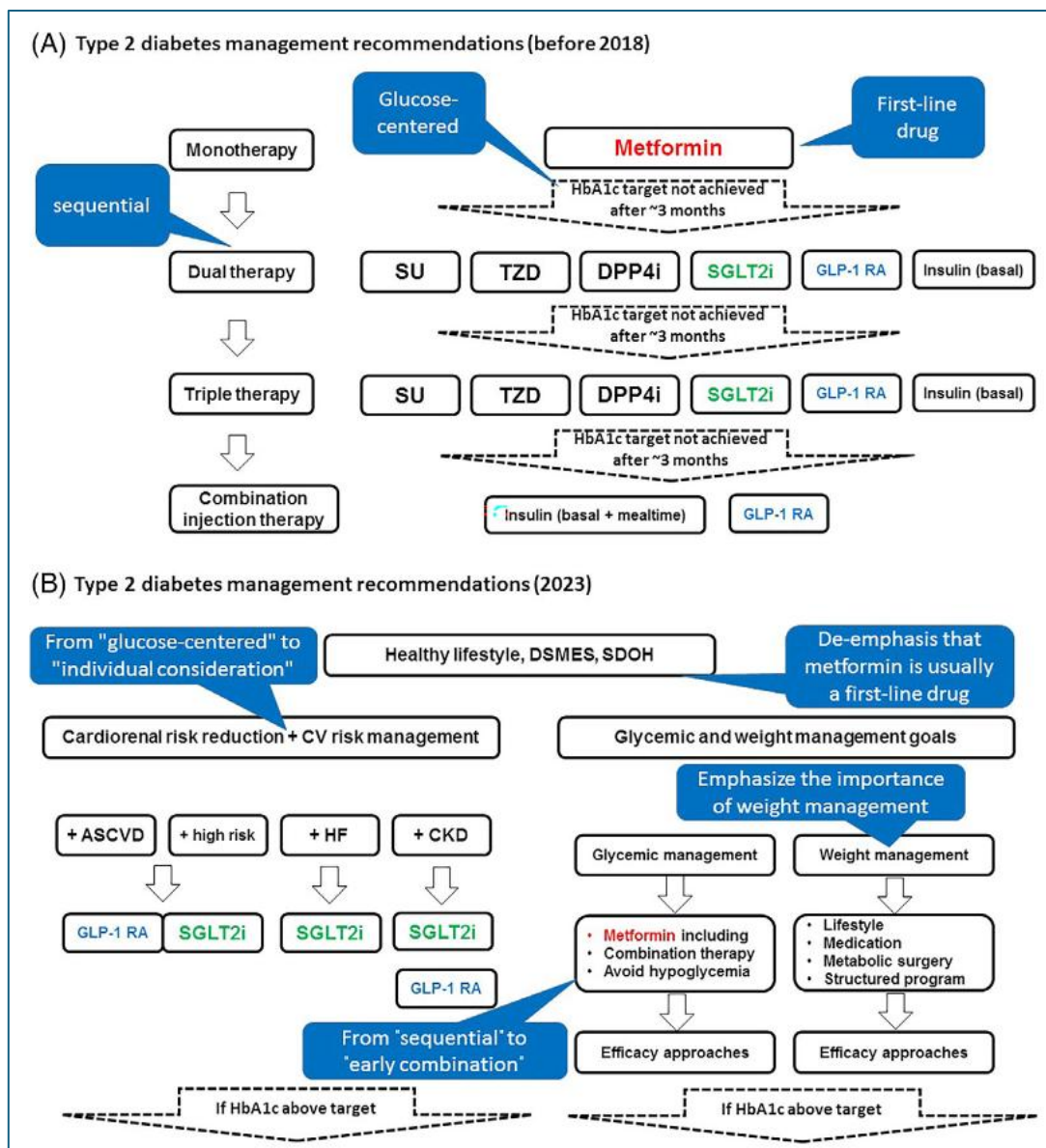


Figure 1. Evolution de la prise en charge thérapeutique du diabète, d'après Chong et al. (24)

3. Les défis de la prise en charge du diabète de type 2

Environ 90% des patients vivant avec un DT2 sont suivis par des médecins généralistes, ce qui s'explique par l'accessibilité des soins premiers et le rôle du médecin généraliste dans la coordination du parcours de soin en France (25,26). La prise en charge du DT2 représente un véritable défi pour les professionnels de santé, en particulier pour les non-spécialistes du diabète, en raison de la multitude d'options thérapeutiques, l'individualisation nécessaire des stratégies de traitement, la gestion des comorbidités associées et de l'évolution constante des recommandations (27,28). Une approche pluridisciplinaire est recommandée dans la gestion du DT2 et de ses comorbidités (29). Les recommandations de la SFD et de la Haute Autorité de Santé insistent

sur la nécessité d'une coordination entre divers professionnels de santé afin d'optimiser la prise en charge (11,16). L'ADA recommande la mise en œuvre de stratégies de santé durables à l'échelle de la population, en s'appuyant notamment sur le modèle de soins chroniques (Chronic Care Model) (30). Le chronic care model a pour but d'améliorer la qualité et l'efficacité de la prise en charge des maladies chroniques en s'appuyant sur une approche globale et coordonnée d'une prise en charge centrée sur le patient (31). Cette approche comporte 6 composantes clés :

- Organiser et structurer le système de soins pour favoriser la coordination interdisciplinaire
- Renforcer et harmoniser les politiques de santé publique
- Développer des programmes d'éducation thérapeutique pour renforcer l'autonomie des patients et leur adhésion thérapeutique
- Structurer des équipes multidisciplinaires en vue d'un suivi proactif et continu
- Fournir aux professionnels de santé des outils ? des protocoles cliniques actualisés et des formations continues
- Développer les systèmes d'information et les dossiers médicaux informatisés ainsi que les autres outils numériques pour gérer et partager les informations

Une revue systématique de la littérature menée par Stellefson et al. a démontré l'efficacité de ce modèle dans la prise en charge des patients vivant avec un DT2 (32). En 2023, Goh et al. ont mis en avant que les composantes les plus utilisées dans cette approche sont l'éducation thérapeutique du patient, l'utilisation de dossiers informatisés et l'utilisation des systèmes d'aide à la décision (33). Cette étude retrouve notamment une réduction de l'HbA1c de 0,21% en moyenne, sachant qu'une baisse de 1% de l'HbA1c est associée à une réduction de 37% du risque de complications microvasculaires telles que la rétinopathie diabétique et l'insuffisance rénale. L'étude souligne que ces bénéfices sont d'autant plus prononcés lorsque quatre éléments ou plus du chronic care model sont intégrés, en particulier le soutien à l'autogestion, qui aide les patients à mieux surveiller leur glycémie et à améliorer leur adhésion au traitement, et les systèmes d'information qui permettent un suivi plus précis et des rappels automatisés pour les soins. Cette approche inclut les médecins généralistes, les endocrinologues, les diététiciens, les infirmières spécialisées, les podologues, les pharmaciens etc. (33). McGill et al. ont démontré que l'approche pluridisciplinaire permet non seulement de mieux contrôler la glycémie, mais aussi de réduire les complications microvasculaires telles que la rétinopathie et la néphropathie (29,34). Tricco et al ont révélé qu'une prise en charge multidisciplinaire, incluant des diététiciens et des éducateurs en diabétologie, permettait une réduction des taux d'HbA1c et des hospitalisations dans divers contextes cliniques (35). Powers et al ont montré que la gestion du diabète via une équipe

pluridisciplinaire incluant des pharmaciens permettait une réduction des erreurs médicamenteuses et une meilleure gestion des comorbidités (36).

Malgré les bénéfices bien documentés de l'approche pluridisciplinaire, plusieurs obstacles freinent sa mise en œuvre complète. Les barrières organisationnelles induisent un manque de coordination entre les professionnels de santé, souvent en raison de l'absence de systèmes d'information partagés. Par exemple, l'absence de dossiers médicaux électroniques interopérables entre les médecins généralistes et les autres spécialistes limite la fluidité des échanges d'informations nécessaire pour la gestion des patients (37).

Messages clés :

- La population de patients vivant avec un diabète de type 2 est en constante augmentation ;
- Les recommandations mettent désormais l'accent sur l'individualisation des objectifs glycémiques et des choix thérapeutiques en fonction des caractéristiques spécifiques de chaque patient ;
- Les patients vivant avec un diabète de type 2 sont essentiellement suivis par les médecins généralistes.

II. Prescriptions potentiellement inappropriées et diabète de type 2

1. Contexte et définitions

Les sociétés savantes médicales et scientifiques produisent donc un ensemble de recommandations précises qui s'ajustent à l'état des connaissances, souvent largement diffusées, avec un souci didactique de plus en plus prononcé. Cependant, ces recommandations ne sont pas toujours suivies et appliquées, en particulier chez les patients ayant plusieurs comorbidités, ce qui est fréquent chez les patients vivant avec un DT2 (38-40). L'inertie thérapeutique se définit comme l'absence d'adaptation ou d'intensification du traitement d'un patient chez qui, selon les recommandations, se justifierait pourtant cette adaptation ou cette intensification (41). Khunti et al. ont montré que malgré la recommandation de l'ADA et de l'EASD de réévaluer le traitement en l'absence d'atteinte des objectifs d'HbA1c après trois mois, le délai réel de modification thérapeutique est beaucoup plus long, et varie, en pratique, entre 1,3 et 4,9 ans chez les patients

ayant un traitement par voie orale (42). Dans une revue systématique de la littérature, Almigbal et al. ont montré que dans la majorité des études, la prévalence de l'inertie clinique chez les patients vivant avec un DT2 dépasse 50 %. Cependant elle varie entre les pays : de 36,6 % en France et 39,0 % en Espagne à plus de 65,8 % au Canada et 68,0% au Brésil (39). L'inertie thérapeutique, qu'il s'agisse d'un défaut d'intensification ou d'une dés-intensification du traitement, peut donc conduire au maintien d'une prescription potentiellement inappropriée (PPI) (43,44).

Les PPI sont définies comme l'utilisation de médicaments avec une balance bénéfices/risques potentiellement défavorable, en particulier lorsque des alternatives plus sûres sont disponibles (45). Les PPI englobent ainsi les notions de (46) :

- L'overuse (sur-utilisation), qui correspond à une prescription excessive, prolongée ou injustifiée, qu'il s'agisse de la durée du traitement ou du nombre de médicaments.
- L'underuse (sous-utilisation), qui correspond à l'absence de prescription d'un médicament pourtant indiqué ou l'utilisation à une dose ou d'une durée insuffisante pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.
- Le misuse (mauvais usage), qui se réfère à l'utilisation incorrecte d'un médicament (par exemple, un mode d'administration inadapté ou une posologie non conforme aux recommandations).

2. Conséquences des prescriptions potentiellement inappropriées

Les PPI peuvent être responsables d'évènements indésirables médicamenteux (EIM), c'est-à-dire, des réactions nocives et non voulues survenant lors de l'utilisation d'un médicament aux doses normalement prescrites ou lors de toute autre utilisation (47,48). Par exemple, l'underuse de la metformine chez les patients vivant avec un DT2 sans contre-indication peut conduire à un contrôle glycémique insuffisant et augmenter le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires (12). Par ailleurs, l'overuse de sulfamide hypoglycémiant chez des patients âgés ou insuffisants rénaux peut provoquer des hypoglycémies sévères, entraînant des hospitalisations et des évènements cardiovasculaires indésirables (49). Faquetti et al. ont montré que 39,6% des patients vivant avec un DT2 et âgés de plus de 65 ans ont au moins une PPI de traitements antidiabétiques non-insulinique dans une cohorte britannique en soins premiers.

Les EIM représentent un enjeu majeur de santé publique en raison de leurs conséquences significatives sur la morbidité, la mortalité et les coûts de santé. En France, l'incidence des hospitalisations en lien avec les EIM était estimé à 3.6% en 2007 (50). L'étude IATROSTAT a

mis en évidence que les EIM sont responsables d'environ 8,5% des hospitalisations en 2018 (50) avec un coût estimé à 1.3 milliard d'euros par an (51). En Europe, Bouvy et al. (52) ont montré que les EIM sont responsables d'en moyenne 4.6% des hospitalisations. Cependant, Formica et al. (53) ont montré dans une revue systématique une variabilité des coûts entre les pays européens.

3. Etiologie des prescriptions potentiellement inappropriées

Les principales causes de PPI sont la polymédication (54,55), le nombre de comorbidités (56) et l'absence de réévaluation des traitements chroniques (57,58). La polymédication, définie comme l'utilisation concomitante de cinq médicaments ou plus, est fréquemment observée chez les patients âgés vivant avec un DT2 (59). Une étude réalisée en 2019 a révélé que 82% des patients diabétiques de plus de 65 ans étaient exposés à au moins une PPI, principalement en raison de la polymédication (60,61). Les patients vivant avec un DT2 sont également exposés au risque de PPI du fait des fréquentes comorbidités associées au DT2 favorisant la polymédication (62,63) ainsi qu'une réévaluation insuffisante des traitements prescrits (38,39). Ce qui peut entraîner un manque d'adhésion des prescripteurs aux recommandations cliniques, par exemple, malgré les recommandations de limiter l'utilisation des sulfamides hypoglycémifiants chez les patients âgés en raison du risque d'hypoglycémie, elles sont encore fréquemment prescrites (64). A l'inverse, les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ne sont pas toujours utilisés en première intention, en association avec la metformine, malgré leur profil de sécurité favorable et leurs bénéfices cardiovasculaires (65-67). Plusieurs études récentes ont mis en évidence les causes de l'inertie thérapeutique, Heinrich et al. et Anderson et al. ont mis en évidence différentes barrières telles qu'un manque de coordination interprofessionnelle, de formations spécifiques, notamment pour identifier les PPI, et des perceptions négatives entourant l'arrêt des traitements, notamment les craintes liées aux risques perçus de l'arrêt d'un traitement et à une faible adhésion des patients aux modifications thérapeutiques (68,69). Khunti et al. et Rushforth et al. mettent en avant des contraintes organisationnelles, en particulier un manque de temps et une surcharge de travail (28,42). Anderson et al. et Powell et al. détaillent l'importance d'interventions ciblées visant à améliorer l'identification et la gestion des PPI (69,70). Face à ces barrières, l'identification et la gestion des PPI pourraient idéalement être guidées par la mise en œuvre d'outils d'aide à la décision intégrés dans les dossiers patients informatisés ou de logigramme de décision (71). Ces outils s'appuient sur deux types d'approches : l'approche implicite et l'approche explicite L'approche implicite, en

développant les capacités de jugement clinique des professionnels pour évaluer chaque prescription dans le contexte global du patient et l'approche explicite avec l'utilisation de critères standardisés.

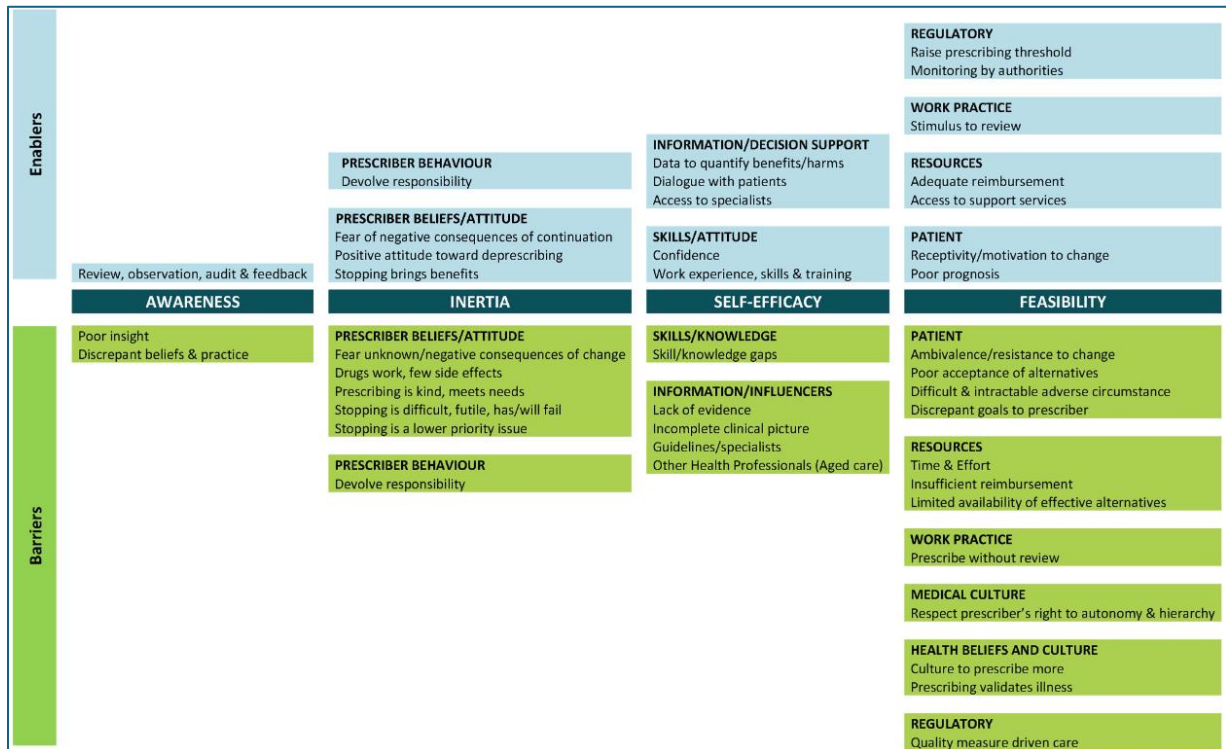


Figure 2. Représentation schématique des obstacles à la déprescription et des éléments facilitateurs associés d'après Anderson et al. (69)

Messages clés :

- Les patients vivant avec un diabète de type 2 sont particulièrement exposés aux risques de prescriptions potentiellement inappropriées ;
- Les prescriptions potentiellement inappropriées peuvent être responsables d'effets indésirables médicamenteux ;
- Les effets indésirables médicamenteux entraînent des conséquences significatives sur la morbidité, la mortalité et les coûts de santé.

III. Détection des prescriptions potentiellement inappropriées

4. L'approche implicite

L'approche implicite repose sur le jugement clinique individualisé du professionnel de santé, qui évalue la pertinence de chaque médicament en tenant compte du contexte spécifique du patient telles que ses comorbidités, sa fonction rénale, ses préférences et ses objectifs thérapeutiques (46). L'approche implicite permet donc d'adapter les traitements aux besoins spécifiques du patient, en tenant compte des risques liés à l'âge et aux comorbidités ainsi que des préférences du patient pour mettre en œuvre une prise en charge partagée et favoriser l'adhésion au traitement (72,73). C'est sur cette approche que repose l'utilisation des recommandations et des guidelines. L'ADA et la SFD insistent sur le fait que les décisions thérapeutiques doivent être individualisées, en tenant compte des préférences du patient, de ses comorbidités, de son risque d'hypoglycémie et de son espérance de vie. Or ces éléments ne peuvent être pleinement évalués qu'à travers une évaluation experte par un spécialiste du diabète (12).

Parmi les outils implicites proposés dans la littérature pour aider à prévenir et détecter les PPI, le Medication Appropriateness Index (MAI) (74,75) évalue dix critères pour chaque médicament comme, par exemple, l'indication, l'efficacité, le dosage, les interactions médicamenteuses ou encore la durée du traitement. Chaque médicament est évalué selon ces critères, permettant d'identifier les PPI. D'autres approches implicites existent, tels que la Prescribing Optimization Method (POM) et l'Algorithme Good Palliative-Geriatric Practice (GPGP) sont utilisés (76,77).

5. L'approche explicite

L'approche explicite utilise des critères standardisés pour identifier les PPI (46). Cette approche est largement utilisée en gériatrie où un certain nombre d'outils explicites ont été développés, tels que : les critères de Beers (64), les critères STOPP/START (45), la liste FORTA (78), PRISCUS (79) ou encore la liste EU(7)-PIM (80). En dehors de la gériatrie, d'autres listes ont été élaborées : la liste POPI en pédiatrie (81), ou encore la liste PROMPT qui s'intéresse aux prescriptions chez les adultes de 45 à 64 ans (82). Ces outils explicites ont montré, dans des revues systématiques de la littérature, leur intérêt sur la détection des PPI et la diminution des EIM (83-85). Les critères explicites émis par ces outils sont généralement suivis par les professionnels de santé qui les utilisent (86).

Cependant, si quelques items existent concernant la prise en charge du patient vivant avec un DT2 comme, par exemple, le fait qu'il soit inapproprié de prescrire une sulfonylurée de longue durée d'action chez un patient âgé de plus de 65 ans, aucune liste n'est dédiée à la détection des PPI des traitements du diabète chez le patient vivant avec un DT2 (87).

6. Comparaison des approches implicites et explicites

Les approches implicites et explicites sont complémentaires (46) (Figure 3). L'International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP) recommande l'utilisation de ces deux approches pour prendre en charge le patient (88). Des outils ont été développés prenant en compte ces deux approches comme, par exemple, les critères REMEDI[e]S (89).

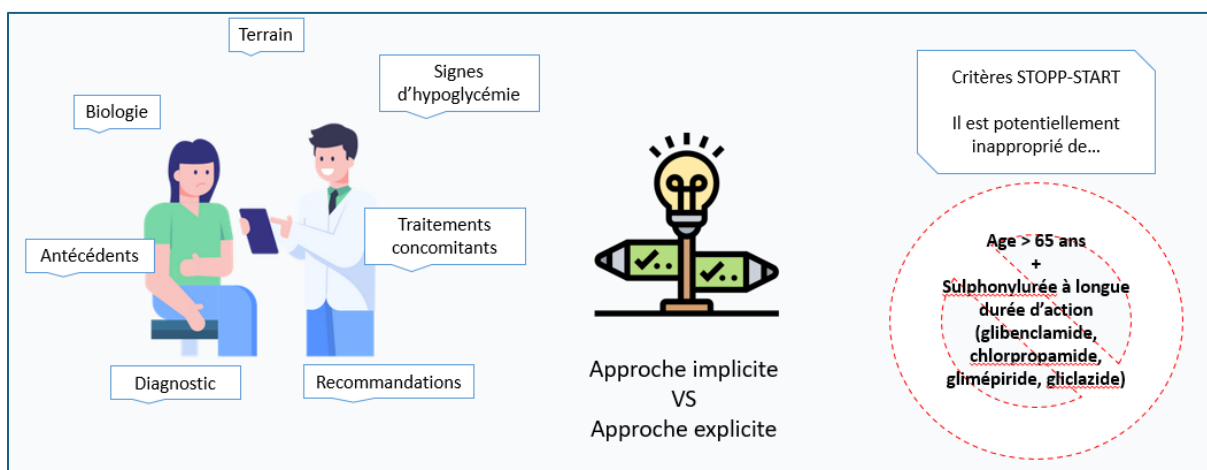


Figure 3. Comparaison des approches implicites et explicites dans la prise en charge du patient vivant avec un diabète de type 2

L'approche implicite est très efficace et souvent pertinente. En effet, elle mobilise le plus souvent un ou des experts de la spécialité et/ou en pharmacie clinique, permettant de mobiliser de manière optimale les recommandations des sociétés savantes et de les adapter au contexte particulier du patient. Cependant, certaines limites ont été soulevées, notamment une variabilité inter-clinicienne due aux différences dans le jugement clinique et le temps nécessaire pour évaluer chaque prescription (90). Surtout, cette approche implicite peut être chronophage et elle s'appuie sur une ressource rare et onéreuse, et elle peut nécessiter une formation spécifique pour être appliquée efficacement (46). L'utilisation des approches implicites et explicites permettent de réduire significativement le nombre de PPI chez les patients hospitalisés, améliorant la pertinence des prescriptions (83), diminuant le risque d'effets indésirables des médicaments (91), réduisant les coûts des soins de santé (92) et augmentant la qualité de vie liée à la santé (93). Ces approches

permettent également de diminuer le risque de ré-hospitalisation dans les 30 jours après la sortie du patient (94). Ces avantages ont été observés dans divers contextes : en milieu hospitalier (95,96), en soins primaires (97-99), ou encore dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (100,101). Ces études soulignent également l'importance de la collaboration entre les différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients (médecins généralistes, pharmaciens ou infirmières etc.), y compris chez les patients vivant avec un DT2.

Les définitions explicites sont formulées sous forme de règles conditionnelles, souvent exprimées selon une logique « *SI...ALORS...* » (autrement dit « *IF... THEN...* » en anglais). Par exemple, selon le critère **STOPP** : « *SI* un patient âgé de plus de 65 ans est traité par une sulfonurée de longue durée d'action (ex. glyburide), *ALORS* cette prescription est inappropriée en raison d'un risque accru d'hypoglycémie sévère ». Ces critères explicites permettent de créer des algorithmes « *SI... ALORS...* », on parle alors de traduction en langage structuré ou langage semi-naturel, quand les éléments du critère sont transformés en codes ou éléments codables (exemple : âge > 65 ; code ATC) (102-104). Ces algorithmes peuvent ainsi être intégrés dans des systèmes d'aide à la décision, facilitant l'identification automatique des PPI (105-107). Ces systèmes d'aide à la décision permettant d'automatiser des règles de détection explicite sont aujourd'hui peu utilisés dans la prise en charge du patient vivant avec un DT2 (108).

Messages clés :

- Deux approches complémentaires sont utilisées pour détecter les prescriptions potentiellement inappropriées ;
- L'approche implicite évalue la pertinence de chaque traitement en fonction du contexte personnel du patient ; mais elle est basée sur un jugement expert dans le domaine
- L'approche explicite peut être facilement intégrée et automatisée dans les systèmes d'aide à la décision clinique pour faciliter la détection des prescriptions potentiellement inappropriées par les non-spécialistes du diabète.

IV. Objectifs et structuration du travail de thèse

1. Contexte : le projet PreciDIAB

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans le cadre du projet du Centre National de Médecine de Précision des Diabètes (PreciDIAB). Le projet PreciDIAB est composé de 12 workpackages (WP), couvrant la recherche translationnelle, la recherche clinique, la valorisation et la formation, visant à développer des méthodes innovantes et scientifiquement validées pour prévenir et gérer le diabète. En particulier, Le WP6 se concentre sur la prévention de la iatrogénie médicamenteuse et l'optimisation de la prescription des traitements antidiabétiques en identifiant les PPI. Le projet du WP6 vise à améliorer significativement la gestion des médicaments dans le diabète en évitant les EIM grâce à l'utilisation d'outils numériques et des données de soins de routine Figure 4.

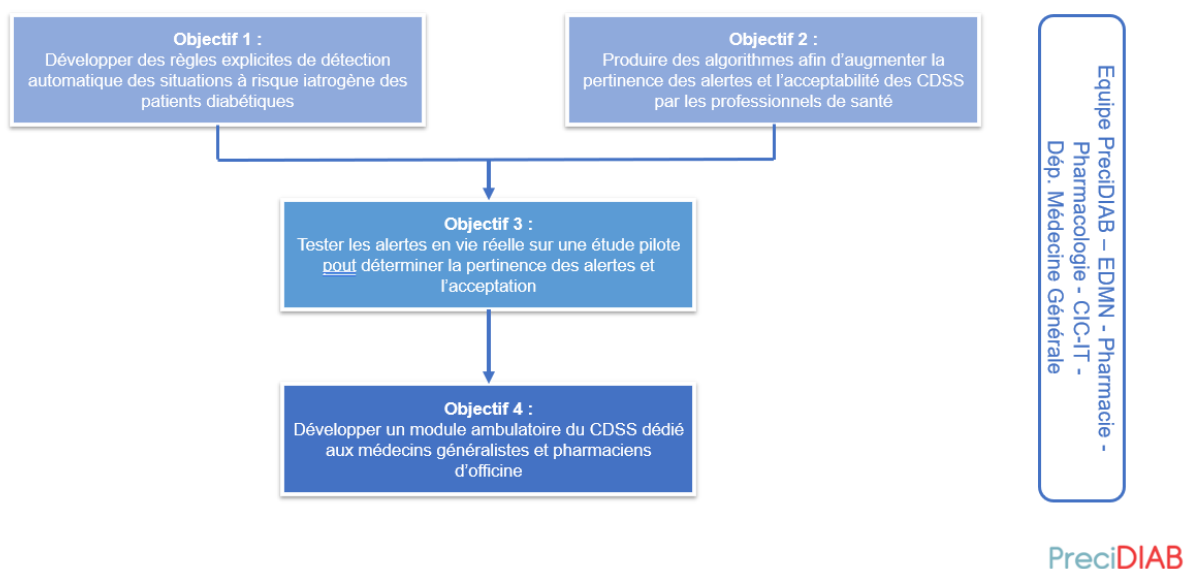


Figure 4. Détection intégrée des prescriptions potentiellement inappropriées chez les patients vivant avec un diabète de type 2

2. Objectif de ce travail de thèse

L'objectif de cette thèse est de répondre à l'objectif 1 du WP6 PreciDIAB par l'élaboration d'une liste de définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées des traitements antidiabétiques (hors insuline) chez le patient vivant avec un DT2 (PPI-AD).

Pour atteindre cet objectif, nous nous sommes appuyés sur des travaux similaires réalisés au sein de l'équipe METRICS et cherchant à établir des listes de critères et sur les méthodologies utilisées pour créer les autres outils explicites. Il s'agit, notamment, des travaux du Pr. Jean-Baptiste BEUSCART cherchant à définir des critères pour standardiser les revues médicamenteuses chez les personnes âgées et les travaux du Dr. Nicolas BACLET cherchant à élaborer une liste de définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées des antibiotiques chez le patient de plus de 75 ans (109,110).

Ainsi, nous avons choisi de mettre en œuvre une approche en 3 étapes (Figure 5) décrite dans notre protocole d'étude rédigé en amont de ce travail de thèse et disponible en Annexe : Protocole d'étude (111).

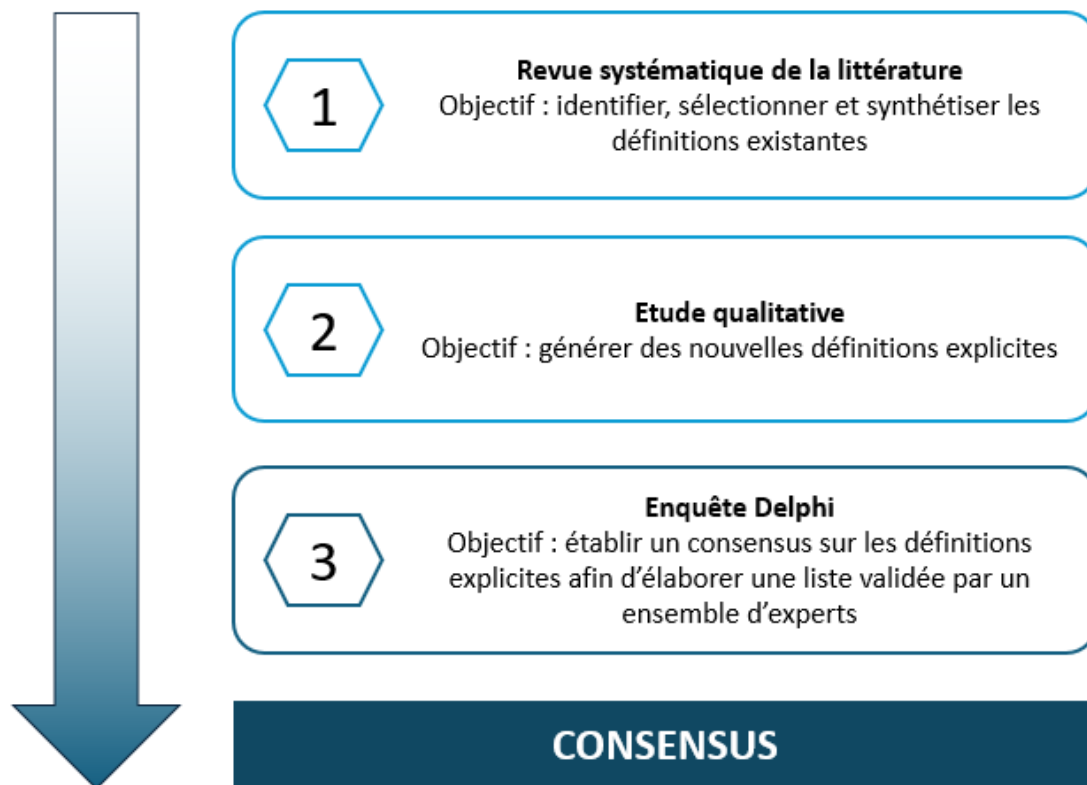


Figure 5. Etapes chronologiques du travail de recherche

Étape 1 : l'objectif est de réaliser une revue systématique de la littérature afin d'identifier, de sélectionner et de synthétiser les définitions de PPI-AD déjà décrites dans la littérature (112). La revue est réalisée et rédigée en suivant les lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Ce travail bénéficie d'un appui méthodologique du Service Commun de Documentation de l'Université de Lille.

Étape 2 : l'objectif est de réaliser une étude qualitative en mettant en œuvre la méthode des groupes nominaux, une méthode permettant la génération de nouvelles idées, pour faire émerger de nouvelles définitions explicites (113,114). Cette étude qualitative implique le recrutement de professionnels de santé de plusieurs disciplines afin de tenir compte de l'importance de la prise en charge multidisciplinaire des patients vivant avec un DT2 (29).

Ce travail est réalisé en collaboration avec le département de médecine générale de la faculté de médecine de l'UFR3S, le service de diabétologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, les maîtres de stage de pharmacie d'officine et le groupe de la revue régionale des interventions pharmaceutiques du Nord.

