



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

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

Présentée et soutenue publiquement le 5 octobre 2022 à 13 heures
au Pôle Formation
par **Vincent HIERNARD**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric BOULANGER

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas BACLET

Abréviations

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

GInGer : Groupe d'Infectio-gériatrie

HAS : Haute Autorité de Santé

MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPI : Prescriptions Potentiellement Inappropriées

PPI-Atb : Prescriptions Potentiellement Inappropriées d'Antibiotiques

SPILF : Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française

SFGG : Société Française de Gériatrie et de Gériologie

NB : Nicolas Baclet

VH : Vincent Hiernard

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	7
1.1	Contexte.....	8
1.2	Approches implicites et explicites des prescriptions inappropriées.....	9
1.3	Approche explicite pour le bon usage des antibiotiques.....	11
1.4	Principales étapes du projet de recherche.....	12
1.5	Objectif du travail de thèse.....	12
2	MATERIELS ET METHODES.....	13
2.1	Principes généraux et conception de l'étude.....	14
2.2	Comité de pilotage.....	14
2.3	Définition des critères de consensus.....	14
2.4	Préparation de la plateforme en ligne.....	15
2.5	Recrutement des participants.....	16
2.5.1	Critères d'inclusion.....	16
2.5.2	Processus de recrutement des participants.....	17
2.6	Déroulement de l'enquête Delphi.....	18
2.6.1	Déroulement du tour 1.....	18
2.6.2	Analyse des résultats du tour 1.....	18
2.6.3	Réunion de consensus suite au tour 1.....	19
2.6.4	Déroulement du tour 2.....	19
2.6.5	Analyse du tour 2.....	20
2.6.6	Réunion de consensus suite au tour 2.....	20
2.7	Ethique.....	21
3	RESULTATS.....	22
3.1	Production documentaire pour le déroulement de l'enquête.....	23
3.1.1	Supports de présentation pour le recrutement des participants.....	23
3.1.2	Kit de documentation de présentation de l'enquête.....	23
3.1.3	Plateforme en ligne.....	24
3.1.4	Supports de présentation pour les réunions de consensus.....	24
3.2	Nombre et caractéristiques des participants.....	24
3.3	Suivi des participations des tours 1 et 2.....	27
3.4	Résultats issus du tour 1.....	27
3.4.1	Analyse du tour 1.....	27
3.4.2	Réunion de consensus du tour 1.....	29
3.5	Résultats issus du tour 2.....	29
3.5.1	Analyse du tour 2.....	29

3.5.2	Réunion de consensus du tour 2.....	31
3.6	Liste consensuelle de définitions explicites de PPI-Atb	32
4	DISCUSSION.....	36
4.1	Listes de définitions explicites en gériatrie.....	37
4.2	Une approche originale pour le bon usage des antibiotiques.....	38
4.3	Perspectives d'utilisation des définitions explicites de PPI-Atb	40
4.4	Forces et limites	40
5	CONCLUSION	43
6	BIBLIOGRAPHIE.....	45
7	ANNEXES	49

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte

Les antibiotiques sont une classe de médicaments anti-infectieux utilisés pour le traitement des infections bactériennes, depuis la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928. Le phénomène de résistance des bactéries aux antibiotiques a été mis en évidence dès les années 1940 (1), et n'a cessé de croître avec l'utilisation de ces médicaments. Cette résistance aux antibiotiques (ou antibiorésistance) est définie comme la capacité d'une bactérie à être insensible à l'action d'un antibiotique. Selon l'OMS, la résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale (2). La surconsommation et l'usage inadapté des antibiotiques est une des causes principales de l'augmentation des résistances à ces médicaments (2,3).

L'antibiorésistance est source d'une augmentation de la morbi-mortalité infectieuse. En France, plus de 150 000 patients par an développent une infection liée à une bactérie-multi-résistante (BMR), dont 12 500 en décèdent chaque année (4). Elle est également associée à une augmentation des dépenses de santé avec une prolongation des hospitalisations (2). A l'échelle mondiale, les infections à micro-organismes résistants risquent de provoquer 10 millions de décès annuels à l'horizon 2050 (5). Cela est d'autant plus préoccupant, que de nouveaux médicaments antibiotiques peinent à être développés.