Étape 3 : l'objectif est d'établir un consensus par la méthode Delphi, une méthode structurée d'interaction de groupe qui s'appuie sur des questionnaires, pour soumettre l'ensemble des définitions explicites identifiées et sélectionnées suite aux étapes 1 et 2. Cette méthodologie nous permet d'élaborer une liste validée de façon consensuelle des PPI-AD (113,115). Ce travail est réalisé avec Derya BUGDAY, étudiante en Master 2 sciences du médicament, parcours optimisation thérapeutique, dont je suis l'encadrant de son mémoire soutenu publiquement le vendredi 13 septembre 2024 « Définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antidiabétiques chez les patients vivant avec un DT2 : développement d'un consensus d'experts par la méthode Delphi ».

Chapitre 2 – Revue systématique de la littérature

I. Introduction

Pour répondre à notre objectif 1 du WP6 PreciDIAB, la première étape du projet consiste en une revue systématique de la littérature. L'objectif de cette revue de la littérature est de réaliser un état des lieux des définitions explicites de PPI-AD afin de recenser l'ensemble des définitions déjà décrites et de mettre en évidence les éventuellement lacunes existantes.

Pour mener à bien ce travail, nous avons eu l'appui méthodologique des documentalistes du service commun de documentation de l'Université de Lille (<https://bu.univ-lille.fr/>) qui nous ont accompagnés dans la construction de la stratégie de recherche documentaire et l'identification des bases de données pertinentes.

Conformément aux standards de qualité en matière de revues systématiques, nous avons appliqué la méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) et rédigé nos travaux selon ces lignes directrices, garantissant ainsi la transparence et la reproductibilité des résultats. Le protocole a été enregistré sur PROSPERO (CRD42021250028). Ce travail a été publié dans le journal PlosOne (116).

II. Matériel & méthodes

La stratégie de recherche a été réalisée dans 4 bases de données : Medline (via PubMed), Embase, Web of Science et Scopus. La sélection des études a été réalisée en double aveugle de façon indépendante par Paul Quindroit, maître de conférences universitaire en sciences infirmière, et moi-même. En cas de désaccord, la décision était prise par Madleen Lemaitre, maître de conférences universitaire et praticien hospitalier en diabétologie. Les mentions de définitions explicites ont ensuite été classées en groupes en fonction du médicament (selon le système de classification ATC) et de l'organe (cœur, foie, rein, etc.). Tout désaccord, a été discuté avec Madleen Lemaitre.

III. Principaux résultats

L'analyse a identifié 39 publications contenant au moins une définition explicite des PPI-AD, totalisant 171 mentions. Ces définitions ont été classées en six catégories : âge, dysfonctions rénale, cardiaque, hépatique, pancréatique et autres conditions (exemple : acidose lactique, interactions médicamenteuses, hypoglycémie, troubles cognitifs) Tableau 1.

Tableau 1. Nombre de mentions de définitions explicites de PPI-AD, classées par organe ou par âge

	Dysfonctionnement rénal	L'âge	Insuffisance cardiaque	Dysfonctionnement hépatique	Dysfonctionnement pancréatique	Autres conditions	Total
Biguanides	n = 35	n = 3	n = 4	n = 6	n = 1	n = 8	57
Thiazolidinediones	-	n = 2	n = 5	n = 1	-	n = 1	9
Glinides	n = 1	-	-	-	-	-	1
Sulfonylurées	n = 12	n = 30	n = 1	n = 1	-	n = 5	49
Agonistes des récepteurs du GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1)	n = 12	n = 1	-	-	n = 2	-	15
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4	n = 11	-	-	-	n = 3	n = 1	15
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	n = 3	-	-	-	-	-	3
Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)	n = 13	n = 1	-	-	-	-	14
Associations de médicaments antidiabétiques	n = 7	-	-	-	-	-	7
Agents diabétiques oraux (à l'exception de la metformine)	-	n = 1	-	-	-	-	1
Total	94	38	10	8	6	15	171

Les situations les plus fréquentes concernaient :

- Dysfonction rénale : 94 mentions (56%).
- Âge : 38 mentions (22%).
- Médicaments les plus concernés : metformine (57 mentions, 34%), sulfamides hypoglycémisants (49 mentions, 29%).

Les définitions variaient selon les publications, notamment concernant les critères d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire estimé calculé par différentes méthodes) et le niveau de précision (ex. « dysfonction hépatique » vs. critères biochimiques précis).

IV. Conclusion

En appliquant des méthodes robustes et reproductibles nous avons réalisé une revue systématique de la littérature qui nous a permis d'identifier 56 définitions explicites des PPI-AD (hors insuline) chez les patients vivant avec un DT2. Nous avons montré que la portée des définitions était souvent limitée à l'âge ou à la fonction rénale et aux biguanides ou aux sulfamides hypoglycémisants tandis que les traitements plus récents (inhibiteurs du SGLT-2, agonistes des récepteurs du GLP-1) étaient largement absents. De plus, elles étaient hétérogènes dans leur formulation et ne reposaient pas sur un consensus clair, rendant leur application complexe pour les professionnels de santé non spécialisés en diabétologie.

Ces travaux ont également montré qu'il n'y avait pas d'approche structurée et validée permettant d'identifier de manière explicite et consensuelle les PPI-AD. Contrairement à d'autres domaines

comme la gériatrie, où des outils explicites tels que les critères **Beers** ou **STOPP/START** sont bien établis.

Ces constats justifient la nécessité d'établir une liste de définitions explicites des **PPI-AD** en explorant les pratiques des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient vivant avec un **DT2** grâce à une étude qualitative. Enfin, un consensus d'experts via la méthode **Delphi** sera ensuite mis en place pour aboutir à une liste validée et applicable en routine clinique.

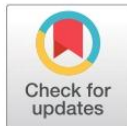
RESEARCH ARTICLE

Defining explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A systematic review

Erwin Gerard^{1,2*}, Paul Quindroit¹, Madleen Lemaitre^{3,4}, Laurine Robert^{1,2}, Sophie Gautier⁵, Bertrand Decaudin^{2,6}, Anne Vambergue^{3,7}, Jean-Baptiste Beuscart¹

1 Univ. Lille, CHU Lille, ULR 2694 - METRICS: Évaluation des Technologies de Santé et des Pratiques Médicales, Lille, France, **2** CHU Lille, Institut de Pharmacie, Lille, France, **3** CHU Lille, Department of Diabetology, Endocrinology, Metabolism and Nutrition, Lille University Hospital, Lille, France, **4** University of Lille, Lille, France, **5** CHU de Lille, Centre Régional de Pharmacovigilance, Lille, France, **6** Univ. Lille, CHU Lille, ULR 7365 - GRITA: Groupe de Recherche sur les Formes Injectables et les Technologies Associées, Lille, France, **7** European Genomic Institute for Diabetes, University School of Medicine, Lille, France

* erwin.gerard.etu@univ-lille.fr



OPEN ACCESS

Citation: Gerard E, Quindroit P, Lemaitre M, Robert L, Gautier S, Decaudin B, et al. (2022) Defining explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *PLoS ONE* 17(9): e0274256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274256>

Editor: Sairah Hafeez Kamran, Lahore College for Women University, PAKISTAN

Received: April 5, 2022

Accepted: August 25, 2022

Published: September 12, 2022

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274256>

Copyright: © 2022 Gerard et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its [Supporting information](#) files.

Abstract

Introduction

Potentially inappropriate prescriptions (PIPs) of antidiabetic drugs (ADs) (PIPADs) to patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have been reported in some studies. The detection of PIPs in electronic databases requires the development of explicit definitions. This approach is widely used in geriatrics but has not been extended to PIPADs in diabetes mellitus. The objective of the present literature review was to identify all explicit definitions of PIPADs in patients with T2DM.

Materials and methods

We performed a systematic review of the literature listed on Medline (via PubMed), Scopus, Web of Science, and, Embase between 2010 and 2021. The query included a combination of three concepts ("T2DM" AND "PIPs" AND "ADs") and featured a total of 86 keywords. Two independent reviewers selected publications, extracted explicit definitions of PIPADs, and then classified the definitions by therapeutic class and organ class.

Results

Of the 4,093 screened publications, 39 were included. In all, 171 mentions of PIPADs (corresponding to 56 unique explicit definitions) were identified. More than 50% of the definitions were related to either metformin (34%) or sulfonylureas (29%). More than 75% of the definitions were related to either abnormal renal function (56%) or age (22%). In addition, 20% (n = 35) mentions stated that biguanides were inappropriate in patients with renal dysfunction and 17.5% (n = 30) stated that sulfonylureas were inappropriate above a certain age. The definitions of PIPADs were heterogeneous and had various degrees of precision.

Funding: This research was funded by PreciDIAB, which is jointly supported by the French National Agency for Research (ANR- 18- IBHU- 0001), by the European Union (FEDER - agreement NP0025517), by the Hauts-de-France Regional Council (agreement 20001891/NP0025517) and by the European Metropolis of Lille (MEL, agreement 2019_ESR_11).

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: AD, antidiabetic drugs; ADE, adverse drug event; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; ASP, aspartate aminotransferase; ATC, anatomical therapeutic chemical; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GGT, gamma-glutamyl transferase; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; ICD-9-CM, international classification of diseases, ninth revision, clinical modification; KDIGO, kidney disease improving global outcomes; MDRD, modification of diet in renal disease; MeSH, medical subject heading; PIP, potential inappropriate prescription; PIPAD, potential inappropriate prescription related to antidiabetic drugs; PRISMA, preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses; SGLT-2, sodium-glucose transport protein 2; STOPP, screening tool of older persons' prescriptions; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

Conclusion

Our results showed that researchers focused primarily on the at-risk situations related to biguanide prescriptions in patients with renal dysfunction and the prescription of sulfonylureas to older people. Our systematic review of the literature revealed a lack of consensus on explicit definitions of PIPADs, which were heterogeneous and limited (in most cases) to a small number of drugs and clinical situations.

1 Introduction

For patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), most antidiabetic drugs (ADs) other than insulin (*i.e.* drugs in the A10B class, according to the Anatomical Therapeutic Classification System(ATC)) are prescribed by general practitioners or other primary care physicians [1]. There are clear guidelines on the prescription of ADs to patients with T2DM. However, according to a study conducted in all the community hospitals in 43 US states, the likelihood of an adverse drug event (ADE) in a patient taking an AD was 9.7% and was associated with an annual cost of \$2.59 billion [2]. In 2002, the estimated cost per patient per year in Europe was €2834; hence, the appropriate use of ADs might reduce the costs associated with the long-term complication [3]. Hence, potential inappropriate prescriptions (PIPs) of ADs to patients with T2DM appear to constitute a major issue.

The likelihood of PIPs can be reduced by applying two very different types of approach. Implicit approach is based on an expert judgment of the quality of care with regard to the patient's condition and the medical literature [4,5]. In contrast, explicit approach does not require a direct expert assessment and is based on the prescription data used and implemented for use in medical informatics [4,5]. The assessment of the appropriateness of ADs prescriptions is generally based on an implicit approach, with reference to guidelines (*e.g.* those issued by the American Diabetes Association or the European Association for the Study of Diabetes) or medical practice [6,7]. Moreover, a mixed implicit-explicit approach has recently been recommended as a way of minimizing PIPs [8,9].

In explicit approach, the detection of PIPs is usually based on definitions. Hence, a PIP is defined as drug use with a poor risk-benefit ratio—particularly when safer alternatives exist—and can be classified as underuse, overuse, or misuse [10–13]. PIPs are associated with elevated morbidity and mortality and have major financial consequences by requiring hospital admission or prolonging hospital stays, partly due to the occurrence of ADEs [2,14]. Most of the lists of PIPs in the literature have been developed for older people, using validated criteria such as the Beers criteria [15] and the Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP) criteria [16]. However, there are only five definitions of PIPs related to ADs (PIPADs) in older people. Although PIPADs in patients with T2DM have been reported in a number of studies [17–22], no validated criteria for these prescriptions have yet been published.

The objective of this systematic review of the literature was to list explicit definitions of PIPADs and thus improve the prescription of ADs by physicians who are not diabetologists.

2 Materials and methods

2.1 Search strategy

A method for developing explicit definitions of PIPADs in patients with T2DM has been published previously [23]. The present systematic review was reported in accordance with the

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [24,25]. The protocol was registered in the PROSPERO database (reference: CRD42021250028). Methodological assistance was provided by three librarians at the University of Lille (Lille, France). At each stage, the results were validated by four reviewers (A.V., M.L., J-B.B., and, S.G.). We systematically searched publications in the Medline (*via* PubMed), Embase, Web of Science and, Scopus databases. Studies were limited to those published in English and French between January 2010 and June 2021. Publications before 2010 were not included because drug strategies for the management of diabetes have changed particularly rapidly over the last ten years. Furthermore, 2010 corresponds to the year in which new classes of AD (such as glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors) were widely prescribed by primary care physicians and specialist physicians.

Our search strategy covered three topics: (i) diabetes and diabetic patients, (ii) PIPs, (iii) ADs. The search terms included two Medical Subject Heading (MeSH) terms or keywords for diabetes and diabetics patients, 21 for PIPs, and 63 ADs (S1 Table). The combination of these search terms generated a total of 2,646 queries.

This systematic review did not include a meta-analysis or a risk of bias assessment; the review's objective was solely to list published explicit definitions, regardless of the type of study.

2.2 Study selection

The Medline (*via* PubMed), Scopus, Web of Science and, Embase search results (containing each publication's title, author(s), journal, and, digital object identifier) were exported to an Excel file (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). The publication titles were initially screened independently by two reviewers (E.G. and P.Q.), and 10% of the sample were selected at random and checked by a third reviewer (M.L.). Firstly, records were screened on the basis of the title. The exclusion criteria were as follows: studies in types of diabetes other than T2DM (*e.g.* type 1 diabetes, gestational diabetes, and secondary diabetes), studies in non-human models (*e.g.* cells and mice), and studies of medications other than ADs (*e.g.* insulins).

Secondly, two reviewers (E.G. and P.Q.) assessed publications for possible retrieval by analyzing the abstract. The exclusion criteria were as follows: studies in types of diabetes other than T2DM (*e.g.* type 1 diabetes and gestational diabetes), studies in non-human models (*e.g.* cells and mice), and studies of medications other than ADs (*e.g.* insulins).

Lastly, publications were assessed for eligibility. The aim was to identify publications in which there was at least one mention of an explicit definition of a PIPAD in patients with T2DM. The exclusion criteria were as follows: drug class not specified, studies involving patients with T2DM but not ADs, or the absence of an explicit definition. A definition was considered to be implicit (*i.e.* not explicit) if it was based on (i) guidelines or expert knowledge or (ii) a dosage adjustment based on a laboratory parameter but for which quantitative criteria were lacking (*e.g.* adjustment of the dose to the patient's level of renal function but without any mention of the creatinine or estimated glomerular filtration rate (eGFR) cut-off). A definition was considered to be explicit if it was based on prescription data and did not require expert knowledge. For example, the STOPP criteria explicitly state that glibenclamide is inappropriate for adults 65 years of age or older [16].

2.3 Data extraction

Full manuscripts were obtained for all titles and abstracts that met the inclusion criteria and were then coded with NVivo software (version 12, QSR International Pty Ltd. Australia 2020).

Two reviewers (E.G. and P.Q.) independently examined the full text and extracted any mentions of explicit definitions. A third reviewer (M.L.) was called upon to resolve any differences of opinion and helped to form a consensus. At this stage, the following records were excluded: studies that did not include T2DM, studies of animals or cultured cells, pharmacological studies, studies about mechanisms of action, and definitions that considered patients with T2DM but did not consider ADs.

2.4 Classification and aggregation of PIPADs mentions into definitions

The mentions of explicit definitions were then classified into groups by two independent reviewers (E.G. and P.Q.), according to the drug (in the ATC Classification System) and the organ (heart, liver, kidney, *etc.*). For example, all mention of definitions for metformin and renal failure that were deemed to be similar were grouped together. For example: “*metformin is inappropriate with an eGFR < 30 ml/min/1.73 m²*” and “*metformin is inappropriate with an eGFR < 30 ml/min calculated with the calculated with the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation*” were aggregated into “*metformin is inappropriate with an eGFR < 30 ml/min*”. A third reviewer (M.L.) was called upon to resolve any differences of opinion. Similar mentions were then aggregated into definitions and validated by four reviewers (A.V., M.L., J-B.B., and, S.G.).

3 Results

3.1 Selection of studies

The set of 2,646 queries generated 4,093 non-duplicate hits. The selection process identified 39 publications with at least one mention of an explicit definition of PIPADs and that met the criteria for inclusion in the systematic review. The PRISMA flowchart is shown in [Fig 1](#). The full search strategy is given in [S1 Table](#).

3.2 Classification of mentions of PIPADs

A total of 171 mentions of explicit definitions of PIPADs were extracted from the 39 publications. The full list of word-for-word mentions is given in [S2 Table](#). The mentions were classified into six domains related respectively to age, renal dysfunction, heart failure, liver dysfunction, pancreas dysfunction, and, other conditions ([Table 1](#)). The “other conditions” included lung dysfunction, diabetic ketoacidosis, lactic acidosis, dehydration, drug-drug interactions, hypoglycemia, cognitive impairment, at-risk occupations, and, obesity.

Two clinical situations related to PIPADs were very frequently mentioned by researchers: 94 (56%) of the mentions were related to renal dysfunction, and 38 (22%) were related to an age limit. Consequently, more than 75% (n = 132) of the mentions defined PIPADs with regard to age and renal dysfunction. Most of the mentions related to age (n = 33 out of 38) were in publications on PIPs in elderly people (*i.e.* the STOPP criteria [16], the Beers criteria [15], and the “PRescribing Optimally in Middle-aged People’s Treatments” criteria [26]). Two drugs were very frequently mentioned in definitions of PIPADs: 57 (34%) concerned metformin and 40 (29%) concerned sulfonylureas. These two clinical situations and two drugs were combined in many definitions of PIPADs. For example, 20% (n = 35) mentions stated that biguanides were inappropriate in patients with renal dysfunction and 17.5% (n = 30) stated that sulfonylureas were inappropriate above a certain age.

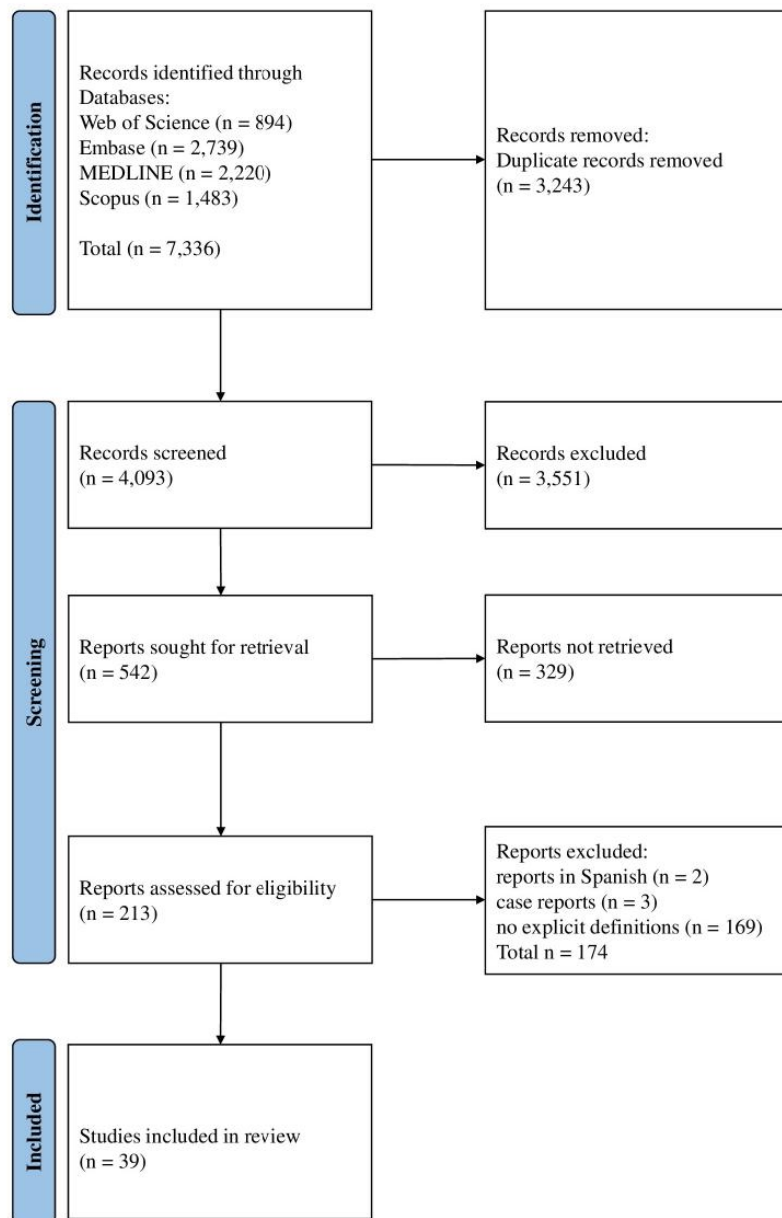


Fig 1. PRISMA flow diagram, describing the selection and screening process.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274256.g001>

3.3 Aggregation of mentions into definitions

Similar mentions of PIPADs were aggregated into unique definitions. All the mentions of PIPADs related to renal function used an eGFR threshold. Most researchers used the

Table 1. The number of explicit mentions of PIPADs, classified by organ or by patient age.

Drug class	Renal dysfunction	Age	Heart failure	Liver dysfunction	Pancreas dysfunction	Other conditions	Total
Biguanides	n = 35	n = 3	n = 4	n = 6	n = 1	n = 8	57
Thiazolidinediones	-	n = 2	n = 5	n = 1	-	n = 1	9
Glinides	n = 1	-	-	-	-	-	1
Sulfonylureas	n = 12	n = 30	n = 1	n = 1	-	n = 5	49
Glucagon-like peptide-1 receptor agonists	n = 12	n = 1	-	-	n = 2	-	15
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	n = 11	-	-	-	n = 3	n = 1	15
Alpha glucosidase inhibitors	n = 3	-	-	-	-	-	3
Sodium-glucose transport protein 2 inhibitors	n = 13	n = 1	-	-	-	-	14
Associations of antidiabetic drugs	n = 7	-	-	-	-	-	7
Oral diabetic agents (except metformin)	-	n = 1	-	-	-	-	1
Total	94	38	10	8	6	15	171

For example, 35 mentions stated that biguanides are potentially inappropriate in patients with renal dysfunction.

n = number of mentions.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274256.t001>

thresholds of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). The 94 mentions of PIPADs related to renal function were therefore grouped into 24 explicit definitions of PIPADs. The results are summarized in Table 2, in which each green cell corresponds to an explicit definition of PIPADs. It appeared that a broad range of thresholds were suggested. For instance, seven different thresholds of eGFR were suggested for PIPs of biguanides; this resulted in seven different definitions of PIPADs.

The mentions of PIPADs related to age used five different age thresholds, from an age under 18 years to an age over 85. The 38 age-related mentions of PIPADs were therefore grouped into 11 explicit definitions. Results are summarized in Table 3, in which each green cell corresponds to an explicit definition of PIPADs. It appears that most of the publications (n = 27) suggested a threshold of 65 years and over for sulfonylureas (based on the STOPP

Table 2. Explicit definitions of PIPADs by renal failure stage, according to the KDIGO definition and classification system for acute kidney injury.

Drug class	eGFR < 15 ml/min	eGFR < 30 ml/min	eGFR < 45 ml/min	eGFR < 60 ml/min	eGFR < 90 ml/min	eGFR ≥ 90 ml/min	Other conditions	Total
Biguanides	n = 3	n = 15	n = 3	n = 9	n = 2	n = 1	n = 2	35
Glinides	-	-	-	-	-	-	n = 1	1
Sulfonylureas	-	n = 7	n = 3	-	-	-	n = 2	12
Glucagon-like peptide-1 receptor agonists	n = 1	n = 10	n = 1	-	-	-	-	12
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	n = 2	n = 3	n = 5	n = 1	-	-	-	11
Alpha glucosidase inhibitors	-	n = 3	-	-	-	-	-	3
Sodium-glucose transport protein 2 inhibitors	-	-	n = 6	n = 6	-	-	n = 1	13
Associations of antidiabetic drugs	-	-	-	n = 1	-	-	n = 6	7
Total	6	38	18	17	2	1	12	94

Each green cell corresponds to an explicit definition of PIPADs. For example, "the prescription of biguanides are potentially inappropriate when the eGFR is below 15 mL/min".

n = number of mentions; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274256.t002>

Table 3. Explicit definitions of PIPADs by age group.

Drug class	Age < 18	Age > 45	Age > 60	Age > 65	Age > 75	Age > 80	Age > 85	Total
Biguanides	-	-	-	-	-	n = 2	n = 1	3
Thiazolidinediones	n = 1	-	-	-	n = 1	-	-	2
Sulfonylureas	-	n = 1	n = 1	n = 27	n = 1	-	-	30
Glucagon-like peptide-1 receptor agonists	-	-	-	-	n = 1	-	-	1
Sodium-glucose transport protein 2 inhibitors	-	-	-	-	n = 1	-	-	1
Oral diabetic agents (except metformin)	-	-	-	-	-	n = 1	-	1
Total	1	1	1	27	4	3	1	38

Each green cell corresponds to an explicit definition of PIPADs. For example “Thiazolidinediones are potentially inappropriate in patients over the age of 75”. n = number of mentions for each explicit definition.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274256.t003>

criteria [16]), although one publication suggested a threshold of 75 and over. Two age thresholds were also suggested for biguanides.

The 39 mentions not related to renal function or age were aggregated into 21 unique definitions (S3 Table). After aggregation and validation by the steering committee, the 171 mentions gave rise to a total of 56 unique definitions.

3.4 Heterogeneity of mentions related to the same definition of PIPADs

The mentions related to each definition are detailed in S2 Table. It can be seen that the written formulation of a mention related to a given definition of PIPADs varied from one publication to another. For the definition of biguanides, for the example, researchers estimated renal insufficiency with several different methods (creatinine clearance with the Cockcroft-Gault formula, or the eGFR according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation or the CKD-EPI equation) or did not specify the method.

For a given definition, the level of precision varied from one mention to another. For example, 5 mentions were identified for the definition “Metformin is inappropriate in patients with liver dysfunction”. One mention was simply “liver dysfunction”, whereas another defined liver dysfunction as “an elevation of the liver enzyme activity ((alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (ASP)) >3-fold the normal range and, the presence of common symptoms of liver dysfunction”, and another stated “Metformin is inappropriate in patients with severe hepatic dysfunction, defined as biochemical evidence of hypoalbuminemia and abnormal serum levels of at least two of the following: total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) and, gamma-glutamyl transferase (GGT)”.

Lastly, 22% of the mentions (n = 39: 17 for renal dysfunction, 8 for age, and 14 for other conditions) leading to a definition were found only once, i.e. in a single study.

4 Discussion

We reviewed the literature on explicit definitions of PIPADs. Based on mentions from 39 sources, we recorded a total of 56 explicit definitions. Our results showed that researchers focused primarily on the at-risk situations related to biguanides prescriptions in patients with renal dysfunction and the prescription of sulfonylureas to older people. The eGFR and/or age thresholds in explicit definitions and the definition’s level of precision and written formulation were very heterogeneous. Furthermore, many explicit definitions were mentioned in a single publication only. Our results therefore revealed a lack of consensus on explicit definitions of PIPADs.

Many studies have highlighted the risks associated with prescribing metformin to patients with renal failure, including the risk of lactic acidosis [27–29]. As expected, we found a large number of definitions of PIPADs related to this situation [30–32]. Likewise, the risk of ADEs with sulfonylureas in older people (with a high risk of hypoglycemia and secondary complications) has been widely reported [33–37] and has been widely publicized through the STOPP criteria [16,38]. Our results showed that the most likely at-risk situations have been identified and suggested as PIPs by many researchers. In contrast, other classes of AD were less well represented in the literature definitions of PIPs: DPP-4 inhibitors (n = 15, including 11 related to renal dysfunction), GLP-1 RAs (n = 15, including 12 related to renal dysfunction), and sodium-glucose transport protein 2 (SGLT-2) inhibitors (n = 14 including 13 related to renal dysfunction). However, GLP-1 RAs are associated with hypoglycemic ADEs, and SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors are associated with cardiovascular ADEs [39–43]. Furthermore, most of the clinical situations associated with a risk of ADEs were related to age and renal insufficiency only; we did not identify any explicit definitions related to hypoglycemia or glycated hemoglobin levels.

Our results highlighted the lack of consensus and the heterogeneity of the definitions. In the literature, there was no agreement on the eGFR cut-off that influenced the prescription of metformin. In fact, we noted seven different eGFR thresholds at which metformin was potentially inappropriate. Ten publications suggested that GLP-1 RAs are inappropriate when the eGFR is < 30 ml/min (n = 10 mentions per definition), whereas another publication suggested an eGFR < 15 ml/min (n = 1) and yet another suggested an eGFR < 45 ml/min (n = 1). This variety might be due to the publications' geographical diversity and different publication dates. Furthermore, the eGFR thresholds were not standardized, and several estimators were used (e.g. the CKD-EPI equation and the Cockcroft-Gault formula) [44]. Concerning the age criteria, most of explicit definitions were based on the Beers criteria or the STOPP criteria (i.e. in older patient populations) [15,16]. However, some publications suggested new age thresholds that had not been validated by an expert group. Furthermore, for a given definition of PIPADs, the level of precision, written formulation and, domain varied from one mention to another. Co-morbidities were described with a variable degree of precision. For example: “*Thiazolidinediones are contraindicated in patients with a history of heart failure*” was less precise than “*Thiazolidinediones are inappropriate in patients with a history of hospitalization for heart failure (~1 hospitalization with a main diagnosis of heart failure (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) code = 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.11, 404.91, or 428)) before the thiazolidinedione was prescribed*”. The definition was sometimes vague; for example, “*Metformin is inappropriate in patients with respiratory dysfunction*” specified neither the type of respiratory dysfunction nor whether the dysfunction was acute or chronic. Lastly, many explicit definitions of PIPADs were quoted only once, in a single publication. Some of these definitions of PIPADs were surprising, such as “*oral diabetic agents (except metformin) are potentially inappropriate in patients aged 80 and over*” [45] (Table 3) and “*Metformin is not recommended for use after the age of 80*” [46] (Table 3). These definitions of PIPADs are not consistent with current guidelines and should probably not be promoted. Definitions of PIPADs quoted only one should therefore be considered with caution and should be validated by expert consensus.

The value of explicit definitions

Our present results highlight the need to establish an expert consensus on PIPAD definitions that can be translated explicitly (via a qualitative study and a Delphi survey) and applied to patients with T2DM. Next to the systematic review, the qualitative study will aim to identify as

many explicit definitions as possible, then the Delphi survey will aim to provide a consensus among them as show as in our published protocol [23]. Most strategies for prescribing ADs are based on guidelines and expert's opinion with implicit definitions. Worldwide, many rational, evidence-based, consensual guidelines have been published. The diffusion of validated explicit PIPADs could assist in the prescribing of ADs for non-diabetologist physicians. This approach has never been used in diabetology whereas it has been successful in other domains, such as in the geriatrics, to improve the appropriateness and fight against ADEs in older people with complex drug regimens [47–49].

Limitations

Firstly, the search was limited to the Medline *via* PubMed, Embase, Web of Science and, Scopus database. A second limitation is the possible omission of certain keywords and MeSH terms, some PIPADs definitions might not therefore have been found. Thirdly, the review period started on January 2010 and ended in June 2021, i.e. more than six months before submission of the manuscript. However, we checked that an update did have not an impact on the present results. Fourthly, the most frequently found definitions of PIPADs were based on older patients or patients with renal insufficiency, whereas T2DM is not limited to these patient profiles. Fifthly, we focused solely on drug therapy in patients with T2DM, regarding insulin therapy, it is less easy to define explicitly the risks of inappropriate prescriptions. Indeed, their prescriptions are regularly subject to expert advice, their dosage is variable both inter-individually (e.g. weight, age) and intra-individually (e.g. time of day, physical activity). Lastly, the selected studies came from various countries, in which the definitions of PIPADs sometimes depend on guidelines issued by national authorities and learned societies. For example, thiazolidinediones are no longer authorized in France but are available in the United States. The overall management of patients with T2DM will require specific, in-depth work in the future.

5 Conclusion

Our systematic review identified 56 explicit definitions of PIPADs (excluding insulins) in patients with T2DM. The scope of the definitions was often limited to age, renal function, biguanides, and sulfonylureas. Many definitions of PIPADs were suggested only once in a single publication, and the definitions were generally very heterogeneous.

A list of explicit definitions of PIPADs based on expert consensus is needed to improve the prescribing of ADs by physicians who are not diabetologists. The next steps of our work will therefore consist in completing this list of PIPADs in patients with T2DM with expert opinions by a qualitative study. Then, the Delphi survey will aim to provide a consensus among them.

Supporting information

S1 Table. Search strategies for Medline (via PubMed), Web of Science, Scopus, and Embase.
(PDF)

S2 Table. Mentions of explicit definitions of PIPADs extracted from the publications.
(PDF)

S3 Table. Aggregated definitions of PIPADs not related to renal function or age.
(PDF)

Acknowledgments

The authors thank Laurence Crohem, Anne-Sophie Guilbert and Julien Meignotte (University Library, University of Lille, Lille, France) for helping to develop the database queries.

The authors thank David Fraser (Biotech Communication) for English editing.

Author Contributions

Conceptualization: Erwin Gerard, Paul Quindroit, Anne Vambergue, Jean-Baptiste Beuscart.

Data curation: Erwin Gerard, Paul Quindroit.

Formal analysis: Erwin Gerard.

Funding acquisition: Erwin Gerard, Paul Quindroit, Madleen Lemaitre.

Methodology: Erwin Gerard, Paul Quindroit, Anne Vambergue.

Project administration: Paul Quindroit, Jean-Baptiste Beuscart.

Supervision: Anne Vambergue, Jean-Baptiste Beuscart.

Validation: Laurine Robert, Sophie Gautier, Bertrand Decaudin, Anne Vambergue, Jean-Baptiste Beuscart.

Visualization: Jean-Baptiste Beuscart.

Writing – original draft: Erwin Gerard, Paul Quindroit.

Writing – review & editing: Madleen Lemaitre, Laurine Robert, Sophie Gautier, Bertrand Decaudin, Anne Vambergue, Jean-Baptiste Beuscart.

References

1. Santé Publique France (2018) Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice, France.
2. Spector WD, Limcangco R, Furukawa MF, Encinosa WE (2017) The Marginal Costs of Adverse Drug Events Associated With Exposures to Anticoagulants and Hypoglycemic Agents During Hospitalization. *Medical Care* 55(9):856–863. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000780> PMID: 28742544
3. Jönsson B (2002) Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 45(Suppl 1):S5–S12. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0858-x> PMID: 27942782
4. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al (2007) Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 370(9582):173–184. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61091-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61091-5) PMID: 17630041
5. Brook RH, Davies-Avery A, Greenfield S, et al (1977) Assessing the Quality of Medical Care Using Outcome Measures: An Overview of the Method. *Medical Care* 15(9):i-vii+ix-x+1–165. PMID: 895236
6. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al (2020) 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 63(2):221–228. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w> PMID: 31853556
7. American Diabetes Association (2021) Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 44(Suppl 1):S1–S2. <https://doi.org/10.2337/dc21-Sint> PMID: 33298409
8. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart J-B, et al (2021) REVIEW of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 77(11):1713–1724. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03145-6> PMID: 34115158
9. Mangin D, Bahat G, Golomb BA, et al (2018) International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging* 35(7):575–587. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0554-2> PMID: 30006810
10. Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A (2005) Adverse Drug Reactions in an Elderly Hospitalised Population: Inappropriate Prescription is a Leading Cause. *Drugs & Aging* 22(9):767–777. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522090-00005> PMID: 16156680

11. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D (2009) Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr* 9:5. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-5> PMID: 19175914
12. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllenstein H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S (2015) Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 71(12):1525–1533. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1950-8> PMID: 26407684
13. Thevelin S, Spinewine A, Beuscart J, et al (2018) Development of a standardized chart review method to identify drug-related hospital admissions in older people. *Br J Clin Pharmacol* 84(11):2600–2614. <https://doi.org/10.1111/bcp.13716> PMID: 30007041
14. Al Khaja KAJ, Ahmed Isa H, Veeramuthu S, Sequeira RP (2018) Potentially Inappropriate Prescribing in Older Adults with Hypertension or Diabetes Mellitus and Hypertension in a Primary Care Setting in Bahrain. *Med Princ Pract* 27(3):241–249. <https://doi.org/10.1159/000488055> PMID: 29495011
15. 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: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. *J Am Geriatr Soc* 67(4):674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767> PMID: 30693946
16. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P (2015) STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 44(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145> PMID: 25324330
17. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts E-H (1999) Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded: Short reports. *Diabetic Medicine* 16(8):692–696. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00115.x> PMID: 10477216
18. Sweileh WM (2007) Contraindications to metformin therapy among patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharm World Sci* 29(6):587–592. <https://doi.org/10.1007/s11096-007-9095-1> PMID: 17333496
19. Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, Swanson D, Rao RH (2002) Evaluation of Prescribing Practices: Risk of Lactic Acidosis With Metformin Therapy. *Arch Intern Med* 162(4):434. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.4.434> PMID: 11863476
20. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, et al (2003) Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 290(1):81–85. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.81> PMID: 12837715
21. Christiaens A, Boland B, Germanidis M, Dalleur O, Henrard S (2020) Poor health status, inappropriate glucose-lowering therapy and high one-year mortality in geriatric patients with type 2 diabetes. *BMC Geriatr* 20(1):367. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01780-9> PMID: 32972389
22. Muller C, Dimitrov Y, Imhoff O, et al (2016) Oral antidiabetics use among diabetic type 2 patients with chronic kidney disease. Do nephrologists take account of recommendations? *Journal of Diabetes and its Complications* 30(4):675–680. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.01.016> PMID: 26900098
23. Quindroit P, Baclet N, Gerard E, et al (2021) Defining Potentially Inappropriate Prescriptions for Hypoglycaemic Agents to Improve Computerised Decision Support: A Study Protocol. *Healthcare* 9(11):1539. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111539> PMID: 34828585
24. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 339(jul 21 1):b2700–b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700> PMID: 19622552
25. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al (2021) PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160> PMID: 33781993
26. Cooper JA, Ryan C, Smith SM, et al (2014) The development of the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) criteria. *BMC Health Serv Res* 14(1):484. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0484-6> PMID: 25410615
27. Kuan IHS, Savage RL, Duffull SB, Walker RJ, Wright DFB (2019) The Association between Metformin Therapy and Lactic Acidosis. *Drug Saf* 42(12):1449–1469. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00854-x> PMID: 31372935
28. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA (2016) Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 65(2):20–29. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014> PMID: 26773926
29. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK (2014) Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 312(24):2668–2675. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15298> PMID: 25536258
30. Ramachandran M, Loi B, Mat Ariff N, et al (2020) Appropriateness of metformin prescription for type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease (Stages 3–5). *Malays J Pathol* 42(1):71–76. PMID: 32342933

31. Huang DL, Abrass IB, Young BA (2014) Medication safety and chronic kidney disease in older adults prescribed metformin: a cross-sectional analysis. *BMC Nephrol* 15:86. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-86> PMID: 24906409
32. Christiansen CF, Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, et al (2015) Metformin initiation and renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK. *BMJ Open* 5(9):e008531. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008531> PMID: 26338686
33. Yu O, Azoulay L, Yin H, Filion KB, Suissa S (2018) Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia. *Am J Med* 131(3):317.e11–317.e22. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.044> PMID: 29032229
34. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR (1996) Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc* 44(7):751–755. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb03729.x> PMID: 8675920
35. Matsuoka A, Hirota Y, Takeda A, et al (2020) Relationship between glycosylated hemoglobin level and duration of hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with sulfonylureas: A multicenter cross-sectional study. *J Diabetes Investig* 11(2):417–425. <https://doi.org/10.1111/jdi.13132> PMID: 31461223
36. Nothelle SK, Sharma R, Oakes AH, Jackson M, Segal JB (2017) Determinants of Potentially Inappropriate Medication Use in Long-Term and Acute Care Settings: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association* 18(9):806.e1–806.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.06.005> PMID: 28764876
37. Shah BM, Hajjar ER (2012) Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes. *Clinics in Geriatric Medicine* 28(2):173–186. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.002> PMID: 22500537
38. Blanco-Reina E, Valdehijos J, Aguilar-Cano L, et al (2019) 2015 Beers Criteria and STOPP v2 for detecting potentially inappropriate medication in community-dwelling older people: prevalence, profile, and risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 75(10):1459–1466. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02722-0> PMID: 31338540
39. Gautam S, Agiro A, Barron J, Power T, Weisman H, White J (2017) Heart failure hospitalization risk associated with use of two classes of oral antidiabetic medications: an observational, real-world analysis. *Cardiovasc Diabetol* 16(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0575-x> PMID: 28756774
40. Torre C, Guerreiro J, Longo P, Raposo JF, Leufkens H, Martins AP (2020) Intensive monitoring of adverse drug events associated with the use of new glucose-lowering drugs: results from an inception cohort study in Portugal. *Diabet Med* 37(4):648–656. <https://doi.org/10.1111/dme.14168> PMID: 31692117
41. Foote C, Perkovic V, Neal B (2012) Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diabetes and Vascular Disease Research* 9(2):117–123. <https://doi.org/10.1177/1479164112441190> PMID: 22381403
42. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al (2016) Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 164(11):705. <https://doi.org/10.7326/M15-2568> PMID: 27110660
43. Jensen MH, Kjolby M, Hejlesen O, Jakobsen PE, Vestergaard P (2020) Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users. *Diabetes Care* 43(6):1209–1218. <https://doi.org/10.2337/dc19-2535> PMID: 32238426
44. Delanaye P, Flamant M, Cavalier É, et al (2016) Adaptation posologique des médicaments et fonction rénale: quel(s) estimateur(s) faut-il choisir? *Néphrologie & Thérapeutique* 12(1):18–31. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2015.07.472> PMID: 26602880
45. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Pérez S, et al (2017) Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria: LESS-CHRON criteria. *Geriatr Gerontol Int* 17(11):2200–2207. <https://doi.org/10.1111/ggi.13062> PMID: 28544188
46. Altuntaş Y (2019) Approach Toward Diabetes Treatment in the Elderly. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 53(2):96–102. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.00868> PMID: 32377065
47. Friebe MP, LeGrand JR, Shepherd BE, Breedon EA, Nelson SD (2020) Reducing Inappropriate Outpatient Medication Prescribing in Older Adults across Electronic Health Record Systems. *Appl Clin Inform* 11(5):865–872. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721398> PMID: 33378781
48. Prasert V, Shono A, Chanjaruporn F, et al (2019) Effect of a computerized decision support system on potentially inappropriate medication prescriptions for elderly patients in Thailand. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 25(3):514–520. <https://doi.org/10.1111/jep.13065> PMID: 30484935
49. Mulder-Wildemors LGM, Heringa M, Floor-Schreuderling A, Jansen PAF, Bouvy ML (2020) Reducing Inappropriate Drug Use in Older Patients by Use of Clinical Decision Support in Community Pharmacy: A Mixed-Methods Evaluation. *Drugs Aging* 37(2):115–123. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00728-y> PMID: 31782128

Chapitre 3 – Etude qualitative

I. Introduction

La première étape du projet, notre revue systématique de la littérature, a permis de recenser 56 définitions existantes, mettant en évidence une hétérogénéité des critères, un manque de consensus sur la définition des PPI-AD et une limitation des définitions souvent réduites à l'âge, la fonction rénale et deux antidiabétiques oraux (biguanides ou sulfamides hypoglycémiants). Nous avons donc choisi de mettre en place une étude qualitative pour compléter cette liste des PPI-AD en recueillant l'expertise des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient vivant avec un DT2, notamment : médecins généralistes, diabétologues et pharmaciens.

L'objectif de cette étude qualitative consiste à utiliser la technique des groupes nominaux afin d'élaborer une liste de définitions explicites concernant les PPI-AD. Cette approche structurée permet de favoriser l'expression de chaque participant, tout en facilitant l'obtention d'un consensus sur le caractère explicite des définitions. Pour mener à bien ce travail, nous avons eu l'appui méthodologique du Dr. Michel CUNIN et du département de médecine générale (Dr. Matthieu CALAFIORE et Dr. Jan BARAN), référent en matière d'étude qualitative. Nous avons également eu le soutien du service de diabétologie du CHU de Lille (Pr. Anne VAMBERGUE et Madleen LEMAITRE) ainsi que du groupe régional de la revue des interventions pharmaceutiques (Dr. Stéphanie GENAY) et des maîtres de stage en pharmacie d'officine (Dr. Philippe VIGIER) qui nous ont permis de recruter les participants de cette étude.

Pour assurer une approche rigoureuse et reproductible de cette étude qualitative, nous avons appliqué et rédigé nos travaux en suivant les lignes directrices COREQ (Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research) (117).

Ce travail a été publié dans le journal PlosOne (118).

II. Matériel & méthode

Afin de garantir la qualité des résultats, un comité de pilotage a été mis en place ; il est composé de : Pr. Anne VAMBERGUE, Dr. Matthieu CALAFIORE, Pr. Bertrand DECAUDIN, et Pr. Sophie GAUTIER.

Nous avons constitué 3 groupes nominaux comprenant chacun de 5 à 15 participants. Les participants ont été recrutés par e-mail, avec l'aide des membres du comité de pilotage. Le

recrutement a débuté le 10 mars 2022 et s'est terminé la veille de chaque groupe nominal correspondant. Le premier groupe était composé de pharmaciens (pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine), le deuxième de diabétologues, et le troisième de médecins généralistes. Les réunions des groupes nominaux ont eu lieu à Lille (France) : le 5 mai et le 10 mai 2022, ainsi que le 11 janvier 2023. Chaque réunion a duré deux heures. Au début de chaque réunion, une présentation des objectifs de l'étude a été faite aux participants. Ensuite, chaque participant a réfléchi individuellement aux questions posées et a proposé des définitions des PPI-AD. Ce processus s'est poursuivi jusqu'à ce que les participants n'aient plus de suggestions à formuler.

Les définitions proposées ont été enregistrées dans un tableur, puis affichées aux participants. Ensuite, chaque définition a été discutée et son caractère explicite confirmé par le groupe. Si nécessaire, une définition pouvait être reformulée. À cette étape, de nouvelles définitions pouvaient également être ajoutées.

À l'issue des 3 groupes de l'étude qualitative, 3 listes distinctes de définitions ont été obtenues. Des ajustements ont été réalisés pour assurer une cohérence clinique et sémantique, pour garantir que chaque terme correspondait bien à la même définition. Nous avons dû également valider ou retirer les définitions qui (i) étaient implicites, (ii) étaient hors du champ de l'étude, (iii) avaient déjà été formulée de manière explicite dans les recommandations (exemple : les recommandations de la SFD sur l'adaptation de posologie de la metformine selon la fonction rénale) ou (iv) étaient jugées peu pertinentes par rapport aux informations contenues dans les résumés des caractéristiques du produit, notamment en ce qui concerne les « schémas posologiques » ou les « mises en garde et précautions d'emploi spéciales » (telles que les doses minimales et maximales ou les horaires d'administration).

La fusion de ces listes en une seule a nécessité un processus itératif rigoureux afin d'harmoniser les définitions et d'éviter les redondances et d'assurer la robustesse, la cohérence et la pertinence clinique. Chaque définition a d'abord été relue et validée de manière indépendante par deux chercheurs (Paul QUINDROIT et moi-même). Ensuite, la liste fusionnée a été soumise à une seconde relecture par un troisième chercheur (Jean-Baptiste BEUSCART), qui avait pour rôle de décideur en cas de divergences identifiées. Une fois cette consolidation effectuée, la liste a été envoyée au comité de pilotage pour une relecture approfondie et une validation finale.

Toute définition qui n'était pas validée par le comité de pilotage suivait à nouveau ce processus, intégrant les remarques et ajustements demandés par le comité. Ainsi, la relecture indépendante initiale, la fusion, la validation par un tiers et l'examen final par le comité ont été appliqués de

manière itérative jusqu'à l'obtention d'une liste définitive de 38 définitions validées. La liste finale a été soumise aux participants pour validation définitive.

III. Principaux résultats

Trois groupes nominaux ont réuni 30 participants (14 pharmaciens, 10 diabétologues, 6 médecins généralistes) générant 89 définitions, consolidées en une liste unique de 38 définitions explicites. Les définitions ont été classées en fonction des contextes suivants :

- (i) La nécessité potentielle d'interrompre temporairement un traitement dans une situation clinique aiguë (n = 9 ; 23,6%) ;
- (ii) La nécessité potentielle d'ajuster un dosage ou une posologie (n = 23 ; 60,5%) ;
- (iii) L'initiation inappropriée d'un traitement (n = 3 ; 7,9%) ;
- (iv) La nécessité d'une surveillance supplémentaire dans la prise en charge d'un patient vivant avec un DT2 (n = 3 ; 7,9%).

IV. Conclusion

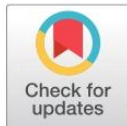
Nous avons réalisé une étude qualitative basée sur la technique des groupes nominaux et impliqué 30 professionnels de santé (10 diabétologues, 6 médecins généralistes et 14 pharmaciens) pour générer 38 définitions explicites des PPI-AD, classées selon 4 contextes. Les thématiques retrouvées dans la revue de la littérature ont toutes été retrouvées dans les résultats de l'étude qualitative. Surtout, notre étude qualitative innove avec une approche contextuelle qui diffère des approches généralement définies par des formulations du type « il est potentiellement inapproprié de... » que nous cherchions à recenser au début de ce travail de thèse.

Cette liste de 38 définitions explicites nécessite une confirmation par consensus d'experts avant d'être utilisée dans la pratique clinique. Pour cela nous avons choisi de mettre en œuvre une enquête Delphi associée à des réunions de consensus

RESEARCH ARTICLE

Development of explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A multidisciplinary qualitative study

Erwin Gerard^{1*}, Paul Quindroit¹, Matthieu Calafiore^{1,2}, Jan Baran², Sophie Gautier³, Stéphanie Genay^{4,5}, Bertrand Decaudin^{4,5}, Madleen Lemaitre^{1,6}, Anne Vambergue^{6,7}, Jean-Baptiste Beuscart¹



1 CHU Lille, ULR 2694 - METRICS: Evaluation des Technologies de Santé et des Pratiques Médicales, Univ. Lille, Lille, France, **2** Department of General Practice, University of Lille, Lille, Lille, France, **3** CHU de Lille, UMR-S1172, Center for Pharmacovigilance, Univ. Lille, Lille, France, **4** CHU Lille, Institut de Pharmacie, Lille, France, **5** CHU Lille, ULR 7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, Univ. Lille, Lille, France, **6** Department of Diabetology, CHU Lille, Endocrinology, Metabolism and Nutrition, Lille University Hospital, Lille, France, **7** European Genomic Institute for Diabetes, University School of Medicine, Lille, France

* erwin.gerard@univ-lille.fr

OPEN ACCESS

Citation: Gerard E, Quindroit P, Calafiore M, Baran J, Gautier S, Genay S, et al. (2024) Development of explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A multidisciplinary qualitative study. *PLoS ONE* 19(9): e0309290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309290>

Editor: Sairah Hafeez Kamran, Lahore College for Women University, PAKISTAN

Received: March 1, 2024

Accepted: August 9, 2024

Published: September 27, 2024

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309290>

Copyright: © 2024 Gerard et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its [Supporting information](#) files.

Abstract

Purpose

The management of type 2 diabetes mellitus patients has changed over the past decade, and a large number of antidiabetic drug treatment options are now available. This complexity poses challenges for healthcare professionals and may result in potentially inappropriate prescriptions of antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus which can be limited using screening tools. The effectiveness of explicit tools such as lists of potentially inappropriate prescriptions has been widely demonstrated. The aim was to set up nominal groups of healthcare professionals from several disciplines and develop a list of explicit definition of potentially inappropriate prescriptions of antidiabetic drugs.

Methods

In a qualitative, nominal-groups approach, 30 diabetologists, general practitioners, and pharmacists in France developed explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. A nominal group technique is a structured method that encourages all the participants to contribute and makes it easier to reach an agreement quickly. Each meeting lasted for two hours.

Results

The three nominal groups comprised 14 pharmacists, 10 diabetologists, and 6 general practitioners and generated 89 explicit definitions. These definitions were subsequently merged and validated by the steering committee and nominal group participants, resulting in 38

Funding: This research was funded by PreciDIAB, which is jointly supported by the French National Agency for Research (ANR- 18- IBHU- 0001), by the European Union (FEDER - agreement NP0025517), by the Hauts- de- France Regional Council (agreement 20001891/NP0025517) and by the European Metropolis of Lille (MEL, agreement 2019_ESR_11). The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

validated explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antidiabetic drugs. The definitions encompassed four contexts: (i) the temporary discontinuation of a medication during acute illness ($n = 9$; 24%), (ii) dose level adjustments ($n = 23$; 60%), (iii) inappropriate treatment initiation ($n = 3$; 8%), and (iv) the need for further monitoring in the management of type 2 diabetes mellitus ($n = 3$; 8%).

Conclusion

The results of our qualitative study show that it is possible to develop a specific list of explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus by gathering the opinions of healthcare professionals caring for these patients. This list of 38 explicit definitions necessitates additional confirmation by expert consensus before use in clinical practice.

1. Introduction

Over the last decade, the management of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) has undergone many changes; for example, a number of new antidiabetic drugs (ADs, including SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors) have been approved as first-line treatments (either as monotherapies or in combination with other drugs) [1–5]. Managing diabetes is a challenge for all healthcare professionals, including those who are not diabetes specialists or when patients are managed in an isolated, non-multidisciplinary context. Therefore, the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) in patients with T2DM is likely to have risen. Improving the appropriateness of prescriptions in routine practice can also be challenging.

A professional consensus and clinical practice guidelines on the follow-up of patients with diabetes have been updated recently [6]. Patients with T2DM are mainly followed up by general practitioners [7–11]. However, various studies have shown that even after these recent updates, compliance with the guidelines is suboptimal—notably for patients followed up only by general practitioners [12–14].

The assessment of the appropriateness of AD prescriptions is generally based on an implicit approach, referencing to guidelines or medical practice [15, 16]. This approach is defined as implicit because it requires an expert's assessment of the quality of care in relation to the patient's condition and the medical literature [17, 18].

The Medication Appropriateness Index is currently the most widely used implicit method [18, 19]. However, implicit approaches have practical limitations because their application is time-consuming and requires specialized knowledge and skills.

It is also possible to reduced PIPs by applying an explicit approach, i.e. predefined explicit criteria that combine the various items of information related to the prescription in the absence of an expert assessment (e.g. a prescription of metformin in a patient with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 30 mL/min/1.73 m² is a PIP) [19, 20]. The value of explicit approaches for the detection PIPs has been well documented [21–24].

Some experts recommend that implicit and explicit approaches should be combined for optimal patient management [24, 25]. With the increasing use of computerized physician order entry and electronic medical records, the explicit approach becomes more practical and easier to implement compared to integrating implicit criteria [24, 26–30]. Explicit criteria can

be coded and integrated into a clinical decision support system, in order to systematically flag up PIPs to both non-specialist and specialist prescribers [20, 25, 31–34].

A recent systematic review of the literature recorded a total of 56 explicit definitions of PIPs of ADs (hereafter referred to as AD-PIPs) but highlighted a lack of consensus; the definitions were heterogeneous and focused primarily on the at-risk situations related to (i) biguanide prescriptions in patients with renal dysfunction and (ii) the prescription of sulfonylureas to older adults [35]. Furthermore, the reviewed definitions were essentially derived from other explicit tools that are not specific to T2DM (such as the STOPP/START and Beers criteria [36, 37]) or from research that did not systematically involve clinicians. However, the routine management of patients with T2DM involves healthcare professionals from different disciplines and medical specialties (such as general practitioners, diabetologists, and pharmacists), and we reasoned that their opinions on PIP-ADs would be highly relevant [38, 39]. The nominal group technique has been widely used to gather the opinions of healthcare professionals and to generate new ideas [40–45].

Hence, the objective of the present study was to develop a list of explicit definition of PIP-ADs, based on the opinions of healthcare professionals from different disciplines.

2. Materials and methods

2.1. Study design

Our method for developing explicit definitions of PIP-ADs in patients with T2DM has been described previously [46]. The present work involved a qualitative approach that had already been used to set up explicit definitions of PIP-ADs in hospitalized older patients [44]. Here, we applied a qualitative, nominal-group-based technique [40–43] with expert diabetologists, general practitioners and pharmacists in France. A steering committee (comprising a diabetologist, a general practitioner, a clinical pharmacist, a community pharmacist, and a pharmacologist) was set up to validate the methodology and to monitor the study's progress. The present report complied with the Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research (COREQ) [47] (S1 Table). These checklists relate to the sampling method, data collection setting, data collection method, respondent validation of findings, method of recording data, description of the derivation of themes, and inclusion of supporting quotations. The items are grouped into three domains: (i) research team and reflexivity, (ii) study design and (iii) data analysis and reporting.

2.2. Study objective

The objective of the present study was to develop a list of explicit definitions of PIP-ADs in patients with T2DM; we reasoned that such a list might help physicians to prescribe ADs more effectively and safely.

2.2.1. Explicit definitions. As described in the Introduction, two different types of approach can be used to evaluate the (in)appropriateness of drug prescriptions in clinical pharmacology: (i) so-called “implicit” approaches based on expert judgements of the quality of care with regard to the patient's situation and guidelines on the use of drugs, and (ii) explicit approaches based on predefined criteria for the analysis of drug prescriptions and that do not require intervention by an expert.

2.2.2. Potentially inappropriate prescription. Explicit definitions cover situations considered by experts to be generally inappropriate, as defined in the literature or by expert consensus. However, when an explicit definition is applied to a given prescription, the absence of expert opinion means that the prescription's inappropriateness cannot be confirmed. Therefore, explicit definitions correspond to PIPs.

2.3. Recruitment of participants

We set up three nominal groups with 5 to 15 participants each following the recommendations of Allen et al. [41] and McMillian et al. [40]. The participants were recruited by e-mail, with help from the steering committee members.

Recruitment was started on 10th March 2022. Recruitment was completed the day before the corresponding nominal group. If there were not enough participants, a nominal group could be rescheduled for another date.

The first group was composed of pharmacists (hospital pharmacists and community pharmacists), the second was composed of diabetologists, and the third was composed of general practitioners. The study investigators had no contact with the nominal groups members prior to the study. The participants' characteristics (age, sex, year of qualification, specialty, and involvement in training on AD stewardship) were recorded.

This study was approved by the University of Lille Research Ethics Committee. Participants were informed of the study purpose, questions, and procedure prior to the nominal groups. Verbal consent was obtained at the beginning of both nominal groups because the study presented no more than minimal risk of harm to subjects and involved no procedures for which written consent is normally required outside of the research context.

2.4. The nominal groups' workflow

The nominal groups met in Lille (France) three times: on May 5th and May 10th, 2022, and on January 11th, 2023. Each meeting lasted for two hours. Two investigators were present (EG, a PharmD studying for a PhD, and PQ, a RN and PhD scientist) and acted as a facilitator and an observer, respectively. At the start of the meeting, participants viewed a presentation of study's background and objectives. Each participant then considered the questions individually and suggested definitions of PIP-ADs. This process continued until the participants had run out of suggestions. The suggested definitions were recorded on a computer spreadsheet (Excel[®], Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) and then shown to the participants. Next, each definition was discussed, and the latter's explicit nature was confirmed by the group. If necessary, a definition could be reformulated. New definitions could also be added at this stage.

2.5. The merger of definitions suggested by the nominal groups

In order to eliminate duplicates within and between groups, the suggested definitions were reviewed by two investigators (EG and PQ). After the removal of duplicates and the merger of similar definitions (e.g. the terms "nausea", "vomiting" and "diarrhoea" have been merged into "acute digestive disorders"), a single list of definitions was obtained. Any disagreements were discussed and resolved by consensus with a third researcher (JBB).

2.6. Validation of the list of explicit definitions

The list of explicit definitions was validated by the members of the steering committee and the members of the three groups. The included definitions had to be (i) explicit, (ii) related to ADs (excluding insulin) in the Anatomical Therapeutic Chemical class A10B and in the context of T2DM. If necessary, a definition could be reformulated. We excluded definitions that (i) were implicit, (ii) were outside the scope of the study, (iii) had already been stated in the American Diabetes Association and Société francophone du diabète guidelines and, (iv) were less relevant with regard to the summary of product characteristics "dosing regimens" or "special warnings and precautions for use" (e.g. minimum and maximum dose levels, as well as the times at which they should be taken). The members of the steering committee discussed each

suggested definition and drew up a list of validated definitions. Lastly, the list of explicit definitions was submitted to all the nominal group members for final validation.

2.7. Classification of definition

PIPs are typically presented in the following format: “it is (always) inappropriate to prescribe a drug X in a situation Y (e.g. a patient aged 75 or over)” [36, 37]. However, the members of the nominal groups suggested definitions that appeared to be non-fixed or that depended on the context. Four contexts were identified by three investigators (EG, PQ, and JBB) and validated by the steering committee: (i) the potential need to temporarily discontinue a medication in the event of an acute illness; (ii) the potential need to adjust a dosage regimen in a chronic disease context for example; (iii) inappropriate treatment initiation; and (iv) the need for additional monitoring in the management of T2DM.

3. Results

3.1. Nominal groups and the characteristics of the group members

The three nominal groups comprised 30 members in total: 14 in the nominal group of pharmacists, 10 in the nominal group of diabetologists, and 6 in the nominal group of general practitioners (Table 1).

3.2. Numbers of explicit definitions suggested by the nominal groups

The nominal group of pharmacists generated 179 suggestions, which were merged into 71 definitions (Fig 1). The nominal group of diabetologists generated 119 suggestions, which were merged into 43 definitions. Lastly, the nominal group of general practitioners generated 70 suggestions, which were merged into 28 definitions. The three lists were then merged into a single list of 89 definitions of PIP-ADs in patients with T2DM.

3.3. Validation of explicit definitions

Six of the 89 definitions (6.7%) were deemed to be non-explicit; for example, the definition mentioned anorexia without specifying the type and cause of anorexia or giving an explicit definition of anorexia. Eleven definitions (12.4%) were deemed to be outside the scope of the study; for example, one definition was linked to intensive care and a metformin overdose, which is an adverse drug event and not a PIP. Eighteen (20.2%) were deemed to be less relevant because they were related to items already described in the summary of product characteristics “dosing regimens” or “special warnings and precautions for use” sections (e.g. the minimum and maximum dose levels, and the times at which the AD should be taken). Explicit definitions related to items in the “contraindication” section were not excluded.

During the study period, the American Diabetes Association and Société francophone du diabète published explicit rules on the treatment of diabetes in patients with chronic kidney

Table 1. Characteristics of the nominal group members.

Characteristics	Participants n = 30 (100.0%)	General practitioners n = 6 (20.0%)	Diabetologists n = 10 (33.3%)	Pharmacists n = 14 (46.6%)
Age (median (range))	42.5 (27; 67)	48.5 (40; 67)	47.0 (29; 59)	39.5 (27; 59)
Years since qualification (MD or PharmD, median (range))	15 (2; 41)	22 (9; 40)	20 (1; 31)	9 (1; 37)
Females	17 (56.6%)	0 (0.0%)	6 (60.0%)	11 (78.6%)
Involved in antidiabetic drug stewardship	15 (50.0%)	5 (83.3%)	8 (80.0%)	2 (14.3%)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309290.t001>

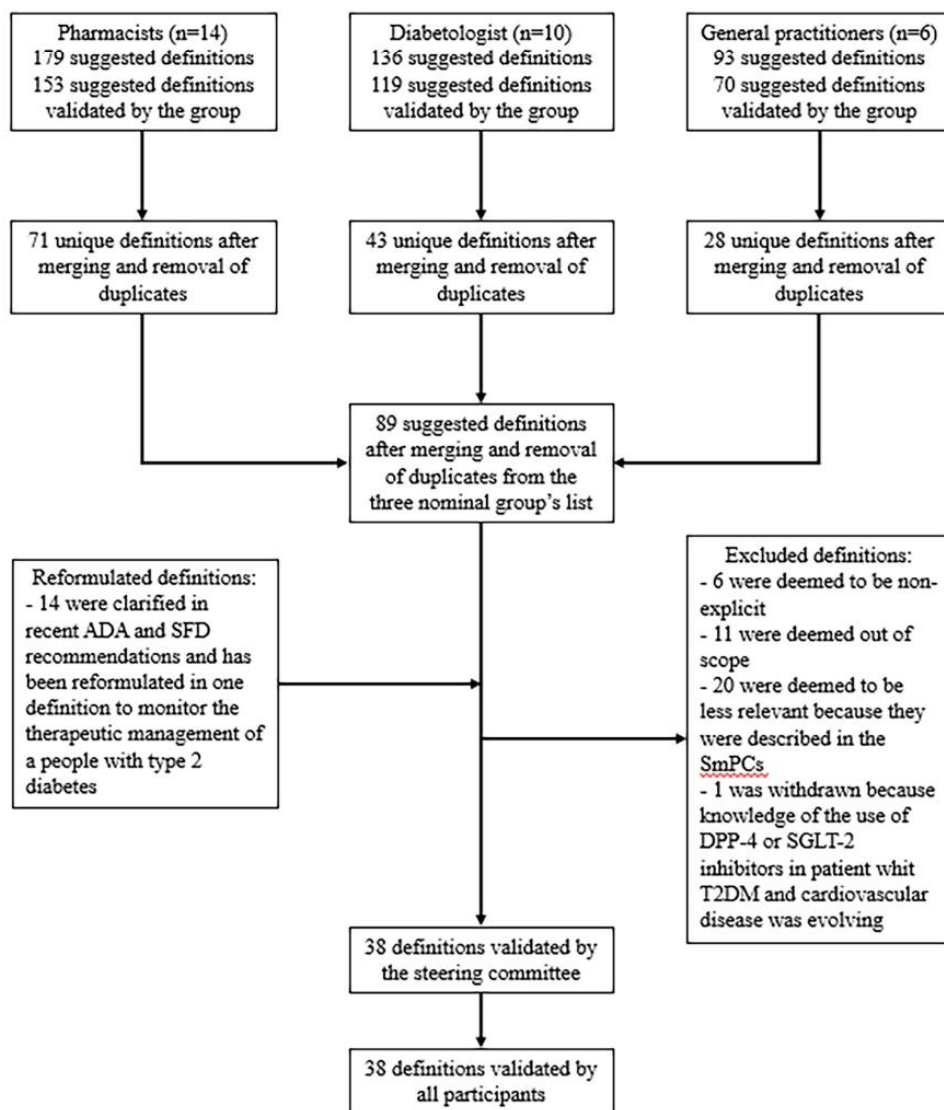


Fig 1. Study flow chart. ADA = American diabetes association; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; SFD = Société francophone du diabète; SGLT-2; sodium-glucose cotransporter-2; T2DM = Type 2 diabetes mellitus.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309290.g001>

disease [48, 49]. For example, the Société francophone du diabète guideline explicitly states that metformin can be prescribed to patients with an eGFR between 59 and 30 ml/min/m² but is not recommended for patients with an eGFR below 30 ml/min/m². As a result, 14 (15.7%) definitions described the adjustment of treatment with regard to the eGFR.