Des plans d'actions internationaux avec application locale ont ainsi été conçus par les sociétés savantes, en collaboration avec les autorités de santé et les gouvernements pour lutter contre la problématique de l'antibiorésistance, et de ses conséquences. Quatre axes ont été identifiés en ce sens : (i) développer la recherche notamment de nouveaux produits limitant l'antibiorésistance (ii) d'avantage surveiller l'évolution du phénomène via des outils de surveillance standardisés et mis en commun, (iii)

améliorer le bon usage des antibiotiques, (iv) améliorer la sensibilisation des populations à l'usage adapté des antibiotiques (4).

Parmi ces axes, l'amélioration du bon usage des antibiotiques est définie par la HAS comme une prise en compte non seulement de l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi de leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité (6). Cette définition propose d'inclure la dimension collective du bon usage des antibiotiques, en plus de la dimension individuelle, classiquement utilisée dans les travaux de bon usage des autres médicaments (7,8). Une des notions utilisées dans ces travaux dans la dimension du bon usage est celle de prescription inappropriée de médicament.

1.2 Approches implicites et explicites des prescriptions inappropriées

Les prescriptions inappropriées sont des prescriptions définies comme entraînant un risque significatif d'effet indésirable lié au médicament alors qu'il existe une alternative thérapeutique équivalente ou plus efficace (9). Ces prescriptions sont classiquement regroupées en trois catégories : (i) la sur-utilisation (ou *overuse*), lorsqu'un médicament est employé alors qu'il n'existe pas d'indication ; (ii) la sous-utilisation (ou *under-use*), lorsqu'un médicament n'est pas utilisé alors qu'il est indiqué, et (iii) le mésusage (ou *misuse*), quand le médicament employé est bien indiqué mais que son utilisation diffère des bonnes pratiques (exemples : sous-dosage, voie per os au lieu de la voie intra-veineuse, durée de traitement au-delà des durées recommandées, etc.).

Différentes approches peuvent être utilisées pour apprécier le caractère inapproprié d'une prescription : (i) l'approche implicite, reposant sur un jugement expert d'une situation donnée et prenant en compte la condition du patient, le contexte

(antécédents, interactions médicamenteuses..) et les recommandations en vigueur émises par les sociétés savantes ou les autorités de santé ; et (ii) l'approche explicite, qui définit des critères pré-établis de situations considérées comme inappropriées (10,11).

L'approche implicite est celle classiquement utilisée lors de la prescription d'une antibiothérapie. En effet, celle-ci implique de connaître le site infectieux, de considérer les micro-organismes en cause ou suspectés, ou encore de prendre en compte la diffusion de la molécule dans l'organe en question. Cette approche est également la plus présente au sein des référentiels de bonne pratique en infectiologie (recommandations de bonne pratique, plans d'action de lutte contre l'antibiorésistance, etc.).

L'approche explicite a été utilisée dans des travaux de référence concernant les prescriptions inappropriées en gériatrie (7,8,12). Les critères explicites issus de ces travaux se basent sur des concepts génériques, identifiés à partir de la littérature, qui ne nécessitent pas de jugement expert pour les utiliser. Par exemple, les critères de Beers énoncent qu'il est potentiellement inapproprié d'utiliser les antidépresseurs tricycliques chez les personnes âgées (8). Ce critère est généralement valide, hors situations particulières (par exemple le traitement d'un épisode dépressif caractérisé résistant aux traitements de 1^{ère} et 2^{ème} intention). Les situations particulières relèveraient alors de l'approche implicite, ce qui rend l'utilisation de critères explicites simple et immédiatement applicable. Ces critères sont évoqués comme « potentiellement » inappropriés par les auteurs de ces travaux, car les situations évoquées sont usuellement inappropriées en regard de la littérature ou des recommandations en vigueur.

1.3 Approche explicite pour le bon usage des antibiotiques

Les listes de critères explicites ont déjà été employées à de nombreuses reprises (7,8,12,13), et se sont montrées pertinentes en terme de réduction des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) chez la personne âgée (14).

L'application de cette approche aux antibiotiques pourrait permettre de réduire les prescriptions inappropriées de ces médicaments. Parmi les listes de ces critères explicites disponibles dans la littérature, il n'existe pas de référentiel dédié aux prescriptions inappropriées d'antibiotiques. Ce travail de thèse d'exercice s'inscrit dans un projet global dont l'objectif était de développer une liste consensuelle de définitions explicites de PPI d'antibiotiques (PPI-Atb), chez la personne âgée de plus de 75 ans et hospitalisée.