We identified and classified the validated explicit definitions in the following contexts: (i) the potential need to temporarily discontinue a medication in the event of acute illness (n = 9;

23.6%), (ii) the potential need to adjust the dosage regimen ($n = 23$; 60.5%), (iii) inappropriate treatment initiation ($n = 3$; 7.9%), and (iv) the need for additional monitoring in the management of a patient with T2DM ($n = 3$; 7.9%) (Table 2).

3.4. The final list of PIP-ADs

A final list of 38 explicit definitions was submitted to the nominal group members for validation (Table 2). All the definitions and their classification were validated by the steering committee and the nominal group members. Six Anatomical Therapeutic Chemical classes were mentioned at least once: biguanides, SGLT-2, inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, sulfonylureas, and repaglinide.

Most of definitions covered all six classes of AD ($n = 22$; 6%), including one specific definition for injectable ADs ("It may be necessary to reassess and adjust the prescription of an injectable AD if it is difficult to use this administration route (e.g. in a patient with a fear of injections)") and one specific definition for oral ADs ("It may be necessary to reassess and adjust the prescription of oral ADs in a patient who has difficulty swallowing pills"). Most of the definitions related to a single drug class concerned sulfonylureas and repaglinide ($n = 7$; 18.4%). Other definitions were related to GLP-1 receptor agonists ($n = 4$, 10.5%), SGLT-2 inhibitors ($n = 4$, 10.5%), biguanides ($n = 2$; 5.2%), and DPP-4 inhibitors ($n = 2$; 5.2%).

4. Discussion

4.1. Main findings

The present study listed 38 explicit definitions of PIP-ADs in patients with T2DM. To the best of our knowledge, this qualitative study of clinicians is the first to have generated a list of explicit definitions of PIPs specifically in patients with T2DM. The nominal group method enabled 30 healthcare professionals from various disciplines and specialties to generate and classify definitions. However, the selected definitions must be validated by expert consensus (e.g. in a Delphi survey) before they can be used in routine clinical practice [40, 43, 50].

Our previous systematic review highlighted the variable levels of precision and written formulation of explicit definitions [35]. Our present work focused on the management of patient with T2DM, whereas most published lists of explicit criteria were related to older patients [51]. Indeed, Succurro et al. highlighted poor adherence to current guidelines on diabetes management [52], and a meta-analysis by Mahmoud et al. identified various factors to be considered when deciding on the most appropriate ADs for patients with T2DM [53]. Screening tools based on explicit criteria have proven their worth in reducing PIPs [54]. In particular, these tools could help non-specialists, whose lack of training [55] or reluctance to alter prescriptions by colleagues can constitute barriers to appropriate prescribing [56].

4.2. The need for validation by expert consensus

Explicit definitions of PIP-ADs listed by nominal groups have not been approved by an expert consensus and must be validated in a Delphi survey [57]. The objective of the present qualitative study was to draw up a rigorous list of explicit definitions. However, the study's methodology prevented us from modifying the recorded content; for example, some of the content was suggested by a single participant might not be considered to be relevant by all clinicians. The list of explicit definitions of AD-PIPs obtained in a literature review and the list generated by the present qualitative study should be merged. The merged list should then be submitted to a panel of experts, assessed for relevance, and then agreed by consensus.

Table 2. List of validated explicit definitions of AD-PIPs (excluding insulin) in patients with T2DM. It must be borne in mind that these definitions require external validation in a Delphi survey before they can be used in practice.

It may be necessary to temporarily discontinue...
the prescription of ADs in a patient requiring general anaesthesia for surgery.
the prescription of ADs in a patient with an acute digestive disorder (nausea, diarrhoea, vomiting, etc.)
the prescription of ADs in a patient with acute liver injury
the prescription of ADs in a patient with signs and/or symptoms of infection (such as fever, sepsis, the prescription of antibiotics, etc.).
the prescription of ADs in a patient with a diagnosis of acute pancreatitis, including suspected acute pancreatitis (elevated lipase levels, abdominal pain, etc.).
the prescription of an SGLT-2 inhibitor in a patient with a skin infection (an abscess, Verneuil's disease, etc.)
the prescription of an SGLT-2 inhibitor in a patient with unstable grade 4 peripheral arterial disease
the prescription of metformin for 48 hours when a patient requires an injection of iodinated contrast medium
the prescription of repaglinide or sulfonylureas in a patient with a capillary blood glucose level < 0.8g/L at the time of taking the medication
It may be necessary to not initiate...
ADs in a patient whose diagnosis of type 2 diabetes is uncertain (2 venous glycaemia measurements of at least 1.26 g/L or 1 venous glycaemia measurement of at least 2 g/L)
Repaglinide or sulfonylureas in a patient aged over 75
Repaglinide or sulfonylureas in a patient with an HbA1c level < 7%
It may be necessary to reassess and adjust...
the prescription of ADs in a patient with a chronic digestive condition (Crohn's disease, ulcerative colitis, etc.)
the prescription of ADs in a patient aged over 75
the prescription of ADs in a patient who does not tolerate the treatment well
the prescription of ADs in a dependent patient (e.g. with a movement disorders or cognitive disorder) who does not receive from home care or who is not in an institution
the therapeutic strategy in two- or three-drug combination treatments involving repaglinide or sulfonylureas in a patient with an HbA1c level < 7%.
the prescription of ADs in a patient with a history of ketoacidosis
the prescription of ADs in a patient with a chronic liver condition
the prescription of ADs in a patient with a chronic pancreatic condition or a history of acute pancreatitis
the prescription of ADs if refusal of this treatment is clearly stated in the patient's medical records
the prescription of ADs for a patient taking more than eight prescription drugs daily and with an HbA1c level < 7%
the prescription of a combination of two ADs from the same drug class
the prescription of injectable ADs if it is difficult to use this administration route (e.g. in a patient with a fear of injections)
the prescription of oral ADs in a patient who has difficulty swallowing pills
the prescription of GLP-1 receptor agonist in a patient with a history of gallstones
the prescription of metformin, a GLP-1 receptor agonist or a DPP4 inhibitor in a patient with a 1.5-fold increase in creatinine in 7 days
the combination of a GLP-1 receptor agonist and a DPP4 inhibitor
the prescription of an SGLT-2 inhibitor in a patient with past or ongoing genito-urinary tract involvement (a lower urinary tract infection in men or recurrent low urinary tract infections (4 or more times over 12 months) in women), upper urinary tract infection, micturition disorder, genital mycosis, etc.)
the prescription of an SGLT-2 inhibitor or a GLP-1 receptor agonist in a patient with a body mass index < 18 kg/m ²
the prescription of metformin in a patient with a condition that may lead to hypoxia (respiratory pathology, sleep apnoea syndrome, oxygen therapy, etc.)
the combination of repaglinide and sulfonylureas
the prescription of repaglinide or sulfonylureas in a patient with a hypocaloric diet (with weight loss)
the prescription of repaglinide or sulfonylureas in a patient reporting symptomatic hypoglycaemia (malaise, sweating, palpitation, intense hunger, dizziness, "jelly legs" etc.).
the prescription of repaglinide or sulfonylureas in a patient with a body mass index > 30 kg/m ² .

(Continued)

Table 2. (Continued)

It may be necessary to monitor...
the eGFR in a patient with T2DM at least once a year
the HbA1c level in a patient with T2DM at least once a year
the patient's treatment adherence and involvement in a patient education programme

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309290.t002>

4.3. Perspectives for applying explicit definitions of PIP-ADs

A recent literature review emphasized the value of using explicit tools to detect PIPs [58]. Moreover, explicit definitions could advantageously be included in clinical decision support system, with a view to the automated detection of at-risk situations in routine practice [59, 60] and an increase in the proportion of PIPs detected [33]. A recent review highlighted the role of clinical decision support system in improving high quality medication use and enhancing the quality of care [61]. Interventions within the scope of pharmacists' practice span a variety of domains, including dynamic monitoring, ensuring drug safety for patients with renal impairment, addressing medication safety concerns related to QT prolongation, performing dosing calculations, conducting medication reconciliations, and overseeing general medication usage and safety. However, the effectiveness of a clinical decision support system based on PIP definitions would have to be assessed in the context of care (primary care, hospital care, etc.) [62]. Some of the explicit definitions of PIP-ADs mentioned in our study may be more relevant in a hospital setting, whereas others may be more applicable to primary care. It will also be necessary to target the practitioners for whom these definitions will be useful: some definitions are certainly intended for general practitioners, with others for pharmacists, and yet others for nurses [63]. Two approaches could be used to assess the relevance of these definitions, once validated in a Delphi survey. Firstly, the definitions could be used in clinical decision support system, and their relevance to clinical practice could be evaluated [59]. Secondly, one could reuse data from a health data warehouse and apply data-mining methods [64, 65].

4.4. Strengths and limitations

Our study methodology made it possible to gather suggestions from 30 healthcare professionals who are direct in contact with patients and prescriptions, i.e. general practitioners, pharmacists and diabetologists. Each part of the merging, validation and classification processes was carried out independently by two investigators, and any disagreements were discussed and resolved by consensus with a third researcher. All steps were discussed and validated by a steering committee. At the end of the study, the final list of definition was validated by all the nominal group members. We completed 26 of the 32 COREQ items: six items were not applied because they were not applicable to the nominal group technique. However, the COREQ checklist was drawn up to help researchers to report important aspects of qualitative studies in general and focus groups and interviews in particular; in contrast, our qualitative study was based on the nominal groups technique [42].

Our study also had some limitations. All participants are based in France, the scope of some of the definitions proposed here may be limited. In particular, these definitions do not include diabetes therapies that are not prescribed in France, such as thiazolidinediones. Our study was qualitative; thus, our reporting did not depend on the number of times a given definition was mentioned in the nominal groups or by other study participants. The definitions reported here must be validated by expert consensus (e.g., in a Delphi survey) and cannot be used in practice

at this stage. Lastly, the applicability of explicit definitions and the potential for implementation in computer systems will need to be addressed in further research.

5. Conclusion

Our qualitative study involved 30 healthcare professionals (10 diabetologists, 6 general practitioners, and 14 pharmacists) and generated 38 explicit definitions of PIP-ADs classified with regard to four contexts: (i) the potential need to temporarily discontinue a medication in the event of acute illness, (ii) the potential need to adjust the dosage regimen, (iii) inappropriate treatment initiation, and (iv) the need for additional monitoring of a patient with T2DM. This list of 38 explicit definitions necessitates additional confirmation by expert consensus before use in clinical practice.

Supporting information

S1 Table. COREQ checklist.
(PDF)

Acknowledgments

We thank all the participants in the nominal groups. We thank David Fraser (Biotech Communication SARL, Ploudalmézeau, France) for copy-editing assistance.

Author Contributions

Conceptualization: Erwin Gerard, Paul Quindroit, Jean-Baptiste Beuscart.

Methodology: Erwin Gerard, Paul Quindroit, Jean-Baptiste Beuscart.

Project administration: Jean-Baptiste Beuscart.

Supervision: Matthieu Calafiore, Jan Baran, Anne Vambergue, Jean-Baptiste Beuscart.

Validation: Matthieu Calafiore, Jan Baran, Sophie Gautier, Bertrand Decaudin, Madleen Lemaitre, Anne Vambergue, Jean-Baptiste Beuscart.

Writing – original draft: Erwin Gerard, Paul Quindroit, Jean-Baptiste Beuscart.

Writing – review & editing: Erwin Gerard, Paul Quindroit, Matthieu Calafiore, Jan Baran, Sophie Gautier, Stéphanie Genay, Bertrand Decaudin, Madleen Lemaitre, Anne Vambergue.

References

1. Scheen AJ (2015) A review of gliptins for 2014. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 16(1):43–62. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.978289> PMID: 25381751
2. Scheen AJ (2015) Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 75(1):33–59. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0337-y> PMID: 25488697
3. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, et al (2023) Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 381:e074068. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074068> PMID: 37024129
4. Chong K, Chang JK-J, Chuang L-M (2024) Recent advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus using new drug therapies. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 40(3):212–220. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12800> PMID: 38183334
5. Galindo RJ, Trujillo JM, Low Wang CC, McCoy RG (2023) Advances in the management of type 2 diabetes in adults. *bmjmed* 2(1):e000372. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000372> PMID: 37680340

6. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al (2022) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65(12):1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2> PMID: 36151309
7. Taylor R, Acharya S, Parsons M, et al (2023) Australian general practitioners' perspectives on integrating specialist diabetes care with primary care: qualitative study. *BMC Health Serv Res* 23(1):1264. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-10131-4> PMID: 37974197
8. Nøkleby K, Berg TJ, Mdala I, et al (2021) High adherence to recommended diabetes follow-up procedures by general practitioners is associated with lower estimated cardiovascular risk. *Diabetic Medicine* 38(8):e14586. <https://doi.org/10.1111/dme.14586> PMID: 33876447
9. Jingi AM, Nansseu JRN, Noubiap JN (2015) Primary care physicians' practice regarding diabetes mellitus diagnosis, evaluation and management in the West region of Cameroon. *BMC Endocr Disord* 15(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0016-3> PMID: 25881080
10. Gensichen J, Von Korff M, Rutter CM, et al (2009) Physician support for diabetes patients and clinical outcomes. *BMC Public Health* 9(1):367. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-367> PMID: 19788726
11. Tiv M, Viel J-F, Mauny F, et al (2012) Medication Adherence in Type 2 Diabetes: The ENTRED Study 2007, a French Population-Based Study. *PLoS ONE* 7(3):e32412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032412> PMID: 22403654
12. Boyer L, François P, Fourny M, et al (2008) Managed care's clinical and economic impact on patients with type II diabetes in France: a controlled population-based study. *Int J Health Care Qual Assur* 21(3):297–307. <https://doi.org/10.1108/09526860810868238> PMID: 18578214
13. Kirkman MS, Williams SR, Caffrey HH, Marrero DG (2002) Impact of a program to improve adherence to diabetes guidelines by primary care physicians. *Diabetes Care* 25(11):1946–1951. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.11.1946> PMID: 12401737
14. Monnier L, Grimaldi A, Charbonnel B, et al (2004) Management of French patients with type 2 diabetes mellitus in medical general practice: report of the Mediab observatory. *Diabetes Metab* 30(1):35–42. [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70087-3](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70087-3) PMID: 15029096
15. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al (2020) 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 63(2):221–228. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w> PMID: 31853556
16. American Diabetes Association (2021) Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 44(Suppl 1):S1–S2. <https://doi.org/10.2337/dc21-Sint> PMID: 33298409
17. Spinevine A, Schmadler KE, Barber N, et al (2007) Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 370(9582):173–184. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61091-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61091-5) PMID: 17630041
18. Hanlon JT, Schmadler KE (2013) The Medication Appropriateness Index at 20: Where It Started, Where It Has Been, and Where It May Be Going. *Drugs Aging* 30(11):893–900. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0118-4> PMID: 24062215
19. Hanlon JT, Schmadler KE, Samsa GP, et al (1992) A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of Clinical Epidemiology* 45(10):1045–1051. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90144-C](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90144-C) PMID: 1474400
20. Robert L, Rousset C, Beuscart J-B, et al (2021) Integration of Explicit Criteria in a Clinical Decision Support System Through Evaluation of Acute Kidney Injury Events. *Stud Health Technol Inform* 281:640–644. <https://doi.org/10.3233/SHTI210249> PMID: 34042654
21. 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> PMID: 23550814
22. Thomas RE, Thomas BC (2019) A Systematic Review of Studies of the STOPP/START 2015 and American Geriatric Society Beers 2015 Criteria in Patients \geq 65 Years. *Curr Aging Sci* 12(2):121–154. <https://doi.org/10.2174/1874609812666190516093742> PMID: 31096900
23. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS (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. *J Clin Pharm Ther* 41(2):158–169. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12372> PMID: 26990017
24. Lopez-Rodriguez JA, Rogero-Blanco E, Aza-Pascual-Salcedo M, et al (2020) Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. *PLoS One* 15(8):e0237186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237186> PMID: 32785232

25. Drenth-van Maanen AC, Leendertse AJ, Jansen PAF, et al (2018) The Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing (STRIP): Combining implicit and explicit prescribing tools to improve appropriate prescribing. *J Eval Clin Pract* 24(2):317–322. <https://doi.org/10.1111/jep.12787> PMID: 28776873
26. Soiza RL, Subbarayan S, Antonio C, et al (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> PMID: 28382196
27. Lavan AH, O'Mahony D, Gallagher P, et al (2019) The effect of SENATOR (Software ENGINE for the Assessment and optimisation of drug and non-drug Therapy in Older peRsons) on incident adverse drug reactions (ADRs) in an older hospital cohort—Trial Protocol. *BMC Geriatr* 19:40. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1047-9> PMID: 30760204
28. Nauta KJ, Groenhouf F, Schuling J, et al (2017) Application of the STOPP/START criteria to a medical record database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 26(10):1242–1247. <https://doi.org/10.1002/pds.4283> PMID: 28799295
29. Crowley EK, Sallevelt BTGM, Huibers CJA, et al (2020) Intervention protocol: OPTimising theERapy to prevent avoidable hospital Admission in the Multi-morbid elderly (OPERAM): a structured medication review with support of a computerised decision support system. *BMC Health Serv Res* 20(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-5056-3> PMID: 32183810
30. Tsopra R, Sedki K, Courtine M, et al (2019) Helping GPs to extrapolate guideline recommendations to patients for whom there are no explicit recommendations, through the visualization of drug properties. The example of AntibioHelp[®] in bacterial diseases. *J Am Med Inform Assoc* 26(10):1010–1019. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocz057> PMID: 31077275
31. Verdoorn S, Kwint H f., Hoogland P, Gussekloo J, Bouvy M I. (2018) Drug-related problems identified during medication review before and after the introduction of a clinical decision support system. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 43(2):224–231. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12637> PMID: 28971492
32. Huibers CJA, Sallevelt BTGM, De Groot DA, et al (2019) Conversion of STOPP/START version 2 into coded algorithms for software implementation: A multidisciplinary consensus procedure. *International Journal of Medical Informatics* 125:110–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.12.010> PMID: 30914175
33. McDonald EG, Wu PE, Rashidi B, et al (2019) The MedSafer Study: A Controlled Trial of an Electronic Decision Support Tool for Deprescribing in Acute Care. *J Am Geriatr Soc* 67(9):1843–1850. <https://doi.org/10.1111/jgs.16040> PMID: 31250427
34. Ruhland Daniel J, Bellone Jessica M, Wilkes E (2017) Implementation and Assessment of an Ambulatory Prescribing Guidance Tool to Improve Patient Safety in the Geriatric Population. *consult pharm* 32(3):169–174. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2017.169> PMID: 28270272
35. Gerard E, Quindroit P, Lemaitre M, et al (2022) Defining explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *PLOS ONE* 17(9):e0274256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274256> PMID: 36094919
36. 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. *J Am Geriatr Soc* 67(4):674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767> PMID: 30693946
37. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al (2023) STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 14(4):625–632. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y> PMID: 37256475
38. McGill M, Felton A-M (2007) New global recommendations: A multidisciplinary approach to improving outcomes in diabetes. *Primary Care Diabetes* 1(1):49–55. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2006.07.004> PMID: 18632019
39. McGill M, Blonde L, Chan JCN, et al (2017) The interdisciplinary team in type 2 diabetes management: Challenges and best practice solutions from real-world scenarios. *J Clin Transl Endocrinol* 7:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.12.001> PMID: 29067246
40. McMillan SS, King M, Tully MP (2016) How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm* 38(3):655–662. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0257-x> PMID: 26846316
41. Jones JA, JDM (2013) Building consensus in health care: a guide to using the nominal group technique. *British Journal of Community Nursing*. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2004.9.3.12432> PMID: 15028996
42. Gallagher M, Hares T, Spencer J, Bradshaw C, Webb I (1993) The Nominal Group Technique: A Research Tool for General Practice? *Fam Pract* 10(1):76–81. <https://doi.org/10.1093/fampra/10.1.76> PMID: 8477899
43. Humphrey-Murto S, Varpio L, Gonsalves C, Wood TJ (2017) Using consensus group methods such as Delphi and Nominal Group in medical education research. *Med Teach* 39(1):14–19. <https://doi.org/10.1080/0142159X.2017.1245856> PMID: 27841062

44. Baclet N, Calafiore M, Fregnac C, et al (2022) Explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in hospitalized older patients. *Infect Dis Now* S2666-9919(22)00037–9. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.02.004> PMID: 35158094
45. Beuscart J-B, Knol W, Cullinan S, et al (2018) International core outcome set for clinical trials of medication review in multi-morbid older patients with polypharmacy. *BMC Med* 16(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1007-9> PMID: 29433501
46. Quindroit P, Baclet N, Gerard E, et al (2021) Defining Potentially Inappropriate Prescriptions for Hypoglycaemic Agents to Improve Computerised Decision Support: A Study Protocol. *Healthcare* 9(11):1539. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111539> PMID: 34828585
47. Tong A, Sainsbury P, Craig J (2007) Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care* 19(6):349–357. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzm042> PMID: 17872937
48. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al (2023) 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care* 46(Supplement_1):S191–S202. <https://doi.org/10.2337/dc23-S011> PMID: 36507634
49. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al (2021) Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2–2021. *Médecine des Maladies Métaboliques* 15(8):781–801. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.10.014>
50. Okoli C, Pawlowski SD (2004) The Delphi method as a research tool: an example, design considerations and applications. *Information & Management* 42(1):15–29. <https://doi.org/10.1016/j.im.2003.11.002>
51. Ayalew MB, Spark MJ, Quirk F, Dieberg G (2022) Potentially inappropriate prescribing for adults living with diabetes mellitus: a scoping review. *Int J Clin Pharm* 44(4):860–872. <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01414-7> PMID: 35776376
52. Succurro E, Novella A, Nobili A, et al (2023) Prescription appropriateness of anti-diabetes drugs in elderly patients hospitalized in a clinical setting: evidence from the REPOSI Register. *Intern Emerg Med* 18(4):1049–1063. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03254-3> PMID: 36964858
53. Mahmoud F, Mullen A, Sainsbury C, et al (2023) Meta-analysis of factors associated with antidiabetic drug prescribing for type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation* 53(8):e13997. <https://doi.org/10.1111/eci.13997> PMID: 37002856
54. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D (2016) Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging* 11:857–866. <https://doi.org/10.2147/CIA.S80280> PMID: 27382268
55. Cullinan S, Raae Hansen C, Byrne S, O'Mahony D, Kearney P, Sahn L (2017) Challenges of prescribing in the multimorbid patient. *Eur J Hosp Pharm* 24(1):43–46. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2016-000921> PMID: 31156897
56. Lun P, Tang JY, Lee JQ, Tan KT, Ang W, Ding YY (2021) Barriers to appropriate prescribing in older adults with multimorbidity: A modified Delphi study. *Aging Med (Milton)* 4(3):180–192. <https://doi.org/10.1002/agm2.12169> PMID: 34553115
57. Quindroit P, Baclet N, Gerard E, et al (2021) Defining Potentially Inappropriate Prescriptions for Hypoglycaemic Agents to Improve Computerised Decision Support: A Study Protocol. *Healthcare (Basel)* 9(11):1539. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111539> PMID: 34828585
58. Alshammari H, Al-Saeed E, Ahmed Z, Aslanpour Z (2021) Reviewing Potentially Inappropriate Medication in Hospitalized Patients Over 65 Using Explicit Criteria: A Systematic Literature Review. *DHPS* 13:183–210. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S303101> PMID: 34764701
59. Robert L, Cuvelier E, Rousselière C, et al (2023) Detection of Drug-Related Problems through a Clinical Decision Support System Used by a Clinical Pharmacy Team. *Healthcare* 11(6):827. <https://doi.org/10.3390/healthcare11060827> PMID: 36981484
60. 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 Ageing* 47(5):670–678. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy086> PMID: 29893779
61. Yan L, Reese T, Nelson SD (2021) A Narrative Review of Clinical Decision Support for Inpatient Clinical Pharmacists. *Appl Clin Inform* 12(02):199–207. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722916> PMID: 33730757
62. Roshanov PS, Fernandes N, Wilczynski JM, et al (2013) Features of effective computerised clinical decision support systems: meta-regression of 162 randomised trials. *BMJ* 346:f657. <https://doi.org/10.1136/bmj.f657> PMID: 23412440
63. Marcilly R, Coliaux J, Robert L, et al (2023) Improving the usability and usefulness of computerized decision support systems for medication review by clinical pharmacists: A convergent, parallel

evaluation. *Res Social Adm Pharm* 19(1):144–154. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2022.08.012> PMID: [36088188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36088188/)

64. Chazard E, Ficheur G, Caron A, et al (2018) Secondary Use of Healthcare Structured Data: The Challenge of Domain-Knowledge Based Extraction of Features. *Stud Health Technol Inform* 255:15–19. PMID: [30306898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306898/)
65. Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU (2017) Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform* 26(1):38–52. <https://doi.org/10.15265/IY-2017-007> PMID: [28480475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480475/)

Chapitre 4 – Méthode Delphi

I. Introduction

Notre revue systématique de la littérature et notre étude qualitative ont permis d'identifier et d'élaborer une liste de 38 définitions explicites des PPI-AD, avec l'expertise de professionnels de santé issus de différentes spécialités. Cependant, toutes les définitions identifiées ne sont pas nécessairement pertinentes en pratique clinique et leur formulation peut nécessiter des ajustements avant leur diffusion. Ces résultats doivent donc être validés par une méthode de consensus d'experts avant leur intégration dans la pratique clinique

L'objectif de l'application de cette méthode est de valider la liste de définitions explicites issues de l'étude qualitative en utilisant une méthode de consensus telle que la méthode Delphi auprès des professionnels de santé en France métropolitaine, en Belgique et en Suisse.

La méthode Delphi est une méthode structurée d'interaction de groupe qui s'appuie sur des questionnaires pour faciliter la communication entre les participants, plutôt que sur des réunions en face à face. Ce processus itératif permet de recueillir les opinions d'un groupe d'experts sur une liste prédéfinie d'éléments. Chaque itération est appelée « tour », au cours duquel les participants remplissent un questionnaire de manière anonyme. A la fin de chaque tour, nous avons choisi d'organiser des réunions de consensus afin de valider les résultats à chaque étape de l'enquête.

Pour mener à bien cette enquête Delphi nous avons eu l'appui méthodologique des membres de notre équipe qui ont déjà utilisé ce type de méthode. Il s'agit des travaux du Pr. Jean-Baptiste BEUSCART cherchant à définir des critères pour standardiser les revues médicamenteuses chez les personnes âgées et les travaux du Dr. Nicolas BACLET cherchant à élaborer une liste de définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées des antibiotiques chez le patient de plus de 75 ans (109,110). Pour assurer une approche rigoureuse et reproductible de ces travaux, nous avons appliqué et rédigé nos travaux en suivant les lignes directrices ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document) (119).

Durant ce travail, j'ai encadré Derya BUGDAY, étudiante en Master 2 sciences du médicament, parcours optimisation thérapeutique, qui a soutenue publiquement le vendredi 13 septembre 2024 son mémoire intitulé « Définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antidiabétiques chez les patients vivant avec un DT2 : développement d'un consensus d'expert par la méthode Delphi ».

Ce travail est en cours de publication.

II. Matériel & méthode

Les principes méthodologiques de l'étude et les résultats à chaque étape ont été validés par un comité de pilotage. Le comité de pilotage était composé de : Pr. Anne VAMBERGUE, Dr. Matthieu CALAFIORE, Pr. Bertrand DECAUDIN, et Pr. Sophie GAUTIER. Avec l'appui de : Dr. Madleen LEMAITRE, Dr. Jan BARAN et Dr. Héloïse HENRI pour le recrutement des participants.

L'ensemble des définitions soumises à évaluation provenait exclusivement de l'étude qualitative. Notre objectif était de recruter 40 à 50 participants en France, en Belgique et en Suisse avec un taux de réponse attendu de 80%. Cinq groupes de participants ont été identifiés : médecins généralistes (25%), diabétologues (25%), pharmaciens officinaux (16,6%), pharmaciens hospitaliers (16,6%) et pharmacologues (16,6%). Les participants ont été recrutés par e-mail par les membres du comité de pilotage.

Le questionnaire en ligne a été préparé sur la plateforme SmartSurvey (<https://www.smartsurvey.com>). Une page d'introduction présentait les concepts et les objectifs de l'étude avec un synopsis et une vidéo d'instruction.

L'étude s'est déroulée en deux tours :

- Tour 1 : Évaluation des définitions sur une échelle de Likert (1 = pas du tout d'accord, 9 = totalement d'accord). Possibilité de commenter ou d'ajouter de nouvelles définitions.
- Tour 2 : Réévaluation des définitions non validées au tour 1, inclusion de nouvelles suggestions issues de la réunion de consensus, et ajustement des formulations. Seuls les participants du premier tour ont été sollicités.

À l'issue de chaque tour, des réunions de consensus en visioconférence (1h) ont été organisées. Les résultats et commentaires étaient discutés avec les participants. L'application Wooclap permettait aux participants de voter sur les définitions restantes (accord/pas d'accord/ne se prononce pas). Un compte rendu était envoyé après chaque réunion.

Une définition était :

- Validée si $\geq 75\%$ des participants lui attribuaient une note entre 7 et 9, et $< 15\%$ entre 1 et 3.
- Exclue si $\geq 75\%$ des participants la notaient entre 1 et 3, et $< 15\%$ entre 7 et 9.
- Indéterminée dans les autres cas.

III. Principaux résultats

Au cours de cette méthode Delphi, 46 participants ont été recrutés et 38 (82,6%) ont répondu au questionnaire. Ces participants comprenaient 7 (18,4%) médecins généralistes, 12 (31,6%) diabétologues, 6 (15,8%) pharmaciens hospitaliers, 6 (15,8%) pharmaciens officinaux et 7 (18,4%) pharmacologues.

Le premier tour a eu lieu entre le 8 avril 2024 et le 19 mai 2024. Parmi les participants recrutés, 41 (89,1%) ont répondu au questionnaire. Lors du premier tour, 26 définitions explicites ont été validées, 12 définitions ont été considérées comme indéterminées et aucune définition n'a été exclue.

La réunion de consensus s'est tenue le 27 mai 2024. À l'issue de cette réunion, 13 définitions ont été reformulées et 3 nouvelles définitions ont été incluses dans le deuxième tour de la méthode Delphi.

Le deuxième tour a eu lieu entre le 31 mai 2024 et le 23 juin 2024. Parmi les participants recrutés, 38 (82,6%) ont répondu au questionnaire. Lors du deuxième tour, 13 définitions ont été validées, 3 définitions ont été considérées comme indéterminées et aucune définition n'a été exclue.

Lors de la réunion de consensus qui a suivi le second tour, le 2 juillet 2024, le groupe a décidé d'inclure 2 définitions encore indéterminées et d'exclure 1 définition. Finalement, 2 définitions ont été reformulées.

La méthode Delphi a permis d'obtenir une liste consensuelle de 41 définitions explicites de la PPI-AD. Ces définitions sont regroupées dans 4 contextes. Le premier correspond aux définitions correspondant au besoin d'évaluer la nécessité de suspendre temporairement un traitement (n=9 ; 22%), le deuxième contexte correspond aux définitions en lien avec la nécessité d'optimiser et d'ajuster la posologie du traitement dans des circonstances particulières (n=26 ; 36,6%), le troisième contexte correspond aux définitions utilisées pour définir une initiation inappropriée (n=3 ; 7,3%), et le dernier contexte correspond aux définitions en lien avec la nécessité d'une surveillance supplémentaire dans la prise en charge du patient vivant avec un DT2 (n=3 ; 7,3%). La liste des définitions validées se trouve dans le Tableau 2.

IV. Conclusion

L'objectif de l'étude était de valider une liste de définitions explicites de la PPP-AD à l'aide d'une méthode Delphi. Ainsi, 46 professionnels de la santé en France, en Belgique et en Suisse ont été recrutés pour valider une liste de 41 définitions explicites, avec un taux de participation de 82,6%.

En appliquant notre stratégie en 3 étapes (revue systématique de la littérature, étude qualitative et enquête Delphi) nous avons réussi à élaborer et valider de manière consensuelle une liste de définitions explicites de PPI qui facilitent la détection des PPI. Cette liste validée vise à aider les médecins généralistes, pharmaciens et autres professionnels impliqués dans la prise en charge du patient vivant avec un DT2 en alertant sur les situations de PPI avec une approche contextuelle. Grâce à son caractère explicite et structuré, cette liste de PPI-AD pourrait être intégrée dans des systèmes d'aide à la décision améliorant ainsi la sécurité des prescriptions et la qualité de soin en temps réel. Il reste néanmoins à mesurer l'impact clinique de ces définitions en conditions réelles

Tableau 2. Liste des prescriptions potentiellement inappropriées des traitements antidiabétiques (hors insuline) chez le patient vivant avec diabète de type 2

Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement...
1. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant un diagnostic de pancréatite aiguë, y compris une suspicion de pancréatite aiguë (augmentation des taux de lipase, douleurs abdominales, etc.).
2. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription de metformine, pendant 48 h, lorsque le patient va subir une injection de produit de contraste iodée.
3. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient devant subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, la veille de l'intervention, le jour de l'intervention et le lendemain de l'intervention.
4. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) dans un contexte aigu de troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements).
5. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant une atteinte hépatique aiguë.
6. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient montrant des signes infectieux (fièvre, sepsis, prise concomitante d'un traitement antibiotique, etc.).
7. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un inhibiteur du SGLT-2 chez un patient ayant une infection cutanée bactérienne à localisation pelvienne ou génitale.
8. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant une glycémie capillaire < 0,8g/L au moment de la prise.
9. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un inhibiteur du SGLT-2 chez un patient ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs sévère (grade 3 ou grade 4) et instable.
Il est nécessaire de ne pas initier...

10. Il est nécessaire de ne pas initier la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient dont le diagnostic de diabète de type 2 n'est pas certain (2 glycémies veineuses à 1,26g/l ou 1 glycémie veineuse à 2g/L).
11. Il est nécessaire de ne pas initier la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant plus de 75 ans.
12. Il est nécessaire de ne pas initier la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant un dosage d'Hb1Ac < 7%.
Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser...
13. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient intolérant au traitement prescrit.
14. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) d'un patient dépendant (troubles moteurs, troubles cognitifs, score ALD, AGGIR, etc.) ne bénéficiant pas d'aide à domicile ou non institutionnalisé.
15. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la stratégie thérapeutique dans le cas des bi- et trithérapies comprenant un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant un dosage d'Hb1Ac < 7%
16. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant un antécédent de coma acido-cétosique.
17. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement de la classe des inhibiteurs DPP-4 et analogues GLP-1 chez un patient ayant une affection pancréatique.
18. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) s'il est clairement mentionné dans le dossier médical du patient qu'il refuse de prendre ce traitement.
19. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription le traitement antidiabétique (hors insuline) d'un patient ayant plus de 8 lignes de traitement médicamenteux sur sa prescription et un dosage d'HbA1c < 7%.
20. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'une association de deux traitements antidiabétiques (hors insuline) de la même classe thérapeutique.

21. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique injectable s'il est difficile de mettre en place un traitement injectable chez un patient (peur de l'injection, etc.).
22. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique par voie orale chez un patient rencontrant des difficultés à déglutir les comprimés prescrits.
23. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de metformine, d'un analogue du GLP-1 ou d'un inhibiteur du DPP-4 chez un patient ayant un taux de créatinine multiplié par 1,5 en 7 jours.
24. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'une association analogue GLP-1 + inhibiteur DPP-4.
25. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un inhibiteur du SGLT-2 chez un patient ayant une atteinte de l'arbre génito-urinaire (infection urinaire basse chez l'homme ou basse récidivante ≥ 4 fois en 1 an chez la femme, infection urinaire haute, trouble mictionnel, mycose génitale, etc.) ou des antécédents d'atteinte de l'arbre génito-urinaire.
26. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement favorisant la perte de poids (inhibiteur du SGLT-2 ou Analogue GLP-1) chez un patient ayant un IMC < 18 kg/m ² .
27. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de metformine chez un patient atteint d'une affection pouvant entraîner une hypoxie (pathologie respiratoire, syndrome d'apnée du sommeil, patient sous oxygénothérapie, etc.).
28. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'une association repaglinide + sulfamide hypoglycémiant.
29. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient soumis à un régime hypocalorique (avec perte de poids et amaigrissement).
30. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient décrivant ressentir des hypoglycémies symptomatiques (malaise, sueur, palpitation, faim intense, vertige, jambes en coton, etc.).
31. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant une affection hépatique chronique.

32. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un analogue du GLP-1 chez un patient ayant des antécédents de lithiase biliaire.
33. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant un IMC > 30 kg/m ² .
34. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) de la classe des inhibiteurs du DPP-4 et analogues du GLP-1 chez un patient ayant une affection pancréatique.
35. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de metformine chez un patient qui va être soumis à une déshydratation et éloigné d'une prise en charge médicale rapide (sous 48 heures). Exemple : jeûne hydrique, voyage dans les pays chauds, randonnée sur plusieurs jours, longue traversée en bateau l'été...
36. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de traitement antidiabétique (hors insuline) chez une femme enceinte vivant avec un diabète du type 2.
37. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un analogue du GLP-1 chez un patient ayant un diagnostic confirmé de dénutrition.
38. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) de la classe des inhibiteurs du SGLT-2 chez un patient ayant une insuffisance pancréatique (risque acido-cétose).
Il est nécessaire de suivre...
39. Il est nécessaire de suivre annuellement (au moins) le débit de filtration glomérulaire d'un patient sous traitement antidiabétique (hors insuline).
40. Il est nécessaire de suivre tous les 3 mois le taux d'HbA1c d'un patient sous traitement antidiabétique (hors insuline).
41. Il est nécessaire de suivre l'adhésion du patient à son traitement et son implication dans un programme d'éducation thérapeutique.

Article 3. Enquête Delphi

Pour limiter les risques réglementaires liés à la soumission de l'article en cours de soumission, c'est-à-dire pour préserver la primauté du travail et éviter tout auto-plagiat, je propose ici une version française, sous format PDF d'un article initialement rédigé en anglais pour la publication.

Développement de définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées des traitements antidiabétiques (hors insuline) chez les patients vivant avec un diabète de type 2 : enquête Delphi et réunion de consensus.

**Erwin Gerard^{1*}, Derya Bugday¹, Matthieu Calafiore^{1,2}, Jan Baran², Sophie Gautier³, Héloïse Henri⁴,
Bertrand Decaudin⁴, Madleen Lemaitre^{1,5}, Nicolas Baclet¹, Paul Quindroit¹, Anne Vambergue^{5,6}, Jean-
Baptiste Beuscart¹**

¹ Univ. Lille, CHU Lille, ULR 2694 - METRICS: Évaluation des technologies de santé et des pratiques médicales, F-59000 Lille, France

² Department of General Practice, University of Lille, Lille, F-59000 Lille, France

³ Univ. Lille, CHU de Lille, UMR-S1172, Center for Pharmacovigilance, Lille, France CHU Lille, Institut de Pharmacie, F-59000 Lille, France

⁴ Univ. Lille, CHU Lille, ULR 7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France

⁵ CHU Lille, Department of Diabetology, Endocrinology, Metabolism and Nutrition, Lille University Hospital, F-59000, Lille, France

⁶ European Genomic Institute for Diabetes, University School of Medicine, F-59000 Lille, France

***Auteur correspondant :**

Erwin Gerard, erwin.gerard@univ-lille.fr (EG).

Contributions des auteurs :

Conceptualisation, E.G., P.Q. et J.-B.B. ; méthodologie, E.G., P.Q., N.B. et J.-B.B. ; validation, S.G., B.D. H.H., M.C., J.B., M.L. et A.V. ; rédaction - préparation de la version originale, E.G., D.B., P.Q. et J.-B.B. ; rédaction - révision et édition, E.G., D.B., P.Q., N.B., S.G., H.H., B.D., M.C., J.B., M.L., A.V. et J.-B.B. ; supervision, A.V., B.D., M.C., J.B., S.G. et J.-B.B. ; administration du projet, J.-B.B. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version publiée du manuscrit.

1 Résumé

Les définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) sont utiles pour optimiser l'utilisation des traitements. L'objectif de l'étude était de valider une liste de définitions des PPI des traitements antidiabétiques dans le cadre d'une enquête Delphi auprès de médecins généralistes, diabétologues, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers et pharmacologues de France métropolitaine, de Belgique et de Suisse. Les experts ont donné leur avis sur chaque définition explicite et ont pu suggérer de nouvelles définitions. Les définitions ayant obtenu un score de Likert de 1 à 9 compris entre 7 et 9 de la part d'au moins 75% des participants ont été validées. Les résultats ont été discutés lors de réunions de consensus après chaque tour. 46 participants ont été recrutés et 38 (82,6%) ont répondu à l'enquête. L'enquête Delphi a permis d'élaborer une liste consensuelle de 41 définitions explicites de PPI des traitements antidiabétiques, réparties en quatre groupes : (i) la nécessité d'interrompre temporairement un traitement dans une situation aiguë (n=9 ; 22%), (ii) la nécessité de revoir et d'ajuster le schéma posologique (n=26 ; 36.6%), (iii) l'initiation d'un médicament inapproprié (n=3 ; 7,3%), et (iv) la nécessité d'une surveillance (n=3 ; 7,3%). La liste est spécifique aux traitements antidiabétiques (autres que l'insuline) pour les patients vivant avec un diabète de type 2. Cette liste explicite pourrait être implémentée dans un système d'aide à la décision clinique pour la détection automatique des PPI et pourrait aider les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients vivant avec un diabète de type 2.

2 Introduction

La gestion des traitements antidiabétiques (AD) pour les patients vivant avec un diabète de type 2 (DT2) est devenue plus complexe au cours de la dernière décennie. L'introduction de nouvelles classes de médicaments (tels que les inhibiteurs du cotransporteur sodium/glucose 2, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 et les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1) a influencé le choix des traitements de première intention et des thérapies combinées. [1–4]. La prise en charge des patients vivant avec un DT2 en soins primaires peut s'avérer difficile [5–7], et les prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) augmentent les risques d'hypoglycémie et d'admission à l'hôpital [8–11]. Des lignes directrices nationales et internationales sur la prescription appropriée des AD sont régulièrement publiées et mises à jour [1, 12]. L'application de ces lignes directrices nécessite un jugement implicite, basé sur l'évaluation par un expert (entre autres) des données de la recherche, des circonstances cliniques et des préférences du patient. Une approche implicite est efficace pour réduire les PPI, mais elle présente un certain nombre de limites pratiques : son application prend du temps et nécessite des connaissances et des compétences spécialisées [13]. La prise en charge multidisciplinaire des patients vivant avec un DT2 a été recommandée par de nombreux experts [14–16]. Plusieurs études ont montré que les médecins non-diabétologues et les pharmaciens se heurtent à des obstacles dans la mise en œuvre des lignes directrices et l'optimisation des prescriptions des AD. Ces obstacles comprennent des ressources limitées, des contraintes de temps et de charge de travail, ainsi qu'un manque de compétences et de connaissances en matière de gestion du diabète [17–19].

Une approche explicite est un moyen complémentaire de réduire les PPI [13]. L'International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy a recommandé la combinaison d'approches explicites et implicites [20]. Les outils explicites sont basés sur des règles prédéfinies d'analyse des prescriptions médicamenteuses, et ne nécessitent pas l'intervention d'un expert [21], et sont donc plus faciles à mettre en œuvre en général et à automatiser dans les systèmes d'aide à la décision [22, 23].

La plupart des outils d'évaluation des PPI ont été développés pour les personnes âgées ; les listes de PPI (telles que les critères de Beer et l'outil STOPP/START) sont largement utilisées en pratique courante [24, 25]. L'efficacité des outils explicites (tels que les listes de PPI) a été largement démontrée [26, 27]. Toutefois, ces outils ne sont pas spécifiques à la prise en charge des AD chez les patients vivant avec un DT2. Notre récente revue systématique de la littérature a mis en évidence l'absence de consensus sur les définitions des PPI des AD (ci-après dénommés PPI-AD) : les définitions étaient hétérogènes et se concentraient principalement sur les situations à risque liées (i) aux prescriptions de biguanides chez les personnes souffrant de d'insuffisance rénale et (ii) aux prescriptions de sulfamides hypoglycémiantes chez les patients âgés [28]. Une étude qualitative menée auprès de 30 professionnels de la santé (médecins généralistes, diabétologues et pharmaciens) a répertorié 38 nouvelles définitions explicites des PPI-AD [29]. Cette étude qualitative a recueilli l'avis des professionnels de santé mais n'a pas permis d'établir un consensus sur l'utilisation de ces règles dans la pratique clinique [30, 31].

L'objectif de la présente étude était de valider cette liste de définitions en utilisant une méthode de consensus Delphi, avec des professionnels de santé de France métropolitaine, de Belgique et de Suisse.

3 Matériel et méthodes

3.1 Conception de l'étude

Une enquête Delphi est une interaction de groupe structurée qui s'appuie sur des questionnaires (plutôt que sur des réunions en face à face) pour faciliter la communication entre les participants [31, 32]. Ce processus itératif permet de recueillir les opinions d'un groupe d'experts sur une liste prédéfinie d'éléments. Chaque itération est appelée "tour", au cours duquel les participants remplissent un questionnaire de manière anonyme. Les enquêtes Delphi sont souvent recommandées pour l'élaboration de lignes directrices en matière de soins de santé [33, 34]. Dans la présente étude, nous avons mené une enquête Delphi sur une liste de définitions explicites des PPI-AD, comme décrit dans notre protocole d'étude [35]. Cette méthode a déjà été utilisée dans le contexte des PPI, en particulier dans les domaines de la gériatrie

et des maladies infectieuses[25, 36]. L'étude a inclus des participants de France, de Belgique et de Suisse. La présente enquête Delphi a été rapportée conformément aux lignes directrices de l'Accurate Consensus Reporting Document (ACCORD) [37].

3.2 Comité de pilotage

Les principes méthodologiques de l'étude et les résultats à chaque étape ont été validés par un comité de pilotage. Le comité de pilotage était composé d'un diabétologue (A.V.), d'un médecin généraliste (M.C.), d'un pharmacien (B.D.) et d'un pharmacologue (S.G.).

3.3 Approbation éthique

Cette étude a été approuvée par un comité d'éthique indépendant de l'Université de Lille (Lille France ; référence : 2024-073). Les professionnels de santé ont accepté de participer à l'étude et ont consenti à la collecte de leurs données personnelles, conformément au règlement général sur la protection des données de l'Union européenne.

3.4 Recrutement des participants

Nous avons cherché recruter 40 à 50 participants en France, en Belgique et en Suisse, et nous espérons obtenir un taux de réponse d'au moins 80% de la part des participants recrutés. Cinq groupes de participants ont été identifiés, avec la répartition cible suivante : médecins généralistes (25%), diabétologues (25%), pharmaciens d'officine (16,6%), pharmaciens hospitaliers (16,6%) et pharmacologues (16,6%). Les participants ont été recrutés par e-mail par les membres du comité de pilotage.

3.5 La plateforme en ligne

L'enquête en ligne a été préparée sur la plateforme SmartSurvey^(tm) (<https://www.smartsurvey.com>). Une page d'introduction présentait les objectifs et les procédures de l'étude avec un résumé et une vidéo de présentation. Des informations sur le règlement général sur la protection des données de l'Union

Européenne ont été mises à disposition. La plateforme SmartSurveysm a permis de gérer les e-mails et les relances aux participants. Chaque participant disposait d'un lien personnel pour accéder à l'enquête en ligne.

3.6 Collecte de données

Les participants ont été informés que leurs réponses resteraient anonymes et ont dû confirmer qu'ils ne s'opposaient pas à la collecte de leurs données personnelles. Avant d'accéder au questionnaire de l'enquête Delphi, les participants ont dû remplir un questionnaire et indiquer leur âge, leur sexe, l'année de leur diplôme, leur spécialité et leur lieu d'exercice. Pour éviter tout biais de fatigue, les définitions explicites ont toujours été présentées dans un ordre aléatoire.

3.7 Le processus Delphi

3.7.1 Tours 1 et 2

Le processus de l'enquête Delphi a consisté en deux tours. Lors du premier tour, les participants ont évalué les définitions explicites sur une échelle de Likert allant de 1 à 9, où 1 correspondait à "Je ne suis pas du tout d'accord" et 9 à "Je suis tout à fait d'accord". Les participants étaient autorisés à choisir la réponse "sans opinion". Pour chaque définition explicite, les participants avaient la possibilité d'ajouter un commentaire en texte libre. Enfin, après avoir répondu à toutes les définitions explicites, les participants pouvaient en proposer de nouvelles.

Lors du deuxième tour, les participants ont à nouveau évalué les définitions explicites sur la même échelle de Likert allant de 1 à 9, plus une option "sans opinion". Les définitions explicites votées lors du deuxième tour comprenaient (i) des définitions qui n'avaient pas été validées lors du premier tour ; (ii) de nouvelles définitions suggérées considérées comme pertinentes par la réunion de consensus ; et (iii) des définitions reformulées. Pour les nouvelles définitions, les participants avaient la possibilité d'ajouter un commentaire en texte libre. Les participants qui n'ont pas répondu au premier tour n'ont pas été invités au deuxième tour.

3.7.2 Réunions de consensus

Des réunions de consensus par vidéoconférence d'une heure ont été organisées par quatre chercheurs (E.G., D.B., P.Q. et J.-B.B.) à la fin de chaque tour. Le comité de pilotage de l'étude et les participants disponibles ont assisté aux réunions de consensus. Les chercheurs ont présenté les résultats, y compris un résumé de tous les commentaires et discussions sur les définitions explicites, et les ont discutés avec les participants.

Les objectifs de la réunion de consensus à la fin du premier tour étaient de présenter les définitions validées et rejetées, d'examiner les reformulations possibles et de discuter de l'ajout de nouvelles définitions. Les objectifs de la réunion de consensus à la fin du deuxième tour étaient de présenter les définitions validées et rejetées, de discuter des reformulations possibles et de discuter des définitions qui n'avaient pas été validées ou rejetées. L'application Wooclap (<https://wooclap.com>) a été utilisée pour permettre aux participants de partager leurs réponses et leurs points de vue et de voter pour les définitions explicites proposées lors de la réunion de consensus. Les votes lors des réunions de consensus se faisaient sur une échelle de trois points : "d'accord", "pas d'accord" ou "sans opinion". Les membres du comité de pilotage ont pu partager leurs points de vue au cours des réunions de consensus, mais n'ont pas participé au vote. A la fin de chaque réunion de consensus, un compte-rendu a été envoyé à tous les participants.

3.8 Définition du consensus

Lors de l'enquête, une définition a été considérée comme validée si (i) au moins 75% des participants lui ont attribué un score sur l'échelle de Likert compris entre 7 et 9 (inclus), et (ii) moins de 15% des participants lui ont attribué un score sur l'échelle de Likert compris entre 1 et 3 (inclus). Une définition a été considérée comme rejetée si au moins 75% des participants lui ont attribué un score sur l'échelle de Likert compris entre 1 et 3, et si moins de 15% des participants lui ont attribué un score sur l'échelle de Likert compris entre 7 et 9. Dans d'autres cas, les définitions explicites ont été considérées comme indéterminées (ni validées, ni rejetées [34, 38]). Si nécessaire, les votes effectués lors des réunions de consensus utilisaient une échelle

à trois points : "D'accord", "Pas d'accord", ou "Sans opinion", le critère de seuil de consensus était de 75% [34, 38]

3.9 Analyse des données

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 4.1.2)[39]. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence (pourcentage) pour chaque catégorie. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de médiane (intervalle). Les définitions ont été classées comme validées, rejetées ou indéterminées. Chaque commentaire en texte libre et les nouvelles suggestions ont été analysés indépendamment par deux chercheurs (E.G. et D.B.). Les désaccords ont été résolus par un troisième chercheur (J.-B.B.), si nécessaire.

4 Résultats

4.1 Les participants

Pour cette enquête Delphi, 46 participants ont été recrutés et 38 (82,6%) ont répondu à l'enquête complète : 7 (18,4%) médecins généralistes, 12 (31,6%) diabétologues, 6 (15,8%) pharmaciens hospitaliers, 6 (15,8%) pharmaciens d'officine et 7 (18,4%) pharmacologues (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des participants de l'enquête Delphi

	Participants	Médecins généralistes	Diabétologues	Pharmaciens hospitaliers	Pharmaciens d'officine	Pharmacologues
	n=38 (100%)	n=7 (18.4%)	n=12 (31.6%)	n=6 (15.8%)	n=6 (15.8%)	n=7 (18.4%)
Âge médian, années [intervalle]	44 [26 ; 68]	46 [32 ; 68]	41 [31 ; 68]	37.5 [29 ; 48]	43.5 [26 ; 57]	49 [33 ; 60]
Nombre médian d'années d'exercice [intervalle]	2008 [1982 ; 2022]	2008 [1982;2021]	2011 [1983;2021]	2017 [2003 ; 2022]	2006 [1991 ; 2021]	2004 [1993 ; 2019]
Femmes, n (%)	23 (60.5%)	1 (14.0%)	8 (67.0%)	5 (83.0%)	3 (50.0%)	6 (86.0%)

En ce qui concerne la répartition géographique, les participants provenaient de 8 des 13 régions de France métropolitaine, 1 participant de Belgique et 1 participant de Suisse (Figure 1).

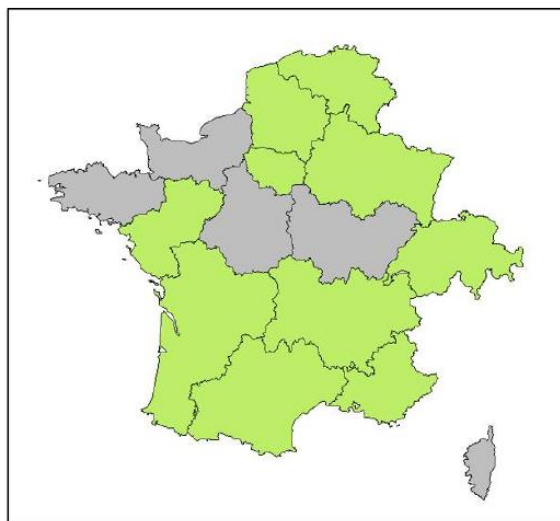


Figure 1. Répartition géographique des participants de l'enquête Delphi

4.2 Enquête Delphi

Le premier tour de l'enquête Delphi s'est déroulé entre le 8 avril et le 19 mai 2024 (Figure 2). Sur les 46 participants recrutés, 41 (89,1%) ont terminé le premier tour. Lors du premier tour, 26 des 38 définitions explicites ont été validées, 12 ont été considérées comme indéterminées et aucune n'a été rejetée. Les participants ont soumis un total de 231 commentaires et 4 nouvelles définitions explicites. Lors de la réunion de consensus qui s'est tenue à la fin du premier tour (le 27 mai 2024), 13 définitions ont été reformulées et 3 nouvelles définitions ont été incluses dans le deuxième tour.

Le deuxième tour a eu lieu entre le 31 mai et le 23 juin 2024. Sur les 46 participants recrutés, 38 (82,6%) ont répondu à l'enquête. Lors du deuxième tour, 13 définitions ont été validées, 3 ont été considérées comme indéterminées et aucune n'a été rejetée. Les participants ont soumis un total de 6 commentaires sur les nouvelles définitions. Lors de la réunion de consensus qui s'est tenue à la fin du deuxième cycle (le 2 juillet 2024), le groupe a décidé d'inclure deux définitions indéterminées et d'exclure une définition. Finalement, deux définitions ont été reformulées.

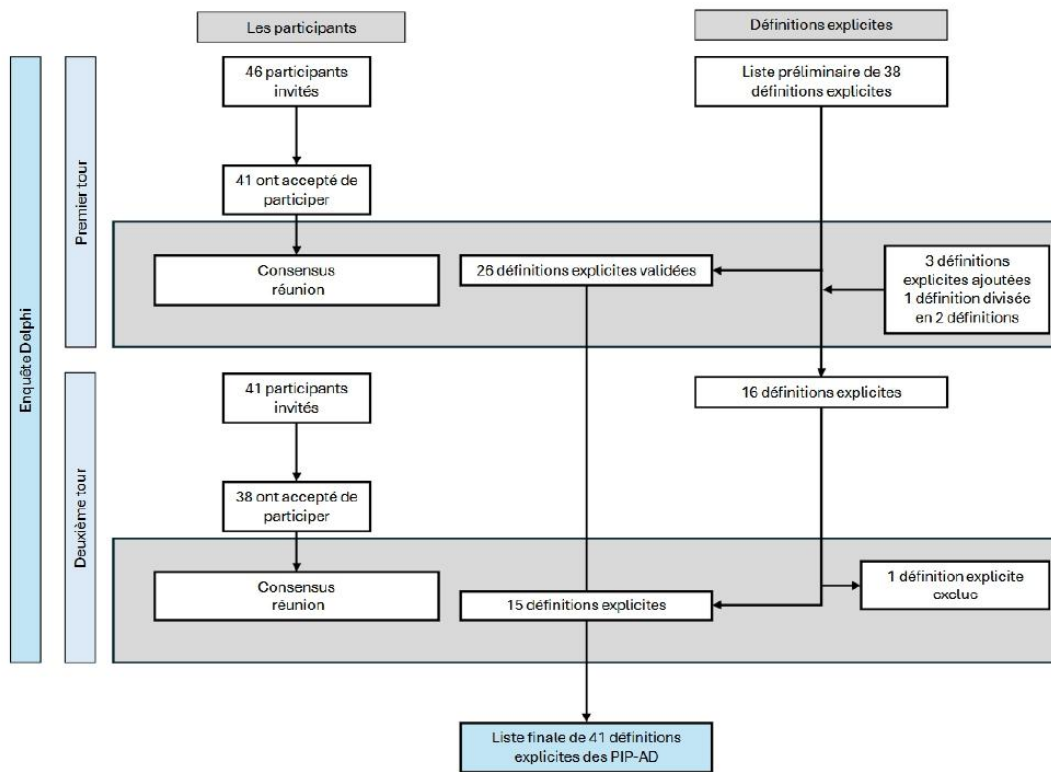


Figure 2. Diagramme montrant le flux des participants et les définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées de traitements antidiabétiques au cours de l'enquête Delphi et des réunions de consensus

4.3 La liste consensuelle des définitions explicites des PPI-AD

La liste finale contenait 41 définitions explicites de PPI-AD, réparties en quatre contextes (tableau 2). Le premier contexte contenait des définitions (n=9 ; 22%) utilisées pour évaluer la nécessité d'interrompre temporairement un AD, par exemple : "Il est nécessaire d'évaluer la nécessité d'interrompre temporairement la metformine pendant 48 heures si l'on administre à un patient un produit de contraste iodé". Le deuxième contexte (n=26 ; 36,6%) contenait des définitions utilisées pour évaluer la nécessité d'optimiser et d'ajuster la posologie du traitement dans des circonstances spécifiques, par exemple : "Il est nécessaire de revoir et d'optimiser la prescription de metformine, d'un agoniste des récepteurs du GLP-1

ou d'un inhibiteur de la DPP-4 chez le patient dont la créatininémie a augmenté d'un facteur 1,5 en 7 jours". Le troisième contexte (n=3 ; 7,3%) contenait des définitions utilisées pour définir une initiation inappropriée, par exemple "Ne pas initier un traitement par un médicament hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez une personne âgée de 75 ans ou plus". Le quatrième contexte (n=3 ; 7,3%) contenait des définitions utilisées pour évaluer la nécessité d'un suivi plus approfondi d'un patient vivant avec le DT2, par exemple : "Le taux d'HbA1c doit être contrôlé tous les 3 mois chez un patient sous traitement antidiabétique (autre que l'insuline)".

Tableau 2. Liste des PPI-AD

Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement...
1. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant un diagnostic de pancréatite aiguë, y compris une suspicion de pancréatite aiguë (augmentation des taux de lipase, douleurs abdominales, etc.).
2. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription de metformine, pendant 48 h, lorsque le patient va subir une injection de produit de contraste iodée.
3. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient devant subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, la veille de l'intervention, le jour de l'intervention et le lendemain de l'intervention.
4. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) dans un contexte aigu de troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements).
5. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant une atteinte hépatique aiguë.
6. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient montrant des signes infectieux (fièvre, sepsis, prise concomitante d'un traitement antibiotique, etc.).
7. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un inhibiteur du SGLT-2 chez un patient ayant une infection cutanée bactérienne à localisation pelvienne ou génitale.

8. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant une glycémie capillaire < 0,8g/L au moment de la prise.
9. Il est nécessaire d'évaluer le besoin de suspendre transitoirement la prescription d'un inhibiteur du SGLT-2 chez un patient ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs sévère (grade 3 ou grade 4) et instable.
Il est nécessaire de ne pas initier...
10. Il est nécessaire de ne pas initier la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient dont le diagnostic de diabète de type 2 n'est pas certain (2 glycémies veineuses à 1,26g/l ou 1 glycémie veineuse à 2g/L).
11. Il est nécessaire de ne pas initier la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant plus de 75 ans.
12. Il est nécessaire de ne pas initier la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant un dosage d'Hb1Ac < 7%.
Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser...
13. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient intolérant au traitement prescrit.
14. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) d'un patient dépendant (troubles moteurs, troubles cognitifs, score ALD, AGGIR, etc.) ne bénéficiant pas d'aide à domicile ou non institutionnalisé.
15. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la stratégie thérapeutique dans le cas des bi- et trithérapies comprenant un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant un dosage d'Hb1Ac < 7%
16. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant un antécédent de coma acido-cétosique.
17. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement de la classe des inhibiteurs DPP-4 et analogues GLP-1 chez un patient ayant une affection pancréatique.
18. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) s'il est clairement mentionné dans le dossier médical du patient qu'il refuse de prendre ce traitement.
19. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription le traitement antidiabétique (hors insuline) d'un patient ayant plus de 8 lignes de traitement médicamenteux sur sa prescription et un dosage d'HbA1c < 7%.

20. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'une association de deux traitements antidiabétiques (hors insuline) de la même classe thérapeutique.
21. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique injectable s'il est difficile de mettre en place un traitement injectable chez un patient (peur de l'injection, etc.).
22. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique par voie orale chez un patient ayant des difficultés à déglutir les comprimés prescrits.
23. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de metformine, d'un analogue du GLP-1 ou d'un inhibiteur du DPP-4 chez un patient ayant un taux de créatinine multiplié par 1,5 en 7 jours.
24. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'une association analogue GLP-1 + inhibiteur DPP-4.
25. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un inhibiteur du SGLT-2 chez un patient ayant une atteinte de l'arbre génito-urinaire (infection urinaire basse chez l'homme ou basse récidivante ≥ 4 fois en 1 an chez la femme, infection urinaire haute, trouble mictionnel, mycose génitale, etc.) ou des antécédents d'atteinte de l'arbre génito-urinaire.
26. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement favorisant la perte de poids (inhibiteur du SGLT-2 ou Analogue GLP-1) chez un patient ayant un IMC $< 18 \text{ kg/m}^2$.
27. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de metformine chez un patient atteint d'une affection pouvant entraîner une hypoxie (pathologie respiratoire, syndrome d'apnée du sommeil, patient sous oxygénothérapie, etc.).
28. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'une association repaglinide + sulfamide hypoglycémiant.
29. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient soumis à un régime hypocalorique (avec perte de poids et amaigrissement).
30. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient décrivant ressentir des hypoglycémies symptomatiques (malaise, sueur, palpitation, faim intense, vertige, jambes en coton, etc.).
31. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) chez un patient ayant une affection hépatique chronique.
32. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un analogue du GLP-1 chez un patient ayant des antécédents de lithiase biliaire.
33. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement hypoglycémiant (repaglinide ou sulfamide hypoglycémiant) chez un patient ayant un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$.

34. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) de la classe des inhibiteurs du DPP-4 et analogues du GLP-1 chez un patient ayant une affection pancréatique.
35. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de metformine chez un patient qui va être soumis à une déshydratation et éloigné d'une prise en charge médicale rapide (sous 48 heures). Exemple : jeûne hydrique, voyage dans les pays chaud, randonnée sur plusieurs jours, longue traversée en bateau l'été...
36. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription de traitement antidiabétique (hors insuline) chez une femme enceinte vivant avec un diabète du type 2.
37. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un analogue du GLP-1 chez un patient ayant un diagnostic confirmé de dénutrition.
38. Il est nécessaire de réévaluer et d'optimiser la prescription d'un traitement antidiabétique (hors insuline) de la classe des inhibiteurs du SGLT-2 chez un patient ayant une insuffisance pancréatique (risque acido-cétose).
Il est nécessaire de suivre...
39. Il est nécessaire de suivre annuellement (au moins) le DFG d'un patient sous traitement antidiabétique (hors insuline).
40. Il est nécessaire de suivre tous les 3 mois le taux d'HbA1c d'un patient sous traitement antidiabétique (hors insuline).
41. Il est nécessaire de suivre l'adhésion du patient à son traitement et son implication dans un programme d'éducation thérapeutique.

5 Discussion

5.1 Principales conclusions

L'objectif de l'étude était de valider une nouvelle liste de définitions explicites des PPI-AD. Au total, 46 experts professionnels de la santé issus ont été recrutés pour valider une liste de 41 définitions explicites. Le taux de participation était de 82,6%. Les listes explicites de PPI facilitent la détection des prescriptions à risque. Pour les non-spécialistes, cette nouvelle liste pourrait sensibiliser aux situations qui pourraient nécessiter l'optimisation des prescriptions chez les patients vivant avec le DT2.

5.2 Perspectives d'application des définitions explicites des PPI-AD

Notre recherche a été motivée par des études dans le domaine de la gériatrie, dans lesquelles des PPI ont été détectés avec des outils explicites [24, 25, 40–43]. La liste explicite obtenue est spécifique à gestion des AD (hors insuline) pour les patients vivant avec un DT2. La polypharmacie est très répandue chez les patients vivant avec un DT2, en raison des nombreuses comorbidités. Par conséquent, la gestion des prescriptions des AD dans le cadre des soins primaires peut s'avérer difficile [5]. L'étude de Faquetti et al. sur une cohorte de soins primaires au Royaume-Uni a montré que 39,6% des patients vivant avec un DT2 âgés de 65 ans ou plus avaient un ou plusieurs PPI-AD [44]. Il a été démontré que les PPI-AD sont associés à un risque plus élevé d'évènements indésirables médicamenteux, telles que l'hypoglycémie, la pancréatite et l'acidocétose [45–47]. Cette nouvelle liste de PPI-AD pourrait notamment être utile aux professionnels de santé qui prennent en charge les patients vivant avec un DT2, et en particulier aux professionnels qui ne sont pas spécialistes du diabète ou lorsque les patients sont pris en charge dans un contexte isolé et non multidisciplinaire. Les outils explicites destinés aux populations de personnes âgées ont fait l'objet d'études approfondies. On sait que l'utilisation de listes de PPI explicites améliore la pertinence des prescriptions [26], diminue le risque d'effets indésirables médicamenteux [48], réduit les coûts des soins de santé [49] et augmente la qualité de vie liée à la santé [50]. Ces avantages ont été observés dans les soins primaires [51–53], dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes [54, 55] et dans les hôpitaux [26, 56, 57]. Ces études ont également souligné l'importance de la collaboration entre les différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient vivant avec un DT2.