La population gériatrique est une cible d'intérêt en raison (i) de la propension des sujets âgés à être atteints d'infections bactériennes, (ii) d'une augmentation de l'usage d'antibiotiques ces dernières années chez les patients âgés (15), (iii) d'une moins bonne adhésion des prescripteurs aux recommandations en vigueur chez les sujets âgés polypathologiques (16), (iv) l'utilisation plus large d'antibiotiques chez les sujets âgés, par crainte d'une mauvaise évolution de l'infection chez les patients âgés, même en présence d'un faible nombre de co-morbidités (16).

En France, selon la direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES), 41 % des séjours en Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO) concernent des personnes de 65 ans ou plus (17). Ainsi, les travaux visant à une amélioration du bon usage des antibiotiques chez la personne âgée hospitalisée paraissent pertinents. Dans ce projet de recherche, un choix méthodologique était

donc de développer une liste de définitions explicites de PPI-atb applicables à la personne âgée hospitalisée.

1.4 Principales étapes du projet de recherche

Le projet de recherche réalisé pour le développement de cette liste a comporté trois étapes principales. La première a consisté en une revue systématique de la littérature, dans le but de recenser les définitions explicites existantes (18). Pour la seconde, une étude qualitative a été menée afin de développer de nouvelles définitions explicites correspondant aux objectifs du projet (19). Lors de la troisième étape, une enquête Delphi a été réalisée afin de ne retenir que les définitions explicites consensuelles. Un travail dédié avait été réalisé au préalable pour fusionner l'ensemble des définitions explicites relevées lors des deux premières étapes ; ainsi la liste préliminaire des définitions explicites de PPI-Atb a été préparée, présentée au panel d'experts de l'enquête Delphi.

1.5 Objectif du travail de thèse

L'objectif du travail de thèse d'exercice était de permettre la mise en œuvre de l'enquête Delphi, et d'aboutir à la liste finale de définitions explicites de PPI-atb chez la personne âgée hospitalisée.

2 MATERIELS ET METHODES

2.1 Principes généraux et conception de l'étude

Le principe de l'enquête Delphi est de recueillir l'avis d'un panel d'experts à propos d'une liste d'items dans le but de ne retenir que les propositions consensuelles. Les avis du groupe d'experts sont recueillis au travers d'un questionnaire, lors d'un processus comportant plusieurs tours. Les experts recrutés répondent de manière anonyme et interagissent indirectement, dans le but d'éviter une influence prépondérante de certains par rapport à d'autres (20). A la fin de chaque tour, les participants sont informés des résultats issus du tour précédent. Des réunions de consensus sont organisées avec les participants afin de discuter et mettre en commun des réflexions à propos des résultats.

Ce travail a été mené dans le respect de recommandations émises par différents auteurs pour la réalisation d'études Delphi (21–24).

2.2 Comité de pilotage

Un comité de pilotage a été mis en place afin de valider les principes méthodologiques et les résultats à l'issue de chaque étape de l'enquête.

2.3 Définition des critères de consensus

Dans le questionnaire en ligne, les participants devaient exprimer leur degré d'accord avec les définitions explicites de PPI-atb en cotant chaque proposition sur une échelle de Likert de 1 (pas d'accord) à 9 (entièrement d'accord) (25).

Le seuil fixé pour retenir les définitions était volontairement sélectif, afin de les valider avec un fort niveau de consensus. Les critères numériques étaient les suivants : (i) une définition était retenue si elle recueillait un score entre 7 et 9 pour au moins 75 % des participants, (ii) elle était considérée comme exclue si elle recueillait un score entre

1 et 3 pour au moins 75 % des participants, (iii) elle était considérée comme indéterminée dans les autres cas.

Lors des réunions de consensus, les résultats ont été présentés et discutés. Certaines adaptations du protocole pouvaient être décidées si nécessaire en complément des résultats numériques.

2.4 Préparation de la plateforme en ligne

L'enquête en ligne a été préparée et réalisée sur la plateforme SmartSurvey™ (<https://www.smartsurvey.com/>), qui remplissait des critères de sélection pré-établis : (i) la possibilité de présenter une page d'introduction avant le questionnaire, (ii) plateforme autorisant la cotation de chaque définition et d'apporter dans le même temps un commentaire en texte libre, (iii) la possibilité d'export des tables de données aux formats usuels (.csv), (iv) la possibilité pour les participants d'enregistrer partiellement les réponses et d'y revenir ultérieurement, (v) la compatibilité de la plateforme avec le Régime Général sur la Protection des Données en vigueur, (vi) la possibilité de présenter les questions de manière aléatoire (pour répartir l'effet « d'épuisement » en fin de questionnaire, sur l'ensemble des propositions).