Cette expérience des listes explicites de PPI chez les personnes âgées soulève donc la question de la mise en œuvre de notre liste de PPI-AD. Tout d'abord, la pertinence de notre liste devrait être évaluée dans la vie réelle (comme c'est largement le cas chez les personnes âgées), afin déterminer la fréquence des PPI-AD et leur association avec les effets indésirables médicamenteux [58]. Notre liste pourrait alors être implémentée dans un système d'aide à la décision pour la détection automatique des PPI-AD dans les dossiers médicaux informatisés en soins primaires [59] ou en milieu hospitalier [23]. D'autres listes

explicites (telles que les critères STOPP-START et la liste REMEDI[e]S) ont été traduites en langage structuré pour être utilisées dans des systèmes d'aide à la décision [60, 61]. Ces outils ont également démontré leur intérêt pour la détection de situations présentant un risque d'effets indésirables médicamenteux et pourraient donc être utilisés pour détecter automatiquement les PPI par divers professionnels de la santé : médecins généralistes [62, 63], pharmaciens d'officine [64], pharmaciens hospitaliers[65], ou infirmiers [66]. Cependant, une revue systématique récente a montré que seules quelques études ont examiné la détection des PPI-AD à l'aide d'un système d'aide à la décision et que les résultats varient en fonction du contexte opérationnel [67]. Il est donc nécessaire d'évaluer les contextes opérationnels dans lesquels ces règles seront mises en œuvre ou dans lesquels ces outils seront utilisés [68]. A l'avenir, il faudra évaluer la pertinence des définitions par rapport à leur contexte d'utilisation et donc la définition de la bonne information pour la bonne personne dans le bon format d'intervention, le bon canal et au bon moment (pour éviter la fatigue de l'alerte) [69–71]. Enfin, il serait intéressant d'intégrer des définitions implicites (c'est-à-dire issues de lignes directrices nationales ou internationales) à des définitions explicites ; comme cela a déjà été démontré pour la liste REMEDI[e]S, une approche implicite-explicite pourrait prévenir et contrer les PPI [20][40].

5.3 Forces et limites

Le présent travail s'inscrivait dans le prolongement de recherches antérieures [28, 35] et reposait sur une méthode fréquemment utilisée pour générer et valider de nouvelles connaissances par le biais d'un processus de consensus [36, 72]. L'enquête Delphi a été réalisée conformément aux lignes directrices ACCORD [37]. Cette enquête a été menée par un groupe d'experts multidisciplinaire, conformément aux lignes directrices sur la prise en charge des patients vivant avec un DT2, et a impliqué des participants de plusieurs disciplines : médecins généralistes, diabétologues, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers et pharmacologues [14]. Les participants venaient de différentes régions de France métropolitaine, de Suisse et de Belgique.

L'étude présente certaines limites. Etant donné que l'étude a été réalisée en France et même si deux des participants venaient de l'étranger (Belgique et Suisse), il est possible que certaines spécialités pharmaceutiques responsables de PPI n'aient pas été prises en compte parce qu'elles ne sont pas disponibles en France (par exemple les médicaments à base de thiazolidinedione [73, 74]). Ce travail ne vise pas à limiter l'utilisation de ces listes à une seule région du monde. Par exemple, les critères de Beers ont été initialement développés aux États-Unis et les critères STOPP/START ont été initialement développés en Irlande ; les deux listes sont maintenant appliquées dans le monde entier [75–78].

6 Conclusion

En utilisant une méthode Delphi structurée et une réunion de consensus avec un grand nombre de professionnels de la santé de France, de Suisse et de Belgique, nous avons élaboré une liste de définitions explicites des PPI-AD pour les patients vivant avec un DT2 avec un taux de participation élevé. Cet outil peut aider les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients vivant avec un DT2, en particulier ceux qui ne sont pas spécialistes du diabète. La liste pourrait être implémentée dans un système d'aide à la décision pour la détection automatique des PPI-AD dans les dossiers médicaux informatisés.

7 Remerciements

Les auteurs remercient tous les participants à l'enquête Delphi : Anne Claire Leguillou, Hauts-de-France, France ; Caroline Sanz, Occitanie, France ; Celine Michel, Belgique ; Charles Cauet, Nord-Pas-de-Calais, France ; Christel Roland, Occitanie, France ; Christine Lemaire, Nord-Pas-de-Calais, France ; Christophe Berkout, Hauts-de-France, France ; Dany Delberghe, Hauts-de-France, France ; David Wyts, Hauts-de-France, France ; Didier Gouet, Nouvelle-Aquitaine, France.

Emeline Ranson, Hauts-de-France, France ; Emmanuelle Lecornet Sokol, Île-de-France, France
Felicia Ferrera, Provence-Alpes-Côte d'Azur, France ; Florence Baudoux, Hauts-de-France, France ; Florent Verdier, Nouvelle-Aquitaine, France ; François Loez, Hauts-de-France, France ; Gabrielle Lisembard, Hauts-de-France, France ; Guillaume Gory, Occitanie, France ; Haleh Bagheri, Occitanie, France ; Heloise

Henry, Hauts-de-France, France ; Isabelle Geiler et Claire Boulanger, Hauts-de-France, France ; Jean Didier Bardet, Auvergne-Rhône-Alpes, France

Jean Luc Faillie, Occitanie, France ; Johanna Béné, Hauts-de-France, France ; Léa Sohl Dost, Suisse ; Linda Humbert, Hauts-de-France, France ; Ludovic Willems, Hauts-de-France, France ; Marie Laure Laroche, Nouvelle-Aquitaine, France ; Marion Bonsergent, Pays de la Loire, France ; Matthieu Chabot, Hauts-de-France, France ; Maxence Decroocq, Hauts-de-France, France ; Muriel Grau, Nouvelle-Aquitaine, France ; Nadine Petitpain, Grand Est, France ; Ninon Foussard, Île-de-France, France ; Patrice Darmon, Provence-Alpes-Côte d'Azur, France ; Patrick Hindlet, Île-de-France, France ; Remi Hennevin, Hauts-de-France, France ; Sarah Tournayre, Occitanie, France ; Simon Rivart, Hauts-de-France, France ; Valérie Gras, Hauts-de-France, France ; Jessy Trupin, Hauts-de-France, France.

Les auteurs remercient David Fraser (Biotech Communication SARL, Ploudalmézeau, France) pour son aide à la rédaction.

8 Conflit d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

9 Financement

Cette recherche a été financée par PreciDIAB, qui est soutenu conjointement par l'Agence nationale de la recherche (ANR- 18- IBHU- 0001), par l'Union européenne (FEDER - convention NP0025517), par le Conseil régional des Hauts- de- France (convention 20001891/NP0025517) et par la Métropole européenne de Lille (MEL, convention 2019_ESR_11).

10 Références

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al (2022) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. Un rapport de consensus de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD). *Diabetologia* 65(12):1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>

2. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, et al (2023) Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes : systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 381:e074068. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074068>
3. Chong K, Chang JK-J, Chuang L-M (2024) Recent advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus using new drug therapies. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 40(3):212-220. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12800>
4. Galindo RJ, Trujillo JM, Low Wang CC, McCoy RG (2023) Advances in the management of type 2 diabetes in adults. *bmjmed* 2(1):e000372. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000372>
5. Mc Hugh S, O'Keefe J, Fitzpatrick A, et al (2009) Diabetes care in Ireland : A survey of general practitioners. *Primary Care Diabetes* 3(4):225-231. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2009.09.002>
6. Poudel P, Griffiths R, Wong VW, et al (2020) Perceptions and practices of general practitioners on providing oral health care to people with diabetes - a qualitative study. *BMC Family Practice* 21(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-1102-9>
7. Jingi AM, Nansseu JRN, Noubiap JN (2015) Primary care physicians' practice regarding diabetes mellitus diagnosis, evaluation and management in the West region of Cameroon. *BMC Endocr Disord* 15(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0016-3>
8. Mattishent K, Loke YK (2018) Detection of asymptomatic drug-induced hypoglycemia using continuous glucose monitoring in older people - Systematic review (Détection de l'hypoglycémie asymptomatique induite par les médicaments à l'aide de la surveillance continue du glucose chez les personnes âgées). *J Diabetes Complications* 32(8):805-812. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.05.005>
9. Cabré C, Colungo C, Vinagre I, Jansà M, Conget I (2020) Frequency and awareness of hypoglycemia in patients with Type 2 Diabetes treated with two or more insulin injections in primary care outpatient clinics. *Prim Care Diabetes* 14(2):168-172. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.08.001>
10. Vonna A, Salahudeen MS, Peterson GM (2024) Medication-Related Hospital Admissions and Emergency Department Visits in Older People with Diabetes : A Systematic Review. *J Clin Med* 13(2):530. <https://doi.org/10.3390/jcm13020530>
11. McCoy RG, Lipska KJ, Van Houten HK, Shah ND (2020) Association of Cumulative Multimorbidity, Glycemic Control, and Medication Use With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits and Hospitalizations Among Adults With Diabetes. *JAMA Netw Open* 3(1):e1919099. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19099>
12. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. In : Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2
13. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al (2007) Appropriate prescribing in elderly people : how well can it be measured and optimised ? *Lancet* 370(9582):173-184. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61091-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61091-5)
14. McGill M, Blonde L, Chan JCN, Khunti K, Lavalley FJ, Bailey CJ (2016) L'équipe interdisciplinaire dans la gestion du diabète de type 2 : Challenges and best practice solutions from real-world scenarios. *J Clin Transl Endocrinol* 7:21-27. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.12.001>

15. Andersen JD, Jensen MH, Vestergaard P, Jensen V, Hejlesen O, Hangaard S (2023) The multidisciplinary team in diagnosing and treatment of patients with diabetes and comorbidities : A scoping review. *J Multimorb Comorb* 13:26335565231165966. <https://doi.org/10.1177/26335565231165966>
16. Taïeb A, Gaëlle L, Roxane D, et al (2022) Efficacité d'une approche de soins en équipe multidisciplinaire à travers une courte hospitalisation de patients atteints de diabète sucré mal contrôlé : une étude prospective monocentrique de 12 mois. *Pan Afr Med J* 41:192. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.41.192.23965>
17. Rushforth B, McCrorie C, Glidewell L, Midgley E, Foy R (2016) Barriers to effective management of type 2 diabetes in primary care : qualitative systematic review. *Br J Gen Pract* 66(643):e114-127. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X683509>
18. Lun P, Tang JY, Lee JQ, Tan KT, Ang W, Ding YY (2021) Barriers to appropriate prescribing in older adults with multimorbidity : A modified Delphi study. *Aging Med (Milton)* 4(3):180-192. <https://doi.org/10.1002/agm2.12169>
19. Cullinan S, Raae Hansen C, Byrne S, O'Mahony D, Kearney P, Sahn L (2017) Challenges of deprescribing in the multimorbid patient. *Eur J Hosp Pharm* 24(1):43-46. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2016-000921>
20. Mangin D, Bahat G, Golomb BA, et al (2018) International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP) : Déclaration de position et 10 recommandations d'action. *Drugs Aging* 35(7):575-587. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0554-2>
21. Robert L, Rousseliere C, Beuscart J-B, et al (2021) Integration of Explicit Criteria in a Clinical Decision Support System Through Evaluation of Acute Kidney Injury Events. *Stud Health Technol Inform* 281:640-644. <https://doi.org/10.3233/SHTI210249>
22. Nauta KJ, Groenhof F, Schuling J, et al (2017) Application des critères STOPP/START à une base de données de dossiers médicaux. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26(10):1242-1247. <https://doi.org/10.1002/pds.4283>
23. Robert L, Quindroit P, Henry H, et al (2024) Implementation of a clinical decision support system for the optimization of antidiabetic drug orders by pharmacists. *Br J Clin Pharmacol* 90(1):239-246. <https://doi.org/10.1111/bcp.15898>
24. 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 (2019) American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 67(4):674-694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
25. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al (2023) STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people : version 3. *Eur Geriatr Med* 14(4):625-632. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00777-y>
26. Alshammari H, Al-Saeed E, Ahmed Z, Aslanpour Z (2021) Reviewing Potentially Inappropriate Medication in Hospitalized Patients Over 65 Using Explicit Criteria : A Systematic Literature Review. *DHPS* 13:183-210. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S303101>
27. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R (2013) Application des critères STOPP/START : une revue systématique de la prévalence de la prescription potentiellement inappropriée chez les personnes âgées, et des preuves de l'impact clinique, humaniste et économique. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 38(5):360-372. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12059>

28. Gerard E, Quindroit P, Lemaitre M, et al (2022) Defining explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes : A systematic review. *PLOS ONE* 17(9):e0274256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274256>
29. Gerard E, Quindroit P, Calafiore M, et al (2024) Development of explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes : A multidisciplinary qualitative study. *PLOS ONE* 19(9):e0309290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0309290>
30. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al (2012) Developing core outcome sets for clinical trials : issues to consider. *Trials* 13(1):132. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-132>
31. McMillan SS, King M, Tully MP (2016) Comment utiliser le groupe nominal et les techniques Delphi. *Int J Clin Pharm* 38(3):655-662. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0257-x>
32. Kea B, Sun BC-A (2015) Consensus development for healthcare professionals. *Intern Emerg Med* 10(3):373-383. <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1156-6>
33. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG (2010) Guidance for Developers of Health Research Reporting Guidelines. *PLoS Med* 7(2):e1000217. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000217>
34. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al (2014) Defining consensus : a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 67(4):401-409. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.12.002>
35. Quindroit P, Baclet N, Gerard E, et al (2021) Defining Potentially Inappropriate Prescriptions for Hypoglycaemic Agents to Improve Computerised Decision Support : A Study Protocol. *Healthcare (Basel)* 9(11):1539. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111539>
36. Baclet N, Forestier E, Gavazzi G, et al (2024) Cent définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques chez les patients âgés hospitalisés : The Results of an Expert Consensus Study. *Antibiotics (Basel)* 13(3):283. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030283>
37. Gattrell WT, Logullo P, Zuuren EJ van, et al (2024) ACCORD (ACcurate CONsensus Reporting Document) : A reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi. *PLOS Medicine* 21(1):e1004326. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004326>
38. De Meyer D, Kottner J, Beele H, et al (2019) Delphi procedure in core outcome set development : rating scale and consensus criteria determined outcome selection. *Journal of Clinical Epidemiology* 111:23-31. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.03.011>
39. R Core Team (2013). R : un langage et un environnement pour le calcul statistique. R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche. URL <http://www.R-project.org/>
40. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart J-B, et al (2021) REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDIE[S]) : Critères implicites et explicites français. *Eur J Clin Pharmacol* 77(11):1713-1724. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03145-6>
41. Pazan F, Weiss C, Wehling M, Members FEP (2023) The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List Version 2 : Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs & Aging* 40(5):417. <https://doi.org/10.1007/s40266-023-01024-6>
42. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA (2010) Potentially inappropriate medications in the elderly : the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 107(31-32):543-551. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0543>

43. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thümann PA (2015) The EU(7)-PIM list : a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 71(7):861-875. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>
44. Faquetti ML, Frey G, Stämpfli D, Weiler S, Burden AM (2024) Prevalence of potentially inappropriate medications among newly treated patients with type 2 diabetes in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol* 90(6):1376-1394. <https://doi.org/10.1111/bcp.16018>
45. Freeman J (2019) Gestion de l'hypoglycémie chez les personnes âgées atteintes de diabète de type 2. *Postgrad Med* 131(4):241-250. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1578590>
46. Sircar M, Bhatia A, Munshi M (2016) Revue de l'hypoglycémie chez l'adulte âgé : Implications cliniques et prise en charge. *Can J Diabetes* 40(1):66-72. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.10.004>
47. Nauck MA, Meier JJ (2019) MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE : Tous les agonistes du GLP-1 sont-ils égaux dans le traitement du diabète de type 2 ? *Eur J Endocrinol* 181(6):R211-R234. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0566>
48. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, Eustace J, Byrne S, O'Mahony D (2016) Prevention of Hospital-Acquired Adverse Drug Reactions in Older People Using Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria : A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 64(8):1558-1566. <https://doi.org/10.1111/jgs.14312>
49. Robinson EG, Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H (2022) Healthcare costs of adverse drug reactions and potentially inappropriate prescribing in older adults : a population-based study. *BMJ Open* 12(9):e062589. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062589>
50. Omuya H, Nickel C, Wilson P, Chewning B (2023) A systematic review of randomised-controlled trials on deprescribing outcomes in older adults with polypharmacy. *International Journal of Pharmacy Practice* 31(4):349-368. <https://doi.org/10.1093/ijpp/riad025>
51. Bou Malham C, El Khatib S, Cestac P, Andrieu S, Rouch L, Salameh P (2024) Management of potentially inappropriate medication use among older adult's patients in primary care settings : description of an interventional prospective non-randomized study. *BMC Prim Care* 25(1):213. <https://doi.org/10.1186/s12875-024-02334-3>
52. Schietzel S, Zechmann S, Rachamin Y, Neuner-Jehle S, Senn O, Grischott T (2024) Potentially Inappropriate Medication Use in Primary Care in Switzerland. *JAMA Network Open* 7(6):e2417988. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.17988>
53. Rodrigues DA, Herdeiro MT, Mateos-Campos R, Figueiras A, Roque F (2024) Comparing AGS Beers 2019, STOPP version 2, and EU(7)-PIM list in Portuguese older adults in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol* 80(4):603-612. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03633-5>
54. Drusch S, Le Tri T, Ankri J, Michelon H, Zureik M, Herr M (2023) Potentially inappropriate medications in nursing homes and the community older adults using the French health insurance databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 32(4):475-485. <https://doi.org/10.1002/pds.5575>
55. Díez R, Cadenas R, Susperregui J, et al (2022) Potentially Inappropriate Medication and Polypharmacy in Nursing Home Residents : A Cross-Sectional Study. *J Clin Med* 11(13):3808. <https://doi.org/10.3390/jcm11133808>

56. Tang J, Wang K, Yang K, et al (2023) A combination of Beers and STOPP criteria better detects potentially inappropriate medications use among older hospitalized patients with chronic diseases and polypharmacy : a multicenter cross-sectional study. *BMC Geriatrics* 23:44. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-03743-2>
57. de Agustín Sierra L, Rodríguez Salazar J, Jiménez-Muñoz AB, et al (2021) Potentially inappropriate medication in acute hospitalized elderly patients with polypharmacy : an observational study comparing PRISCUS, STOPP, and Beers criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 77(5):757-766. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03022-8>
58. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV (2018) Médication potentiellement inappropriée chez les personnes âgées : une revue systématique des critères explicites validés. *Eur J Clin Pharmacol* 74(6):679-700. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2446-0>
59. Bogaerts C, Schoenmaekers N, Haems M, Storme M, De Loof H (2024) A quality improvement study of the implementation and initial results of a pragmatic clinical decision support system in the community pharmacy setting. *Int J Clin Pharm* 46(1):141-149. <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01648-z>
60. Huibers CJA, Sallevelt BTGM, de Groot DA, et al (2019) Conversion de STOPP/START version 2 en algorithmes codés pour la mise en œuvre de logiciels : Une procédure de consensus multidisciplinaire. *Int J Med Inform* 125:110-117. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.12.010>
61. Freppel R, Barbier A, Dambrine M, et al (2024) Traduction des critères explicites REMEDI[e]S (Review of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors) en langage semi-naturel pour une utilisation dans les systèmes d'aide à la prescription : Un consensus multidisciplinaire. *Thérapie S0040-5957(24)00100-8*. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2024.09.002>
62. Ford E, Edelman N, Somers L, et al (2021) Barriers and facilitators to the adoption of electronic clinical decision support systems : a qualitative interview study with UK general practitioners. *BMC Med Inform Decis Mak* 21(1):193. <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01557-z>
63. Jaspers MWM, Smeulders M, Vermeulen H, Peute LW (2011) Effects of clinical decision-support systems on practitioner performance and patient outcomes : a synthesis of high-quality systematic review findings. *Journal of the American Medical Informatics Association* 18(3):327-334. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2011-000094>
64. Moon J, Chladek JS, Wilson P, Chui MA (2023) Clinical decision support systems in community pharmacies : a scoping review. *J Am Med Inform Assoc* 31(1):231-239. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocad208>
65. Robert L, Cuvelier E, Rousselière C, et al (2023) Detection of Drug-Related Problems through a Clinical Decision Support System Used by a Clinical Pharmacy Team. *Healthcare* 11(6):827. <https://doi.org/10.3390/healthcare11060827>
66. Mebrahtu TF, Skyrme S, Randell R, et al (2021) Effects of computerised clinical decision support systems (système d'aide à la décision) on nursing and allied health professional performance and patient outcomes : a systematic review of experimental and observational studies. *BMJ Open* 11(12):e053886. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053886>
67. Tlili NE, Robert L, Gerard E, et al (2024) A systematic review of the value of clinical decision support systems in the prescription of antidiabetic drugs. *Int J Med Inform* 191:105581. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2024.105581>

68. Marcilly R, Coliaux J, Payen A, Beuscart J-B (2023) Prise en compte des systèmes et processus de travail dans l'évaluation de l'impact d'une intervention du système d'aide à la décision : Preliminary Results. *Stud Health Technol Inform* 304:52-56. <https://doi.org/10.3233/SHTI230368>
69. Olakotan OO, Yusof MMohd (2020) Evaluating the alert appropriateness of clinical decision support systems in supporting clinical workflow. *Journal of Biomedical Informatics* 106:103453. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2020.103453>
70. Olakotan OO, Mohd Yusof M (2021) The appropriateness of clinical decision support systems alerts in supporting clinical workflows : A systematic review. *Health Informatics J* 27(2):14604582211007536. <https://doi.org/10.1177/14604582211007536>
71. Nanji KC, Slight SP, Seger DL, et al (2014) Overrides of medication-related clinical decision support alerts in outpatients. *Journal of the American Medical Informatics Association* 21(3):487-491. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-001813>
72. Beuscart J-B, Knol W, Cullinan S, et al (2018) International core outcome set for clinical trials of medication review in multi-morbid older patients with polypharmacy. *BMC Med* 16(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1007-9>
73. Wen Y-W, Tsai Y-W, Huang W-F, Hsiao F-Y, Chen P-F (2011) The potentially inappropriate prescription of new drug : thiazolidinediones for patients with type II diabetes in Taiwan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 20(1):20-29. <https://doi.org/10.1002/pds.2010>
74. Lu L, Yao K, Chen J, et al (2022) Prevalence of potentially inappropriate medications and association with comorbidities in older adults with diabetes in an outpatient visitation setting. *Front Public Health* 10:995948. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.995948>
75. Blanco-Reina E, García-Merino MR, Ocaña-Riola R, et al (2016) Assessing Potentially Inappropriate Prescribing in Community-Dwelling Older Patients Using the Updated Version of STOPP-START Criteria : A Comparison of Profiles and Prevalences with Respect to the Original Version. *PLoS One* 11(12):e0167586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167586>
76. Lisowska A, Czepielewska E, Rydz M, Dworakowska A, Makarewicz-Wujec M, Kozłowska-Wojciechowska M (2022) Applicability of tools to identify potentially inappropriate prescribing in elderly during medication review : Comparaison de STOPP/START version 2, Beers 2019, liste EU(7)-PIM, liste PRISCUS, et outil Amsterdam-Une étude pilote. *PLoS One* 17(9):e0275456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275456>
77. Amrouch C, Amrouch S, Dai L, et al (2024) Applicability of STOPP/START prescribing criteria in integrated Swedish administrative health registries and a Swedish population-based cohort. *Eur Geriatr Med*. <https://doi.org/10.1007/s41999-024-00990-3>
78. Zambrano L, Bustos R-H, Beltran E, Gomez D, Arias S, Briceño W (2024) STOPP-START Criteria Used to Identify the Elderly Population Prone to Potentially Inadequate Prescribing in a Colombian Cohort. *Curr Aging Sci* 17(2):135-143. <https://doi.org/10.2174/0118746098274486231227101704>

Chapitre 5 - Discussion

I. Synthèse

Les travaux réalisés au cours de cette thèse et présentés dans ce manuscrit s'inscrivent dans l'objectif global d'une amélioration de la prise en charge des patients vivant avec un DT2, en proposant une approche originale dans le domaine, à savoir l'identification des PPI-AD. Ce travail propose une approche interdisciplinaire, empruntant aux méthodologies de la pharmacie et de la gériatrie pour les appliquer à la diabétologie.

Notre travail s'inscrit dans le cadre plus général du projet PreciDIAB, notamment du WP6, dont un des objectifs est d'élaborer une liste de définitions explicites des prescriptions potentiellement inappropriées des traitements antidiabétiques (hors insuline) chez le patient vivant avec un DT2. À travers l'application de 3 méthodes, une revue systématique, une étude qualitative et une enquête Delphi, nous avons développé et validé une liste de définitions explicites des PPI-AD.

Ce travail a mis en évidence l'absence de consensus sur les définitions de PPI des traitements du DT2 dans la littérature et la nécessité d'outils standardisés pour guider les professionnels de santé, mettant en exergue le caractère innovant de ce travail. L'étude qualitative a permis d'élaborer une liste de définitions en lien avec la perception et les pratiques des professionnels de santé de différentes disciplines avec une approche contextuelle des définitions explicites. Enfin, l'enquête Delphi a abouti à un consensus sur 41 définitions explicites, organisées en quatre contextes : (i) arrêt temporaire dans une situation aiguë, (ii) ajustement des doses dans un contexte chronique, (iii) initiation inappropriée d'un traitement, et (iv) nécessité de renforcer le suivi médical.

Il s'agit d'une approche innovante dans la détection des PPI-AD. Ces méthodes issues de la pharmacie et de la gériatrie n'avaient pas été utilisées en diabétologie au moment de la réalisation de notre revue systématique de la littérature. Une des limites de cette approche innovante basée sur d'autres disciplines a été la difficulté à publier nos travaux dans des revues de diabétologie. Cela suggère la complexité de faire connaître cette approche auprès des professionnels de santé non sensibilisés aux notions de définitions explicites et de PPI.

Ces définitions constituent un nouvel outil explicite, pouvant être intégré dans les pratiques cliniques en soins premiers ou à l'hôpital, pour optimiser la prescription des antidiabétiques et à destination de tout professionnel de santé prenant en charge un patient vivant avec un DT2. Leur pertinence clinique et leur applicabilité nécessitent néanmoins une évaluation en situation réelle, afin d'en mesurer l'impact sur la qualité des soins et la prévention des EIM.

II. Applications et perspectives

L'un des enjeux majeurs est la diffusion et l'utilisation de ces définitions par les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients DT2 après publication de ces travaux. Il sera essentiel de s'appuyer sur des canaux de communication adaptés : publication des travaux, communication lors des congrès de médecine et de pharmacie, sites web spécialisés (Centre Hospitalier Universitaire, PreciDIAB), sociétés savantes (SFD, SPFC) et intégration aux formations continues et initiales en pharmacie et médecine.

Une autre application clé de ce travail réside dans la transformation des définitions en langage structuré, une étape essentielle pour leur intégration dans les systèmes d'aide à la décision (102). Si un premier travail de traduction a été amorcé par Tlili et al. (108) à partir des résultats de la revue systématique de la littérature, l'enjeu est désormais de structurer l'ensemble des définitions issues de l'enquête Delphi afin de les formaliser en règles exploitables dans les systèmes d'aide à la décision, tant en milieu hospitalier qu'en soins premiers.

Ce travail ouvre de nouvelles perspectives, en particulier sur l'adaptation des définitions de PPI aux différents contextes de soins. La pertinence des définitions validées peut en effet varier selon que le patient est suivi en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, en soins premiers ou en milieu hospitalier. Il est donc essentiel de mener des études complémentaires dans des environnements variés, tels que les Centres Hospitaliers Universitaires ou les maisons de santé pluriprofessionnelles, afin d'évaluer leur pertinence et d'identifier les professionnels les plus concernés par leur mise en application (120,121).

En milieu hospitalier, l'intégration de ces règles dans les logiciels d'aide à la prescription permettrait d'alerter en temps réel les prescripteurs face à des situations à risque. L'exemple de la traduction des critères REMEDI[e]S ou STOPP/START dans les systèmes d'aide à la décision a déjà démontré l'intérêt de ces outils en gériatrie (103,122). Une approche similaire pourrait être envisagée pour les traitements antidiabétiques, afin d'améliorer la pertinence des prescriptions et de réduire les risques d'EIM. Une étude menée par notre équipe dans le cadre du projet PreciDIAB par Robert et al. a montré que l'intégration de règles de détection de prescriptions à risque sur les antidiabétiques dans le système d'aide à la décision du CHU de Lille permettait d'augmenter le nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées sur les antidiabétiques et acceptées par les prescripteurs (105). Le travail montrait également que cette approche conjointe associant système d'aide à la décision et pharmacien permettait une plus grande diversité d'interventions pharmaceutiques, couvrant un champ plus large de situations à risque. Ce travail a été réalisé avant le développement de la liste consensuelle de PPI-AD, et pourra être répliqué

et étendu pour confirmer ces premiers résultats prometteurs. Cependant, l'enjeu ne se limite pas aux hôpitaux : les soins premiers doivent également bénéficier de ces avancées. Actuellement, les systèmes d'aide à la décision sont principalement développés pour les établissements de santé, mais des initiatives comme PRICADA explorent leur adaptation à la médecine de ville et à la pharmacie d'officine (123). Un défi majeur reste néanmoins l'accès en temps réel aux données de prescription, qui conditionne l'efficacité de ces outils en pratique (124).

Au-delà de leur application dans les logiciels d'aide à la prescription, ces définitions pourraient également devenir des indicateurs de la qualité des prescriptions d'antidiabétiques. En effet, les critères ont pour but d'être explicites afin de faciliter leur transcription en langage structuré puis informatique. Cela permet d'appliquer les critères sur des bases de données de santé si elles contiennent les informations nécessaires à l'application des critères. En France, la base de données du Système National des Données de Santé (SNDS) contient théoriquement les données suffisantes pour analyser les prescriptions d'antidiabétique sur l'ensemble du territoire français. Une telle approche contient inévitablement des limites, mais elle aurait l'avantage d'offrir une vision globale de la prévalence des PPI en France, de permettre des analyses des variations spatiales d'incidence des PPI en France et d'analyser les associations entre indicateurs écologiques et ces variations spatiales ou de permettre des analyses à l'échelle des individus afin d'identifier les profils de patients les plus exposés aux PPI (125,126). Par ailleurs, les entrepôts de données de santé (EDS) se développent rapidement en France, principalement dans les Centres Hospitaliers Universitaires via de nombreux programmes, mais également en soins premiers avec par exemple les programmes P4DP ou le projet EDS stane. Bien entendu, les données de santé sont largement disponibles dans de nombreux pays européens ou dans le monde, ce qui peut permettre des comparaisons internationales intéressantes.

Dans le cadre du projet PreciDIAB, nous avons analysé l'EDS du Centre Hospitalier Universitaire de Lille concernant les prescriptions d'antidiabétiques des patients hospitalisés en dehors du service de diabétologie. Les résultats sont en cours de publication (un article accepté tout récemment et un article en révision) et montrent que les principes de base tels que la réévaluation de l'HbA1c ou l'éviction de co-prescriptions à risque chez les sujets âgés ne sont pas respectés. Ces résultats suggèrent un besoin de meilleure sensibilisation des collègues aux enjeux de la prescription d'antidiabétiques en dehors de la diabétologie. La liste de PPI-AD que nous avons développée pourrait fournir un outil supplémentaire et complémentaire aux formations, guides de bonnes pratiques, recommandations des sociétés savantes ou des comités locaux, en permettant de laisser aux collègues une liste explicite, qui pourrait être agrémentée de rappels ou de liens vers d'autres sources. De plus, ces critères pourraient être intégrés à des programmes de

prévention de l'iatrogénie, tel que IATROPREV, qui vise à réduire les erreurs de prescription et les effets indésirables évitables en optimisant la pertinence des traitements (127).

Par ailleurs, l'évolution constante des traitements et des recommandations thérapeutiques impose une mise à jour régulière des définitions. De nouvelles classes de médicaments, comme les inhibiteurs de SGLT-2, ont considérablement modifié la prise en charge du DT2 ces dernières années, rendant nécessaire une réévaluation périodique des définitions établies.

L'élaboration et l'évolution de ces critères nécessitent également un travail collectif entre différentes spécialités médicales et pharmaceutiques. Une coopération étroite entre pharmaciens, gériatres, diabétologues et médecins généralistes permettrait d'adapter ces outils aux réalités du terrain et d'optimiser leur appropriation. Dans cette optique, la création de groupes de travail interprofessionnels, associant par exemple la SFPC et la SFD, pourrait faciliter l'évolution et la diffusion de ces outils au sein des communautés scientifiques et médicales.

III. Conclusion

Ce travail de thèse participe à l'effort collectif pour l'amélioration de la prise en charge des patients vivant avec un DT2. C'est une priorité dans la plupart des pays occidentaux et dans des pays émergent, il a été largement démontré que l'amélioration du soin chez le DT2 repose sur une approche holistique et pluridisciplinaire. Ce travail fait le choix de se concentrer sur la question de la prise en charge médicamenteuse du risque hyperglycémique. En visant à optimiser les prescriptions faites lors du soin courant bien que ce focus soit plus ciblé, nous avons conservé une approche interdisciplinaire croisant les connaissances de différent domaine : la pharmacie clinique, la diabétologie, la pharmacologie, la médecine générale. Sur le plan des méthodes, l'approche est principalement basée sur des méthodes qualitatives de création de connaissance et de consensus, tout en anticipant les besoins d'autres domaines, comme ceux de l'informatique médicale ou de l'épidémiologie. Le principal produit de nos travaux consiste en une liste de 41 définitions explicites de PPI-AD chez le patient avec un DT2. Ce produit final, obtenu grâce au croisement disciplinaire, peut donc avoir plusieurs applications différentes : utilisation dans le soin courant par les prescripteurs, utilisation par les pharmaciens pour relecture d'ordonnance, intégration dans les systèmes d'aide à la décision pour la détection automatisée des PPI, utilisation à large échelle pour l'évaluation de la qualité des prescriptions dans les EDS ou support complémentaire aux formations déjà existantes pour sensibiliser les cliniciens à la bonne prescriptions des traitements du diabète chez le patient vivant avec un DT2.

A l'ère de l'informatisation massive des données et de l'engouement très important des politiques et de la société pour l'intelligence artificielle, notre travail, basée essentiellement sur le croisement de l'intelligence humaine, rappelle que la connaissance pertinente pour le soin est avant tout produite par l'humain. Cette connaissance experte peut d'ailleurs constituer le premier niveau de l'intelligence artificielle lorsqu'il est intégré dans les systèmes d'aide à la décision. La masse de données disponibles permet également de développer des systèmes combinant intelligence artificielle et connaissance experte. Le développement de plus en plus large des logiciels de soin pour tous les professions de santé, et de plus en plus, interconnectés, permettent d'envisager des détections de plus en plus variées et de plus en plus précoces des situations à risque.

Finalement, ce travail et ces résultats s'inscrivent dans la modernité et l'évolution des pratiques pour la réévaluation des prescriptions en diabétologie. Pour pénétrer la pratique quotidienne et avoir un impact auprès des patients vivant avec un DT2, il conviendra d'assurer la traduction des critères en langage structuré et en langage informatique, et d'en assurer la promotion pour que le plus grand nombre de personnes s'approprient ce nouvel outil.

Références

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 1 janv 2024;47(Supplement_1):S20-42.
2. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS* [Internet]. 10th éd. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [cité 17 sept 2024]. (IDF Diabetes Atlas). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
3. Organisation mondiale de la Santé. *Rapport mondial sur le diabète* [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 17 sept 2024]. 86 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/254648>
4. *Le diabète en France : les chiffres 2020* [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
5. *Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique*. 2018;
6. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care*. 1 janv 2021;44(Supplement_1):S151-67.
7. Beckman JA, Creager MA. Vascular Complications of Diabetes. *Circulation Research*. 27 mai 2016;118(11):1771-85.
8. Hu FB. Globalization of Diabetes. *Diabetes Care*. juin 2011;34(6):1249-57.
9. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. févr 2018;14(2):88-98.
10. Cara G. Obésité et surpoids : près d'un Français sur deux concerné. État des lieux, prévention et solutions thérapeutiques [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2023 [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/obesite-et-surpoids-pres-dun-francais-sur-deux-concerne-etat-des-lieux-prevention-et-solutions-therapeutiques/66542/>
11. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine des Maladies Métaboliques*. déc 2023;17(8):664-93.
12. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. déc 2022;65(12):1925-66.
13. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2560-72.

14. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2545-59.
15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. juin 2012;35(6):1364-79.
16. Haute Autorité de Santé [Internet]. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2
17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 1 janv 2009;32(1):193-203.
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 nov 2015;373(22):2117-28.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1834-44.
20. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. janv 2015;75(1):33-59.
21. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 12 déc 2022;46(Supplement_1):S140-57.
22. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 12 déc 2022;46(Supplement_1):S158-90.
23. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. mai 2019;7(5):344-55.
24. Chong K, Chang JKJ, Chuang LM. Recent advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus using new drug therapies. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2024;40(3):212-20.
25. Kushner PR, Cavender MA, Mende CW. Role of Primary Care Clinicians in the Management of Patients With Type 2 Diabetes and Cardiorenal Diseases. *Clinical Diabetes*. 14 oct 2022;40(4):401-12.

26. Fagot-Campagna A, Chantry M, Deligne J, Fournier C, Poutignat N, Weill A, et al. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007.
27. Taylor R, Acharya S, Parsons M, Ranasinghe U, Fleming K, Harris ML, et al. Australian general practitioners' perspectives on integrating specialist diabetes care with primary care: qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 16 nov 2023;23(1):1264.
28. Rushforth B, McCrorie C, Glidewell L, Midgley E, Foy R. Barriers to effective management of type 2 diabetes in primary care: qualitative systematic review. *Br J Gen Pract.* févr 2016;66(643):e114-127.
29. McGill M, Blonde L, Chan JCN, Khunti K, Lavalley FJ, Bailey CJ. The interdisciplinary team in type 2 diabetes management: Challenges and best practice solutions from real-world scenarios. *J Clin Transl Endocrinol.* 9 déc 2016;7:21-7.
30. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 11 déc 2023;47(Supplement_1):S11-9.
31. Wagner EH, Austin BT, Davis C, Hindmarsh M, Schaefer J, Bonomi A. Improving chronic illness care: translating evidence into action. *Health Aff (Millwood).* 2001;20(6):64-78.
32. Stelfson M, Dipnarine K, Stopka C. The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis.* 2013;10:E26.
33. Goh LH, Siah CJR, Tam WWS, Tai ES, Young DY. Effectiveness of the chronic care model for adults with type 2 diabetes in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 15 déc 2022;11(1):273.
34. McGill M, Felton AM. New global recommendations: A multidisciplinary approach to improving outcomes in diabetes. *Primary Care Diabetes.* 1 févr 2007;1(1):49-55.
35. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, Moher D, Turner L, Galipeau J, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 16 juin 2012;379(9833):2252-61.
36. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Hess Fischl A, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care.* 5 juin 2015;38(7):1372-82.
37. Dalton K, O'Brien G, O'Mahony D, Byrne S. Computerised interventions designed to reduce potentially inappropriate prescribing in hospitalised older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 1 sept 2018;47(5):670-8.
38. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018. *New England Journal of Medicine.* 9 juin 2021;384(23):2219-28.
39. Almigbal TH, Alzarrah SA, Aljanoubi FA, Alhafez NA, Aldawsari MR, Alghadeer ZY, et al. Clinical Inertia in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Medicina.* 16 janv 2023;59(1):182.

40. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients With Multiple Comorbid Diseases: Implications for Pay for Performance. *JAMA*. 10 août 2005;294(6):716.
41. Strain WD, Blüher M, Paldánus P. Clinical Inertia in Individualising Care for Diabetes: Is There Time to do More in Type 2 Diabetes? *Diabetes Ther*. déc 2014;5(2):347-54.
42. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Therapeutic Advances in Endocrinology*. janv 2019;10:2042018819844694.
43. Rodriguez P, San Martin VT, Pantalone KM. Therapeutic Inertia in the Management of Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. mars 2024;15(3):567-83.
44. Makam AN, Nguyen OK. An Evidence-Based Medicine Approach to Antihyperglycemic Therapy in Diabetes Mellitus to Overcome Overtreatment. *Circulation*. 10 janv 2017;135(2):180-95.
45. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 1 août 2023;14(4):625-32.
46. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 14 juill 2007;370(9582):173-84.
47. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. [cité 20 nov 2024]. La déclaration des effets indésirables. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
48. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 18 mai 2004;140(10):795-801.
49. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 7 oct 2010;363(15):1410-8.
50. Laroche ML, Gautier S, Polard E, Rabier MB, Chouchana L, Lebrun-Vignes B, et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). *Br J Clin Pharmacol*. janv 2023;89(1):390-400.
51. Laroche ML, Tarbouriech N, Jai T, Valnet-Rabier MB, Nerich V. Economic burden of hospital admissions for adverse drug reactions in France: The IATROSTAT-ECO study. *Br J Clin Pharmacol*. 3 oct 2024;
52. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. mai 2015;38(5):437-53.
53. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. juill 2018;17(7):681-95.

54. Nothelle SK, Sharma R, Oakes AH, Jackson M, Segal JB. Determinants of Potentially Inappropriate Medication Use in Long-Term and Acute Care Settings: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*. sept 2017;18(9):806.e1-806.e17.
55. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*. janv 2014;13(1):57-65.
56. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, Degryse J, Dalleur O, Vander Stichele R, et al. Polypharmacy in a Belgian cohort of community-dwelling oldest old (80+). *Acta Clinica Belgica*. 3 mai 2016;71(3):158-66.
57. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults: Addressing Polypharmacy. *Archives of Internal Medicine*. 11 oct 2010;170(18):1648-54.
58. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med*. mars 2015;175(3):356-62.
59. Vezmar Kovačević S, Simišić M, Stojkov Rudinski S, Čulafić M, Vučićević K, Prostran M, et al. Potentially Inappropriate Prescribing in Older Primary Care Patients. Quinn TJ, éditeur. *PLoS ONE*. 24 avr 2014;9(4):e95536.
60. Pérez T, Moriarty F, Wallace E, McDowell R, Redmond P, Fahey T. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older people in primary care and its association with hospital admission: longitudinal study. *BMJ*. 14 nov 2018;363:k4524.
61. Wimmer BC, Johnell K, Fastbom J, Wiese MD, Bell JS. Factors associated with medication regimen complexity in older people: a cross-sectional population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 sept 2015;71(9):1099-108.
62. Lu L, Yao K, Chen J, Yang Y, Wang K, Zheng J, et al. Prevalence of potentially inappropriate medications and association with comorbidities in older adults with diabetes in an outpatient visitation setting. *Front Public Health*. 20 sept 2022;10:995948.
63. Gagnon ME, Sirois C, Simard M, Roux B, Plante C. Potentially inappropriate medications in older individuals with diabetes: A population-based study in Quebec, Canada. *Primary Care Diabetes*. oct 2020;14(5):529-37.
64. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 - Update expert panel. *J Am Geriatr Soc*. avr 2019;67(4):674-94.
65. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova MV, Pintat S, Fenici P, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obesity Metabolism*. févr 2018;20(2):427-37.
66. McGuire DK, Van De Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB, et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 1 mai 2016;1(2):126.

67. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 13 juill 2019;394(10193):121-30.
68. Heinrich CH, McHugh S, McCarthy S, Donovan MD. Barriers and enablers to deprescribing in long-term care: A qualitative investigation into the opinions of healthcare professionals in Ireland. *PLOS ONE*. 15 déc 2022;17(12):e0274552.
69. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open*. 1 déc 2014;4(12):e006544.
70. Powell RE, Zaccardi F, Beebe C, Chen XM, Crawford A, Cuddeback J, et al. Strategies for overcoming therapeutic inertia in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obesity Metabolism*. sept 2021;23(9):2137-54.
71. Andreozzi F, Candido R, Corrao S, Fornengo R, Giancaterini A, Ponzani P, et al. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr*. déc 2020;12(1):52.
72. Elwyn G, Durand MA, Song J, Aarts J, Barr PJ, Berger Z, et al. A three-talk model for shared decision making: multistage consultation process. *BMJ*. 6 nov 2017;j4891.
73. Naïditch N, Hehn C, Servy H, Braithwaite B, Thébaut JF. Étude quantitative en vie réelle sur l'identification de profils des patients atteints d'un diabète de type 2 selon leur rapport au diabète et à sa prise en charge. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 nov 2022;70:S284.
74. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. oct 1992;45(10):1045-51.
75. Hanlon JT, Schmader KE. The Medication Appropriateness Index at 20: Where it Started, Where it has been and Where it May be Going. *Drugs Aging*. nov 2013;30(11):10.1007/s40266-013-0118-4.
76. Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Knol W, van der Linden CMJ, Jansen PAF. Prescribing optimization method for improving prescribing in elderly patients receiving polypharmacy: results of application to case histories by general practitioners. *Drugs Aging*. 2009;26(8):687-701.
77. Bilek AJ, Levy Y, Kab H, Andreev P, Garfinkel D. Teaching physicians the GPGP method promotes deprescribing in both inpatient and outpatient settings. *Ther Adv Drug Saf*. 27 déc 2019;10:2042098619895914.
78. Pazan F, Weiss C, Wehling M, Bauer JM, Berthold HK, Denking M, et al. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging*. 1 mars 2022;39(3):245-7.
79. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. août 2010;107(31-32):543-51.

80. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(7):861-75.
81. Prot-Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, Boukdedid R, Alberti C, Bourdon O. POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing. Choonara I, éditeur. *PLoS ONE.* 30 juin 2014;9(6):e101171.
82. Cooper JA, Ryan C, Smith SM, Wallace E, Bennett K, Cahir C, et al. The development of the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) criteria. *BMC Health Serv Res.* 30 oct 2014;14:484.
83. Alshammari H, Al-Saeed E, Ahmed Z, Aslanpour Z. Reviewing Potentially Inappropriate Medication in Hospitalized Patients Over 65 Using Explicit Criteria: A Systematic Literature Review. *DHPS.* 3 nov 2021;13:183-210.
84. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. 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. *J Clin Pharm Ther.* avr 2016;41(2):158-69.
85. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. 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.* 2013;38(5):360-72.
86. Lozano-Montoya I, Vélez-Díaz-Pallarés M, Delgado-Silveira E, Montero-Erasquin B, Cruz Jentoft AJ. Potentially inappropriate prescribing detected by STOPP-START criteria: are they really inappropriate? *Age Ageing.* sept 2015;44(5):861-6.
87. Farhat A, Al-Hajje A, Csajka C, Panchaud A. Clinical and economic impacts of explicit tools detecting prescribing errors: A systematic review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2021;46(4):877-86.
88. Mangin D, Bahat G, Golomb BA, Mallery LH, Moorhouse P, Onder G, et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging.* juill 2018;35(7):575-87.
89. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, et al. REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2021;77(11):1713-24.
90. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging.* 1 juin 2012;29(6):437-52.
91. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, Eustace J, Byrne S, O'Mahony D. Prevention of Hospital-Acquired Adverse Drug Reactions in Older People Using Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria: A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.* août 2016;64(8):1558-66.

92. Robinson EG, Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H. Healthcare costs of adverse drug reactions and potentially inappropriate prescribing in older adults: a population-based study. *BMJ Open*. 23 sept 2022;12(9):e062589.
93. Omuya H, Nickel C, Wilson P, Chewning B. A systematic review of randomised-controlled trials on deprescribing outcomes in older adults with polypharmacy. *International Journal of Pharmacy Practice*. 1 août 2023;31(4):349-68.
94. Daliri S, Boujarfi S, Mokaddam A el, Reimer WJMS op, Riet G ter, Haan C den, et al. Medication-related interventions delivered both in hospital and following discharge: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Qual Saf*. 1 févr 2021;30(2):146-56.
95. Tang J, Wang K, Yang K, Jiang D, Fang X, Su S, et al. A combination of Beers and STOPP criteria better detects potentially inappropriate medications use among older hospitalized patients with chronic diseases and polypharmacy: a multicenter cross-sectional study. *BMC Geriatrics*. 25 janv 2023;23:44.
96. de Agustín Sierra L, Rodríguez Salazar J, Jiménez-Muñoz AB, Molina Hernández MJ, Bermejo Bescós P, Iglesias Peinado I, et al. Potentially inappropriate medication in acute hospitalized elderly patients with polypharmacy: an observational study comparing PRISCUS, STOPP, and Beers criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2021;77(5):757-66.
97. Bou Malham C, El Khatib S, Cestac P, Andrieu S, Rouch L, Salameh P. Management of potentially inappropriate medication use among older adult's patients in primary care settings: description of an interventional prospective non-randomized study. *BMC Prim Care*. 13 juin 2024;25(1):213.
98. Schietzel S, Zechmann S, Rachamin Y, Neuner-Jehle S, Senn O, Grischott T. Potentially Inappropriate Medication Use in Primary Care in Switzerland. *JAMA Network Open*. 21 juin 2024;7(6):e2417988.
99. Rodrigues DA, Herdeiro MT, Mateos-Campos R, Figueiras A, Roque F. Comparing AGS Beers 2019, STOPP version 2, and EU(7)-PIM list in Portuguese older adults in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 avr 2024;80(4):603-12.
100. Drusch S, Le Tri T, Ankri J, Michelon H, Zureik M, Herr M. Potentially inappropriate medications in nursing homes and the community older adults using the French health insurance databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. avr 2023;32(4):475-85.
101. Díez R, Cadenas R, Susperregui J, Sahagún AM, Fernández N, García JJ, et al. Potentially Inappropriate Medication and Polypharmacy in Nursing Home Residents: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 30 juin 2022;11(13):3808.
102. Boxwala AA, Rocha BH, Maviglia S, Kashyap V, Meltzer S, Kim J, et al. A multi-layered framework for disseminating knowledge for computer-based decision support. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 1 déc 2011;18(Supplement 1):i132-9.
103. Freppel R, Barbier A, Dambrine M, Robert L, Rousselière C, Cuneo E, et al. Translation of the REMEDI[e]S (Review of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors) explicit criteria into seminatural language for use in prescription support systems: A multidisciplinary consensus. *Therapie*. 5 oct 2024;S0040-5957(24)00100-8.

104. Robert L, Rousseliere C, Beuscart JB, Gautier S, Chazard E, Decaudin B, et al. Integration of Explicit Criteria in a Clinical Decision Support System Through Evaluation of Acute Kidney Injury Events. *Stud Health Technol Inform.* 27 mai 2021;281:640-4.
105. Robert L, Quindroit P, Henry H, Perez M, Rousselière C, Lemaitre M, et al. Implementation of a clinical decision support system for the optimization of antidiabetic drug orders by pharmacists. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2024;90(1):239-46.
106. Nauta KJ, Groenhof F, Schuling J, Hugtenburg JG, Van Hout HPJ, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Application of the STOPP/START criteria to a medical record database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* oct 2017;26(10):1242-7.
107. Monteiro L, Maricoto T, Solha I, Ribeiro-Vaz I, Martins C, Monteiro-Soares M. Reducing Potentially Inappropriate Prescriptions for Older Patients Using Computerized Decision Support Tools: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 14 nov 2019;21(11):e15385.
108. Tlili NE, Robert L, Gerard E, Lemaitre M, Vambergue A, Beuscart JB, et al. A systematic review of the value of clinical decision support systems in the prescription of antidiabetic drugs. *Int J Med Inform.* nov 2024;191:105581.
109. Beuscart JB, Knol W, Cullinan S, Schneider C, Dalleur O, Boland B, et al. International core outcome set for clinical trials of medication review in multi-morbid older patients with polypharmacy. *BMC Med.* déc 2018;16(1):21.
110. Baclet N, Calafiore M, Fregnac C, Gavazzi G, Forestier E, Roubaud-Baudron C, et al. Explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in hospitalized older patients. *Infect Dis Now.* 11 févr 2022;S2666-9919(22)00037-9.
111. Quindroit P, Baclet N, Gerard E, Robert L, Lemaitre M, Gautier S, et al. Defining Potentially Inappropriate Prescriptions for Hypoglycaemic Agents to Improve Computerised Decision Support: A Study Protocol. *Healthcare (Basel).* 11 nov 2021;9(11):1539.
112. Nambiema A, Fouquet J, Guilloteau J, Descatha A. La revue systématique et autres types de revue de la littérature : qu'est-ce que c'est, quand, comment, pourquoi ? *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.* oct 2021;82(5):539-52.
113. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm.* juin 2016;38(3):655-62.
114. Jones JAJDM. Building consensus in health care: a guide to using the nominal group technique. *British Journal of Community Nursing [Internet].* 27 sept 2013 [cité 29 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/bjcn.2004.9.3.12432>
115. Kea B, Sun BCA. Consensus development for healthcare professionals. *Intern Emerg Med.* avr 2015;10(3):373-83.
116. Gerard E, Quindroit P, Lemaitre M, Robert L, Gautier S, Decaudin B, et al. Defining explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *PLOS ONE.* 12 sept 2022;17(9):e0274256.

117. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. déc 2007;19(6):349-57.
118. Gerard E, Quindroit P, Calafiore M, Baran J, Gautier S, Genay S, et al. Development of explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A multidisciplinary qualitative study. *PLOS ONE*. 27 sept 2024;19(9):e0309290.
119. Gattrell WT, Logullo P, Zuuren EJ van, Price A, Hughes EL, Blazey P, et al. ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document): A reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi. *PLOS Medicine*. 23 janv 2024;21(1):e1004326.
120. Payen A, Tlili NE, Cousein E, Ferret L, Le Bozec A, Lenglet A, et al. Can the integration of new rules into a clinical decision support system reduce the incidence of acute kidney injury and hyperkalemia among hospitalized older adults: a protocol for a stepped-wedge, cluster-randomized trial (DETECT-IP). *Trials*. 18 nov 2024;25(1):779.
121. Marcilly R, Coliaux J, Payen A, Beuscart JB. Considering Work Systems and Processes in Assessing the Impact of a CDSS Intervention: Preliminary Results. *Stud Health Technol Inform*. 22 juin 2023;304:52-6.
122. Sallevelt BTGM, Huibers CJA, Heij JMJO, Egberts TCG, van Puijenbroek EP, Shen Z, et al. Frequency and Acceptance of Clinical Decision Support System-Generated STOPP/START Signals for Hospitalised Older Patients with Polypharmacy and Multimorbidity. *Drugs Aging*. janv 2022;39(1):59-73.
123. Fruchart M, Quindroit P, Jacquemont C, Beuscart JB, Calafiore M, Lamer A. Transforming Primary Care Data Into the Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model: Development and Usability Study. *JMIR Medical Informatics*. 13 août 2024;12(1):e49542.
124. Fruchart M, Quindroit P, Patel H, Beuscart JB, Calafiore M, Lamer A. Implementation of a Data Warehouse in Primary Care: First Analyses with Elderly Patients. *Stud Health Technol Inform*. 25 mai 2022;294:505-9.
125. Ghenassia A, Beuscart JB, Ficheur G, Occelli F, Babykina E, Chazard E, et al. A generic method for improving the spatial interoperability of medical and ecological databases. *Int J Health Geogr*. 3 oct 2017;16(1):36.
126. Beuscart JB, Genin M, Dupont C, Verloop D, Duhamel A, Defebvre MM, et al. Potentially inappropriate medication prescribing is associated with socioeconomic factors: a spatial analysis in the French Nord-Pas-de-Calais Region. *Age Ageing*. 1 juill 2017;46(4):607-13.
127. Décaudin B, Lenglet A, Jouhanneau E, Matusik E, Belhadj S, Clarenne J. Article 51 et pharmacie clinique : focus sur le projet IATROPREV. *Le Pharmacien Clinicien*. 1 déc 2024;59(4):403-6.



Protocol

Defining Potentially Inappropriate Prescriptions for Hypoglycaemic Agents to Improve Computerised Decision Support: A Study Protocol

Paul Quindroit ^{1,*} , Nicolas Baclet ^{1,2}, Erwin Gerard ^{1,3}, Laurine Robert ^{1,3}, Madleen Lemaitre ^{4,5} , Sophie Gautier ⁶, Chloé Delannoy-Rousselière ³, Bertrand Décaudin ^{3,7} , Anne Vambergue ^{4,8} and Jean-Baptiste Beuscart ¹

- ¹ Univ. Lille, CHU Lille, ULR 2694-METRICS: Évaluation des Technologies de Santé et des Pratiques Médicales, F-59000 Lille, France; baclet.nicolas@ghicl.net (N.B.); erwin.gerard.etu@univ-lille.fr (E.G.); laurine.robert@univ-lille.fr (L.R.); jean-baptiste.beuscart@univ-lille.fr (J.-B.B.)
 - ² Lille Catholic Hospitals, Department of Infectious Diseases, F-59000 Lille, France
 - ³ CHU Lille, Institut de Pharmacie, F-59000 Lille, France; chloe.rousseliere@chru-lille.fr (C.D.-R.); bertrand.decaudin@chru-lille.fr (B.D.)
 - ⁴ CHU Lille, Department of Diabetology, Endocrinology, Metabolism and Nutrition Lille University Hospital, F-59000 Lille, France; madleen.lemaitre.etu@univ-lille.fr (M.L.); anne.vambergue@chru-lille.fr (A.V.)
 - ⁵ School of Medicine, Lille University, F-59000 Lille, France
 - ⁶ CHU Lille, Centre Régional de Pharmacovigilance, F-59000 Lille, France; sophie.gautier@chru-lille.fr
 - ⁷ Univ. Lille, CHU Lille, ULR 7365-GRITA: Groupe de Recherche sur les Formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France
 - ⁸ European Genomic Institute for Diabetes, University School of Medicine Lille, F-59000 Lille, France
- * Correspondence: paul.quindroit@univ-lille.fr



Citation: Quindroit, P.; Baclet, N.; Gerard, E.; Robert, L.; Lemaitre, M.; Gautier, S.; Delannoy-Rousselière, C.; Décaudin, B.; Vambergue, A.; Beuscart, J.-B. Defining Potentially Inappropriate Prescriptions for Hypoglycaemic Agents to Improve Computerised Decision Support: A Study Protocol. *Healthcare* **2021**, *9*, 1539. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111539>

Academic Editor: Christiano Argano

Received: 6 October 2021
Accepted: 7 November 2021
Published: 11 November 2021

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



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

Abstract: In France, around 5% of the general population are taking drug treatments for diabetes mellitus (mainly type 2 diabetes mellitus, T2DM). Although the management of T2DM has become more complex, most of these patients are managed by their general practitioner and not a diabetologist for their antidiabetic treatments; this increases the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) of hypoglycaemic agents (HAs). Inappropriate prescribing can be assessed by approaches that are implicit (expert judgement based) or explicit (criterion based). In a mixed, multistep process, we first systematically reviewed the published definitions of PIPs for HAs in patients with T2DM. The results will be used to create the first list of explicit definitions. Next, we will complete the definitions identified in the systematic review by conducting a qualitative study with two focus groups of experts in the prescription of HAs. Lastly, a Delphi survey will then be used to build consensus among participants; the results will be validated in consensus meetings. We developed a method for determining explicit definitions of PIPs for HAs in patients with T2DM. The resulting explicit definitions could be easily integrated into computerised decision support tools for the automated detection of PIPs.

Keywords: study protocol; type 2 diabetes; hypoglycaemic agents; potentially inappropriate prescriptions; inappropriate prescribing; methodology research; decision support systems

1. Introduction

In France, in 2017, 5% of the general population (more than 3.3 million people) were taking drug treatments for diabetes mellitus (DM) [1]. Around 90% of these individuals have type 2 diabetes mellitus (T2DM), which is characterised by insulin resistance [2]. Patients with diabetes typically have several comorbidities and a high prevalence of polypharmacy, which increases the risk of drug–drug interactions and poor treatment adherence [3]. Detournay et al. estimated that the annual cost of hospitalisations for hypoglycaemia in type 2 diabetic patients in France was between 80 and 105 million

euro [4]. Over the last decade, an increase in the number of available treatment options has complicated the management of patients with diabetes. In France, 87% of the patients with T2DM are managed by a general practitioner alone and do not consult a diabetologist for their DM treatments [3]. The increasingly complex management of T2DM can be challenging for most physicians and might, therefore, increase the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) of hypoglycaemic agents (HAs) among patients with T2DM [5–7].

Inappropriate prescribing is defined as the potential use of medicine with more risks than benefits—particularly when safer alternatives are available. It includes (i) the prescription or use of more drugs than are clinically needed (i.e., overuse); (ii) the incorrect prescription or use of drugs that are needed (i.e., misuse); (iii) the failure to prescribe or use drugs that are needed (i.e., underuse) [8–11]. Inappropriate prescribing is associated with increased morbidity and mortality rates and has major financial consequences by triggering hospital admission or prolonging hospital stays [12].

Inappropriate prescribing can be identified through two very distinct approaches. The implicit approach is based on an expert judgement of the quality of care with regard to the patient's condition and the medical literature [13,14]. On the contrary, the explicit approach is based on prescription data and does not require expert assessment (i.e., can be directly implemented for use in medical informatics) [13,14].

In this regard, inappropriate prescribing of HAs to patients with T2DM has mainly been reported based on an implicit approach [15–18]. Other studies developed prescribing quality indicators (PQIs) for assessing the quality of prescribing in patients at the population level [19–21]. These PQIs can be used to study populations but cannot be used in everyday medical clinical decision support systems at the patient level. Consequently, AL-Musawe et al. recently highlighted the lack of studies addressing the serious clinically relevant drug–drug interactions and PIPs in the elderly with T2DM [22].

We reasoned that the use of explicit definitions of PIPs of HAs might be of value in this context. Although an explicit approach is rarely applied to T2DM, it is frequently used in other areas of medicine (e.g., geriatrics). For example, several guidelines (e.g., the Beers and the STOPP/START criteria) provide explicit definitions of PIPs in older people [23,24]. Nevertheless, these guidelines provide only five criteria of HAs that concern only three oral antidiabetics (i.e., biguanides, sulphonylureas, and thiazolidinediones) and cannot cover all PIPs of HAs for T2DM.

It is known that explicit definitions (i) increase the prescribers' awareness of PIPs, (ii) enable the automated detection of PIPs of HAs in electronic health records, (iii) underpin the development of clinical decision support systems, and (iv) generate important public health data [8,25–27]. To the best of our knowledge, explicit definitions of PIPs of HAs in patients with T2DM have not previously been listed.

2. Materials and Methods

2.1. Aim, Scope, and Steering Committee

The objective of the present study protocol is to describe a method to develop explicit definitions of PIPs of HAs in patients with T2DM. We shall deliberately limit the scope of our study to T2DM and will exclude type 1 diabetes mellitus, gestational diabetes, other types of diabetes, patient education, and advice for patients on the complications of diabetes. Our study focuses only on HAs prescribed to T2DM patients and excludes other treatments that are prescribed to prevent complications among T2DM patients (e.g., antihypertensive drugs or acetylsalicylic acid).

A steering committee (comprising a diabetologist, a general practitioner, a clinical pharmacist, a community pharmacist, and a pharmacologist) is being set up to validate the study's methodology and monitor its progress.

2.2. Ethics Approval

The qualitative study and the Delphi survey (steps 2 and 3) will include only health professionals in order to obtain their expert opinion. Within the framework of French legislation, this type of study does not concern the ‘Jardé law’ and does not require the opinion of an ethics committee [28]. The data collected will be declared to the National Commission on Informatics and Liberty (CNIL) in accordance with French and European regulations (General Data Protection Regulation).

2.3. Preliminary Search

Before starting to develop explicit definitions of PIPs for HAs in patients with T2DM, we checked that there were no publications on this subject by searching the Medline via PubMed, the Cochrane Library, and the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) databases up until August 2021. We did not find any publications on this subject.

2.4. Overview of the Work to Be Performed

The explicit definitions will be developed in three steps (Figure 1). This mixed method will contribute to addressing the objective of the study. The systematic review and the qualitative study will aim to identify as many explicit definitions as possible, while the Delphi survey will aim to provide a consensus among them.

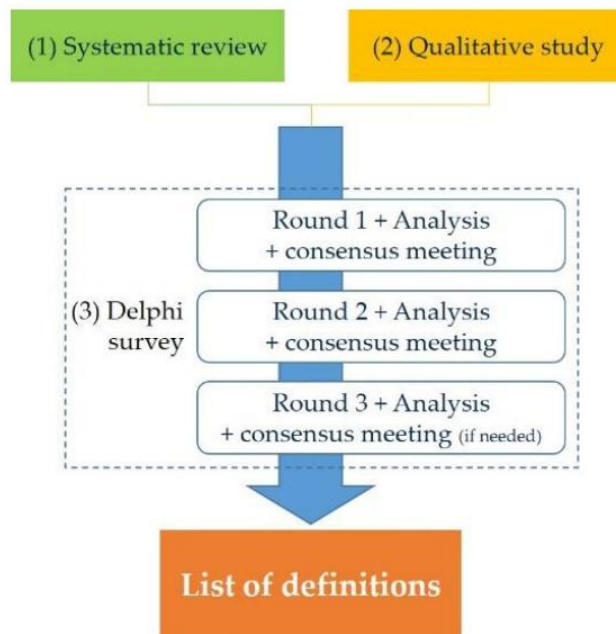


Figure 1. The three-step approach used to develop explicit definitions.

2.5. Step 1: The Systematic Review

2.5.1. Purpose

The objective of the systematic review is to identify all published explicit definitions of PIPs for HAs in patients with T2DM. The results will be reported in compliance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement recommendation. We will systematically search several databases, including Medline via PubMed, Web of Science, Scopus, and Embase. The systematic review’s flow diagram is shown in Figure 2; the study is registered with the PROSPERO (CRD42021250028).

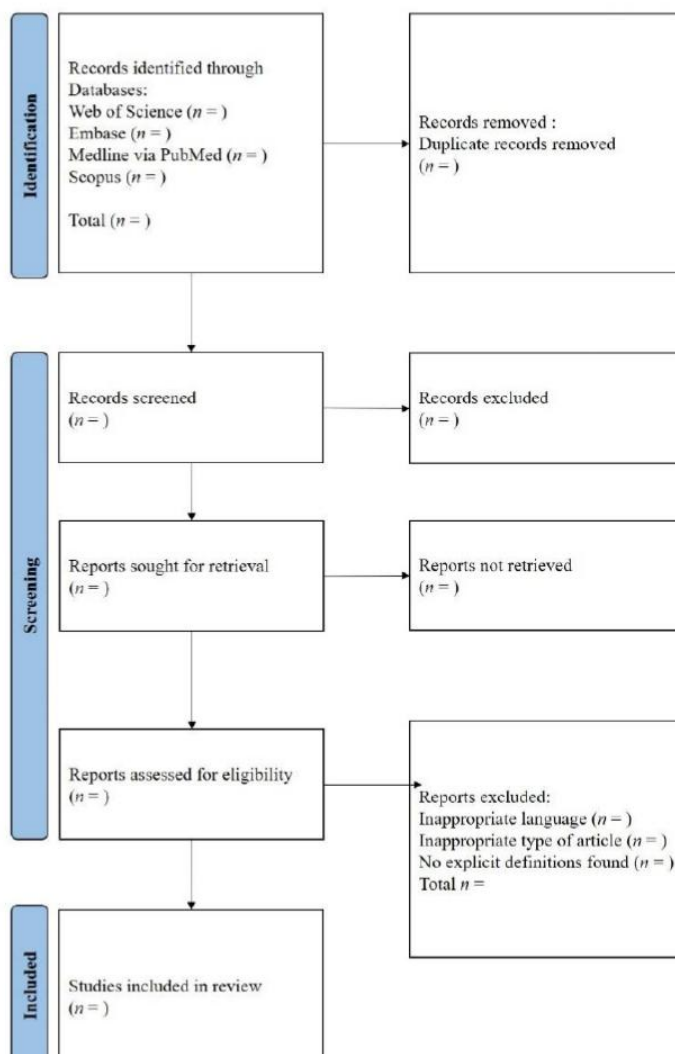


Figure 2. PRISMA flow diagram of the literature screening and selection process.

2.5.2. Study Selection

We will consider studies that investigate explicit definitions of PIPs for HAs in patients with T2DM (ATC code A10B). The following will be excluded: studies published before 2010, studies that included patients with type 1 diabetes mellitus, gestational diabetes, or other types of diabetes, studies of diabetes-related complications (macroangiopathy and microangiopathy), studies of patients with T2DM but that do not consider HAs, publications with implicit definitions (i.e., clinical judgment), animal studies, publications that are not written in French or English, and publications for which the abstract and the full text are not available.

2.5.3. Search Strategy

The search strategy combines three classes of search terms: ‘type 2 diabetes mellitus’ AND ‘hypoglycaemic agents’ AND ‘potentially inappropriate prescriptions’. For example, Baclet et al. found 30 search terms for ‘potentially inappropriate prescriptions’ [27]. Our search strategy will be developed with help of a scientific librarian. The search strategy for Medline via PubMed is presented in Appendix A (Table A1). Only published studies

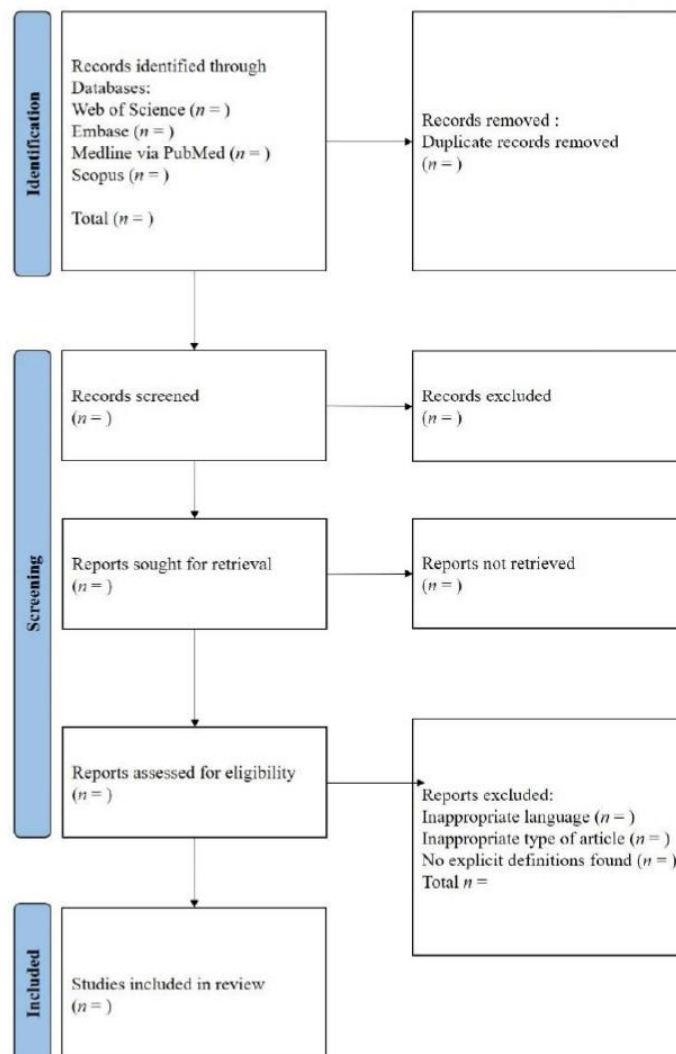


Figure 2. PRISMA flow diagram of the literature screening and selection process.

2.5.2. Study Selection

We will consider studies that investigate explicit definitions of PIPs for HAs in patients with T2DM (ATC code A10B). The following will be excluded: studies published before 2010, studies that included patients with type 1 diabetes mellitus, gestational diabetes, or other types of diabetes, studies of diabetes-related complications (macroangiopathy and microangiopathy), studies of patients with T2DM but that do not consider HAs, publications with implicit definitions (i.e., clinical judgment), animal studies, publications that are not written in French or English, and publications for which the abstract and the full text are not available.

2.5.3. Search Strategy

The search strategy combines three classes of search terms: ‘type 2 diabetes mellitus’ AND ‘hypoglycaemic agents’ AND ‘potentially inappropriate prescriptions’. For example, Baclet et al. found 30 search terms for ‘potentially inappropriate prescriptions’ [27]. Our search strategy will be developed with help of a scientific librarian. The search strategy for Medline via PubMed is presented in Appendix A (Table A1). Only published studies

identified by this search will be included in the systematic review. Two investigators (P.Q. and E.G.) will independently review the title, abstracts, and full texts of the publications identified in the search. A third investigator (M.L.) will be called upon to resolve any differences of opinion, if needed.

2.5.4. Data Extraction

The search results will be exported to the Zotero bibliography manager, in order to store, manage, and organise the obtained bibliographical references. The following characteristics (and others) will be extracted from the selected publications: the type of study, the year of publication, the country, the population, the type of HA, and the explicit definitions. All data will be extracted by two independent reviewers (P.Q. and E.G.). Again, a third investigator (M.L.) will be called upon to resolve any differences of opinion, if necessary. Full manuscripts will be obtained for all titles and abstracts that met the inclusion criteria and will be coded in NVivo 12 version software (QSR International Pty Ltd. Australia 2020).

2.5.5. Data Analysis

The data extracted by the two reviewers (P.Q. and E.G.) will be merged to create a single list of explicit definitions. In fact, some articles might contain different written formulations of the same explicit definition of a PIP. Hence, the explicit definitions extracted by the two reviewers will be renamed so that they are as similar as possible to the extracted data. Similar definitions from different publications will be grouped together. Again, a third investigator (M.L.) will be called upon to resolve any differences of opinion, if necessary. The definitions will be classified according to organs (e.g., kidneys, liver, pancreas, heart, etc.) and HAs according to the ATC classification system.

2.6. Step 2: The Qualitative Study

2.6.1. Purpose

A qualitative study may help to collate expert definitions before the Delphi survey. Similar approaches are often used in other areas of medicine, such as the development of a core outcome set [29,30]. Here, we intend to conduct a qualitative study and thereby complete the definitions identified in the systematic review. The study will comply with the Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Studies (COREQ).

2.6.2. Participants

We will organise two focus groups, each of which will feature between 6 and 10 experts in the prescription of HAs: diabetologists, general practitioners, clinical pharmacists, community pharmacists, and pharmacologists. There will be no contact between the researchers and the focus group members before the group meets. The participants' characteristics will be recorded: age, sex, year of qualification, medical specialties, and the type of practice (general hospitals, university hospitals, or private practice). Participants will be recruited via an e-mail invitation.

2.6.3. The Focus Groups

Two investigators will be present: a facilitator (E.G.) and an observer (P.Q.); the latter will note relevant additional items. No other people will be present. All participants will be required to consent to the meeting being videoed and audiotaped. First, each participant will be asked to list the HAs that they feel are worthy of consideration. Next, PIPs for each HA will be discussed. The facilitator (E.G.) will not influence or structure the participants' discussions in any way but may help to refocus the discussion on the group's objective. After each focus group meeting, the steering committee will meet to adjust the procedure and the meeting guide, if needed.

2.6.4. Data Extraction

The audio recording of each group's discussion will be transcribed word for word. Textual discourse analysis will be conducted independently by two investigators (P.Q. and E.G.). The objective is to identify all verbatim elements that refer to explicit definitions of PIPs for HAs in patients with T2DM. Any disparity between the two investigators' respective analyses will be discussed, resolved by consensus, and then validated by the steering committee.

2.6.5. Data Analysis

Each verbatim referring to an explicit definition will be independently analysed by two investigators (P.Q. and E.G.) using NVivo software (version 12, QSR International, Melbourne, Australia). The objective is to group together the textual elements that refer to the same definition. For each definition, each investigator will suggest a formulation that is as close as possible to the verbatim. The same definitions from each verbatim will be grouped together. The definitions will finally be classified according to organs (e.g., kidneys, liver, pancreas, heart, etc.) and HAs according to the ATC classification system. Any differences in formulation or grouping will be discussed by the two investigators (P.Q. and E.G.), resolved by consensus, and then systematically validated by the steering committee and a third party (e.g., diabetologists or general practitioners who are not participating in a focus group). The list of explicit definitions will then be submitted to all the focus group participants for final validation.

2.7. Step 3: Preparation of the Delphi Survey

2.7.1. Purpose

The purpose of the Delphi survey is to gather opinions, build consensus among experts, and reduce the number of explicit definitions to a priority list. The initial preparation and the selection of experts are key factors in performing a Delphi survey.

2.7.2. Preparation and Validation of the List and Recruitment of Key Participants

The results of the systematic review and qualitative research are merged into a single list of explicit definitions by expert clinicians and researchers. The development of a list of definitions for the Delphi survey is summarised in Figure 3.

Two investigators (P.Q. and E.G.) will independently prepare the list of definitions, in a two-step process. In the first step, definitions from the systematic review of the English literature will be translated into French. The two investigators (P.Q. and E.G.) will check that the French translation is representative of the English verbatim associated with each definition. It should be borne in mind that formulations of the definitions will have been validated by the two investigators (P.Q. and E.G.) during the systematic review. In the second step, each of the two investigators (P.Q. and E.G.) will compare the list from the systematic review (translated into French) with the list from the qualitative study (in French). The goals are to (i) identify and group together similar definitions from the two lists and (ii) identify and exclude explicit definitions that do not fit the scope of the study. Any disagreement will be resolved by discussion and consensus between the two researchers (P.Q. and E.G.) and then validated by the steering committee.

Lastly, a group of experts will check that each definition in the final list corresponds to the definitions from the systematic review and from the qualitative study. Any issues identified by the group of experts will be resolved through discussion and consensus at a joint meeting of the participants, with facilitation by the two researchers (P.Q. and E.G.). The list of explicit definitions will then be submitted to the steering committee for final validation.

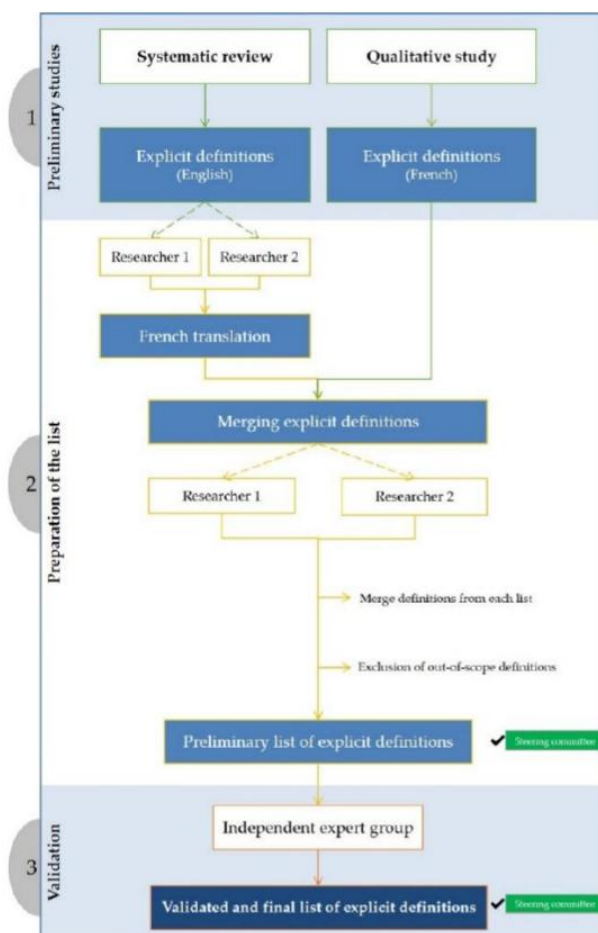


Figure 3. Method for preparing a list of explicit definitions of PIPs for the Delphi survey.

The panel size is known to have a significant influence on the relevance and reliability of Delphi survey results. To limit variability, a panel of 100 experts appears to be optimal [31]. Experts in the area of HA prescription will be recruited: diabetologists, general practitioners, clinical pharmacists, community pharmacists, and pharmacologists. The characteristics and the number of each category of participants will be calculated to provide a balance between the specialists represented on the panel. The expected composition is shown in Table 1.

Table 1. Expected distribution of participants.

Medical Speciality		Participants (n Total = 100)
Diabetologists	University hospital practitioners	n total = 40 n = 15
	General hospital practitioners	n = 15
	Private practitioners	n = 10
Outpatient care	General practitioners	n total = 30 n = 15
	Community pharmacists	n = 15
Other specialists	Clinical pharmacists	n total = 30 n = 15
	Pharmacologists	n = 15

2.8. Methods for the Delphi Survey

2.8.1. The Goupile Tool

The Delphi survey will be developed using the Goupile tool: an open-source electronic data capture application for easy form creation and data entry. The tool involves (i) an online questionnaire for participants that includes medical terms, plain language terms, and their explanations; and (ii) an option for suggesting new definitions or commenting on existing definitions. Each participant is blinded to the other participants' identities and answers.

2.8.2. Consensus

In each cycle of the Delphi survey, the participants will rate each of the definitions on a 1–9 scale, according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method [32,33]. A rating of 7–9 indicates definitions of critical importance, a rating of 4–6 indicates definitions that are important but not critical, and a rating of 1–3 indicates definitions of limited importance.

We will consider a consensus on including a given definition to have been reached if 70% or more of the participants consider the definition to be critically important (a rating of 7–9) and 15% or less of the participants consider it to be of limited importance (a rating of 1–3).

2.9. Running the Delphi Survey

In line with the French legislation on evaluations of professional practice, the Delphi survey does not require approval by an independent ethics committee [25]. Nevertheless, participants will be required to give their written consent to participation, and data collected will be declared to the National Commission on Informatics and Liberty (CNIL) in accordance with French and European regulations (General Data Protection Regulation).

2.9.1. Maximising the Response Rate

Participants will receive an e-mail message with a link to the survey via the Goupile tool. The survey will remain online for 3 weeks, and reminder emails will be sent every 7 days after the initial invitation. One member of the steering committee for each specialty will be responsible for overseeing the follow-up and deadlines.

2.9.2. Rounds 1 to 3

Round 1: Participants will rate each definition, according to the GRADE method. Participants may also suggest additional definitions and comment on their rankings. The definitions suggested by participants will be checked by two investigators and discussed with the steering committee. Definitions will be considered very important if 70% or more participants rate them 7–9. Definitions will be considered of limited importance if 70% or more participants rate them 1–3.

Consensus Meeting 1: All participants will be invited to participate in a virtual consensus meeting. Numerical data on the results of Round 1 will be provided. The final validation of the definitions that receive a rating of 7–9 from 70% or more of the participants will be discussed and voted on, if necessary. The definitive exclusion of definitions that have received a rating of 1–3 by 70% or more of the participants will be discussed and voted on, if necessary. All definitions not excluded or not validated will be submitted to Round 2.

Round 2: Only participants who participated in Round 1 will be invited to participate in Round 2. Definitions not excluded or not validated in consensus meeting 1 will be submitted, along with any new definitions suggested by the participants in Round 1. Participants will see the ratings and the median score given to each definition during Round 1.

Consensus Meeting 2: All participants in Round 2 will be invited to participate in a virtual consensus meeting. Numerical data on the results of Round 2 will be provided.

The final validation of the definitions that receive a rating of 7–9 from 70% or more of the participants will be discussed and voted on, if necessary. The definitive exclusion of definitions that have received a rating of 1–3 by 70% or more of the participants will be discussed and voted on, if necessary. Definitions not excluded or not validated will be submitted to Round 3.

Round 3 (if necessary): Only participants who participated in Round 2 will be invited to participate in Round 3. All participants will be asked to answer YES or NO for the inclusion of each definition in the final list. The participants will be specifically encouraged not to rate YES for all presented definitions.

2.9.3. The Final Consensus Meeting

The final step is a consensus meeting between the participants having completed all three Rounds and the members of the steering committee. The meeting will discuss, review, and vote on a final list of explicit definitions. The results of the three Rounds will be presented and discussed. The members of the steering committee will be sent the results of Round 3 of the Delphi prior to this meeting, to give them time to consider their answers and those of the other participants. The meeting will be chaired by a non-voting investigator. After a discussion of each explicit definition, the participants will vote in a secret ballot. Prior to the establishment of the final consensus, the list of explicit definitions will be reviewed and finalised.

3. Discussion

The objective of the study protocol is to develop explicit definitions of PIPs for HAs in patients with T2DM. The development of the explicit definitions will be achieved in a three-step process: a systematic review, a qualitative study, and a Delphi survey. We expect the resulting explicit definitions to help optimise the management of patients with T2DM. The definitions have the potential to reduce unwarranted variations in practice, improve the quality and safety of healthcare, and generate important public health data [8,25–27]. Nevertheless, the method is exploratory and will probably not generate an exhaustive list of explicit definitions and some of the definitions might be limited in scope. Explicit criteria must also be regularly updated in line with evolving clinical evidence. Since diabetes is a complex disease with heterogeneous populations, and as the majority of diabetics are type 2 and are followed by general practitioners alone, our work focuses on HAs in patients with T2DM.

We expect that the study's results will contribute significantly to the use of an explicit approach by improving the quality of explicit definitions of PIPs for HAs in patients with T2DM. This type of definition could be easily integrated into computerised decision support tools for the automated detection of PIPs and the re-evaluation by a clinical pharmacist [34]. It has been shown that rule-based clinical decision support systems that provide patient-specific recommended care protocols are associated with better clinical outcomes for patients.

Author Contributions: Conceptualisation, P.Q., N.B., E.G. and J.-B.B.; methodology, P.Q., N.B., E.G. and J.-B.B.; validation, L.R., S.G., C.D.-R., B.D., A.V. and M.L.; writing—original draft preparation, P.Q., N.B., E.G. and J.-B.B.; writing—review and editing, P.Q., L.R., S.G., C.D.-R., B.D., A.V. and M.L.; supervision, J.-B.B. and A.V.; project administration, J.-B.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by PreciDIAB, which is jointly supported by the French National Agency for Research (ANR-18-IBHU-0001), by the European Union (FEDER-Agreement NP0025517), by the Hauts-de-France Regional Council (Agreement 20001891/NP0025517) and by the European Metropolis of Lille (MEL, Agreement 2019_ESR_11).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Appendix A

Table A1. Search strategies for the Medline via PubMed.

Search Strategy in Medline via PubMed
#1. 'Diabetes Mellitus'[MeSH Terms] OR 'diabet*[Title/Abstract]
#2. 'hypoglycaemic agents'[MeSH Terms] OR 'vildagliptin'[MeSH Terms] OR 'gliclazide'[MeSH Terms] OR 'glipizide'[MeSH Terms] OR 'pioglitazone'[MeSH Terms] OR 'rosiglitazone'[MeSH Terms] OR 'liraglutide'[MeSH Terms] OR 'canagliflozin'[MeSH Terms] OR 'Metformin'[MeSH Terms] OR 'Acarbose'[MeSH Terms] OR 'Biguanides'[MeSH Terms] OR 'Carbutamide'[MeSH Terms] OR 'Chlorpropamide'[MeSH Terms] OR 'Exenatide'[MeSH Terms] OR 'Glyburide'[MeSH Terms] OR 'sitagliptin phosphate'[MeSH Terms] OR 'Tolazamide'[MeSH Terms] OR 'Troglitazone'[MeSH Terms] OR 'hypoglycaemic agent*[Title/Abstract] OR 'hypoglycaemic agent*[Title/Abstract] OR 'vildagliptin'[Title/Abstract] OR 'gliclazide'[Title/Abstract] OR 'glipizide*[Title/Abstract] OR 'pioglitazone'[Title/Abstract] OR 'rosiglitazone'[Title/Abstract] OR 'liraglutide'[Title/Abstract] OR 'canagliflozin'[Title/Abstract] OR 'Metformin'[Title/Abstract] OR 'Acarbose'[Title/Abstract] OR 'biguanide*[Title/Abstract] OR 'Carbutamide'[Title/Abstract] OR 'Chlorpropamide'[Title/Abstract] OR 'Exenatide'[Title/Abstract] OR 'Glyburide'[Title/Abstract] OR 'sitagliptin phosphate'[Title/Abstract] OR 'Tolazamide'[Title/Abstract] OR 'Troglitazone'[Title/Abstract] OR 'Sitagliptin'[Title/Abstract] OR 'sulphonylurea*[Title/Abstract] OR 'biguanide derivate'[Title/Abstract] OR 'dipeptidyl peptidase iv inhibitor*[Title/Abstract] OR 'alpha glucosidase inhibitor*[Title/Abstract] OR 'repaglinide'[Title/Abstract] OR 'semaglutide'[Title/Abstract] OR 'dpp 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR 'glp 1 agonist*[Title/Abstract] OR 'saxagliptin'[Title/Abstract] OR 'sglt 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR 'sodium glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR 'glibenclamide'[Title/Abstract] OR 'meglitinide'[Title/Abstract] OR 'dulaglutide'[Title/Abstract] OR 'alpha glucosidase inhibitor*[Title/Abstract] OR 'dapagliflozin'[Title/Abstract] OR 'empagliflozin'[Title/Abstract] OR 'ertugliflozin'[Title/Abstract] OR 'ipragliflozin'[Title/Abstract] OR 'Glimepiride'[Title/Abstract] OR 'glitazone*[Title/Abstract] OR 'glucagon like peptide 1 receptor agonist*[Title/Abstract] OR 'glibornuride'[Title/Abstract] OR 'miglitol'[Title/Abstract] OR 'antidiabetic*[Title/Abstract] OR 'Tolbutamide'[Title/Abstract] OR 'vildagliptin'[Title/Abstract] OR 'lixisenatide'[Title/Abstract] OR 'Albiglutide'[Title/Abstract] OR 'alogliptin'[Title/Abstract] OR 'sotagliflozin'[Title/Abstract] OR 'thiazolidinedion*[Title/Abstract]

References

- Fuentes, S.; Mandereau-Bruno, L.; Regnault, N.; Bernillon, P.; Bonaldi, C.; Cosson, E.; Fosse-Edorh, S. Is the Type 2 Diabetes Epidemic Plateauing in France? A Nationwide Population-Based Study. *Diabetes Metab.* **2020**, *46*, 472–479. [CrossRef] [PubMed]
- Fédération Française des Diabétiques. Available online: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france> (accessed on 10 November 2021).
- Santé Publique France. Available online: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique> (accessed on 10 November 2021).
- Detournay, B.; Halimi, S.; Torreton, E.; Levy, P. Coût des hospitalisations pour hypoglycémie en France chez les patients diabétiques de type 2 : Étude fondée sur le PMSI et la base EGB de la CNAMTS. *Médecine Mal. Métaboliques* **2017**, *11*, IIS16–IIS19. [CrossRef]
- Valencia, W.M.; Florez, H. Pharmacological Treatment of Diabetes in Older People. *Diabetes Obes. Metab.* **2014**, *16*, 1192–1203. [CrossRef] [PubMed]
- Hart, H.E.; Rutten, G.E.; Bontje, K.N.; Vos, R.C. Overtreatment of Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Primary Care. *Diabetes Obes. Metab.* **2018**, *20*, 1066–1069. [CrossRef]
- Bongaerts, B.; Arnold, S.V.; Charbonnel, B.H.; Chen, H.; Cooper, A.; Fenici, P.; Gomes, M.; Ji, L.; Khunti, K.; Kosiborod, M.; et al. Inappropriate Intensification of Glucose-Lowering Treatment in Older Patients with Type 2 Diabetes: The Global DISCOVER Study. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **2021**, *9*, e001585. [CrossRef]
- Hamilton, H.J.; Gallagher, P.F.; O'Mahony, D. Inappropriate Prescribing and Adverse Drug Events in Older People. *BMC Geriatr.* **2009**, *9*, 5. [CrossRef]
- Passarelli, M.C.G.; Jacob-Filho, W.; Figueras, A. Adverse Drug Reactions in an Elderly Hospitalised Population: Inappropriate Prescription Is a Leading Cause. *Drugs Aging* **2005**, *22*, 767–777. [CrossRef]
- Hedna, K.; Hakkarainen, K.M.; Gyllensten, H.; Jönsson, A.K.; Petzold, M.; Hägg, S. Potentially Inappropriate Prescribing and Adverse Drug Reactions in the Elderly: A Population-Based Study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *71*, 1525–1533. [CrossRef]

11. Thevelin, S.; Spinewine, A.; Beuscart, J.-B.; Boland, B.; Marien, S.; Vaillant, F.; Wilting, I.; Vondeling, A.; Floriani, C.; Schneider, C.; et al. Development of a Standardized Chart Review Method to Identify Drug-Related Hospital Admissions in Older People. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *84*, 2600–2614. [CrossRef]
12. National Institute for Health and Care Excellence. Available online: <https://www.nice.org.uk/advice/ktt18/resources/multimorbidity-and-polypharmacy-pdf-58757959453381> (accessed on 10 November 2021).
13. Spinewine, A.; Schmader, K.E.; Barber, N.; Hughes, C.; Lapane, K.L.; Swine, C.; Hanlon, J.T. Appropriate Prescribing in Elderly People: How Well Can It Be Measured and Optimised? *Lancet Lond. Engl.* **2007**, *370*, 173–184. [CrossRef]
14. Brook, R.H. Quality—Can We Measure It. *N. Engl. J. Med.* **1977**, *296*, 170–172. [CrossRef]
15. Christiaens, A.; Boland, B.; Germanidis, M.; Dalleur, O.; Henrard, S. Poor Health Status, Inappropriate Glucose-Lowering Therapy and High One-Year Mortality in Geriatric Patients with Type 2 Diabetes. *BMC Geriatr.* **2020**, *20*, 1–9. [CrossRef] [PubMed]
16. Muller, C.; Dimitrov, Y.; Imhoff, O.; Richter, S.; Ott, J.; Krummel, T.; Bazin-Kara, D.; Chantrel, F.; Hannedouche, T. Oral Antidiabetics Use among Diabetic Type 2 Patients with Chronic Kidney Disease. Do Nephrologists Take Account of Recommendations? *J. Diabetes Complicat.* **2016**, *30*, 675–680. [CrossRef] [PubMed]
17. Abdelhafiz, A.H.; Sinclair, A.J. Deintensification of Hypoglycaemic Medications—Use of a Systematic Review Approach to Highlight Safety Concerns in Older People with Type 2 Diabetes. *J. Diabetes Complicat.* **2018**, *32*, 444–450. [CrossRef] [PubMed]
18. Yang, A.; Wu, H.; Lau, E.S.H.; Ma, R.C.W.; Kong, A.P.S.; So, W.Y.; Luk, A.O.Y.; Chan, J.C.N.; Chow, E. Trends in Glucose-Lowering Drug Use, Glycemic Control, and Severe Hypoglycemia in Adults With Diabetes in Hong Kong, 2002–2016. *Diabetes Care* **2020**, *43*, 2967–2974. [CrossRef]
19. Martirosyan, L.; Haaijer-Ruskamp, F.M.; Braspenning, J.; Denig, P. Development of a Minimal Set of Prescribing Quality Indicators for Diabetes Management on a General Practice Level. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2012**, *21*, 1053–1059. [CrossRef]
20. Smits, K.P.J.; Sidorenkov, G.; Kleefstra, N.; Bouma, M.; Meulepas, M.; Voorham, J.; Navis, G.; Bilo, H.J.G.; Denig, P. Development and Validation of Prescribing Quality Indicators for Patients with Type 2 Diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* **2017**, *71*, e12922. [CrossRef] [PubMed]
21. Smits, K.P.J.; Sidorenkov, G.; van Ittersum, F.J.; Waanders, F.; Bilo, H.J.; Navis, G.J.; Denig, P. Prescribing Quality in Secondary Care Patients with Different Stages of Chronic Kidney Disease: A Retrospective Study in the Netherlands. *BMJ Open* **2019**, *9*, e025784. [CrossRef] [PubMed]
22. Al-Musawe, L.; Torre, C.; Guerreiro, J.P.; Rodrigues, A.T.; Raposo, J.F.; Mota-Filipe, H.; Martins, A.P. Polypharmacy, Potentially Serious Clinically Relevant Drug-Drug Interactions, and Inappropriate Medicines in Elderly People with Type 2 Diabetes and Their Impact on Quality of Life. *Pharmacol. Res. Perspect.* **2020**, *8*, e00621. [CrossRef]
23. Lavan, A.H.; Gallagher, P.; Parsons, C.; O’Mahony, D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail Adults with Limited Life Expectancy): Consensus Validation. *Age Ageing* **2017**, *46*, 600–607. [CrossRef]
24. American Geriatrics Society American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019—Update Expert Panel. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2019**, *67*, 674–694. [CrossRef]
25. Guaraldo, L.; Cano, F.G.; Damasceno, G.S.; Rozenfeld, S. Inappropriate Medication Use among the Elderly: A Systematic Review of Administrative Databases. *BMC Geriatr.* **2011**, *11*, 79. [CrossRef] [PubMed]
26. Beuscart, J.-B.; Genin, M.; Dupont, C.; Verloop, D.; Duhamel, A.; Defebvre, M.-M.; Puisieux, F. Potentially Inappropriate Medication Prescribing Is Associated with Socioeconomic Factors: A Spatial Analysis in the French Nord-Pas-de-Calais Region. *Age Ageing* **2017**, *46*, 607–613. [CrossRef] [PubMed]
27. Baclet, N.; Ficheur, G.; Alfandari, S.; Ferret, L.; Senneville, E.; Chazard, E.; Beuscart, J.-B. Explicit Definitions of Potentially Inappropriate Prescriptions of Antibiotics in Older Patients: A Compilation Derived from a Systematic Review. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2017**, *50*, 640–648. [CrossRef]
28. Lemaire, F. La loi Jardé: Ce qui change. *Presse Médicale* **2019**, *48*, 238–242. [CrossRef] [PubMed]
29. Beuscart, J.-B.; Dalleur, O.; Boland, B.; Thevelin, S.; Knol, W.; Cullinan, S.; Schneider, C.; O’Mahony, D.; Rodondi, N.; Spinewine, A. Development of a Core Outcome Set for Medication Review in Older Patients with Multimorbidity and Polypharmacy: A Study Protocol. *Clin. Interv. Aging* **2017**, *12*, 1379–1389. [CrossRef] [PubMed]
30. Williamson, P.; Altman, D.; Blazeby, J.; Clarke, M.; Devane, D.; Gargon, E.; Tugwell, P. Developing Core Outcome Sets for Clinical Trials: Issues to Consider. *Trials* **2012**, *13*, 132. [CrossRef] [PubMed]
31. Boulkedid, R.; Schroedt, J.; Mathoulin Pelissier, S.; Boizeau, P.; Alberti, C. Combien faut-il d’experts dans une enquête Delphi? Étude de simulation. *Rev. D’Épidémiologie Santé Publique* **2017**, *65*, S74. [CrossRef]
32. Jaeschke, R.; Guyatt, G.H.; Dellinger, P.; Schünemann, H.; Levy, M.M.; Kunz, R.; Norris, S.; Bion, J.; GRADE Working Group. Use of GRADE Grid to Reach Decisions on Clinical Practice Guidelines When Consensus Is Elusive. *BMJ* **2008**, *337*, a744. [CrossRef]
33. Hultcrantz, M.; Rind, D.; Akl, E.A.; Treweek, S.; Mustafa, R.A.; Iorio, A.; Alper, B.S.; Meerpohl, J.J.; Murad, M.H.; Ansari, M.T.; et al. The GRADE Working Group Clarifies the Construct of Certainty of Evidence. *J. Clin. Epidemiol.* **2017**, *87*, 4–13. [CrossRef]
34. Wasylewicz, A.T.M.; van Grinsven, R.J.B.; Bikker, J.M.W.; Korsten, H.H.M.; Egberts, T.C.G.; Kerskes, C.H.M.; Grouls, R.J.E. CDSS-Assisted Pharmacy Intervention Reduces Feeding Tube-Related Medication Errors in Hospitalized Patients: A Focus on Medication Suitable for Feeding-Tube Administration. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2020**, *45*, 625–632. [CrossRef] [PubMed]