Le contenu de la plateforme en ligne débutait par une page d'introduction avec la présentation de l'objectif ainsi qu'un kit de documentation. Ce kit, préparé par l'équipe de recherche (VH et NB), comportait un synopsis, une vidéo explicative et les liens vers les publications des études préliminaires. Ces informations étaient adaptées pour chaque tour de l'enquête.

Les participants étaient ensuite invités à compléter un formulaire de non opposition au recueil de données personnelles (lors du tour 1) et également un engagement de confidentialité concernant le contenu des définitions explicites. Les informations

personnelles recueillies étaient : l'âge, l'année de soutenance de la thèse, le genre, la ville d'exercice, le type d'établissement d'exercice, la spécialité, si le participant avait une activité de conseil en antibiothérapie, son appartenance à une société savante, aux comités de bon usage de son établissement de soins, à un organisme de santé publique ou encore à une autorité de santé publique, ainsi que sa spécialité médicale. Enfin, les définitions étaient présentées aléatoirement aux participants pour la cotation.

2.5 Recrutement des participants

2.5.1 Critères d'inclusion

Les experts recrutés pour ce travail devaient être des médecins ou des pharmaciens, avec une expertise dans le domaine de la prescription des antibiotiques et du bon usage de ces médicaments chez la personne âgée hospitalisée. Nous avons recherché principalement des gériatres, des infectiologues, et également d'autres spécialistes tels que des pharmaciens, des microbiologistes, permettant ainsi une représentation variée des pratiques et d'expertise. Nous avons également recherché une large répartition sur l'ensemble du territoire de France métropolitaine (26).

Nous avons individualisé trois catégories de participants avec la répartition cible suivante : 40% de médecins infectiologues, 40% de médecins gériatres, 20% d'autres professionnels de santé (médecins d'autres spécialités, pharmaciens, microbiologistes...).

Un des critères suivants était requis pour qu'un expert soit retenu : (i) être impliqué dans la politique de bon usage des antibiotiques à l'hôpital, (ii) être prescripteur (iii) avoir une activité de conseil en antibiothérapie, (iv) être membre de commissions hospitalières de bon usage des antibiotiques, (v) être membre actif de groupes de

travail de sociétés savantes sur le bon usage des antibiotiques, (vi) être décideur de politiques de santé publique en matière d'usage des antibiotiques.

2.5.2 Processus de recrutement des participants

Afin de recruter les participants correspondant à ces critères, des référents régionaux nationalement reconnus ont été identifiés par le comité de pilotage, en partenariat avec le GInGer - groupe infectio-gériatrie de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG).

Ces référents ont eu pour rôle : (i) de recruter chacun au moins trois gériatres, trois infectiologues, et deux autres spécialistes répondant aux critères d'inclusion, parmi leur réseau de proximité ; (ii) de participer à l'enquête Delphi ; (iii) de participer aux réunions de consensus à l'issue de chaque tour du Delphi ; (iv) d'aider l'équipe de recherche à relancer les participants de leur groupe en cas d'absence de réponse après le délai convenu.

Les chercheurs (NB, VH) ont tenu des entretiens individuels d'environ une heure en visioconférence avec chaque référent régional. L'objectif de ces rendez-vous était de leur présenter l'étude, de les informer quant à leur rôle et d'obtenir leur engagement pour la participation. Après le recrutement des participants par les référents, des entretiens complémentaires ont été également organisés si nécessaire avec ces groupes régionaux. Des supports de présentation ont été préparés par VH et NB pour mener ces entretiens.

Le nombre attendu de participants était de 140 à 160, afin de garantir une représentativité et une variabilité suffisante des avis experts avec un taux de réponse attendu d'au moins 75% pour l'ensemble des participants durant l'étude.

2.6 Déroulement de l'enquête Delphi

2.6.1 Déroulement du tour 1

Lors du tour 1, chaque participant devait coter de 1 à 9 son degré d'accord avec chacune des propositions, et pouvait apporter un commentaire en texte libre sous chaque cotation. Les participants avaient également la possibilité de proposer de nouvelles définitions explicites lors de ce premier tour. En cas de non-réponse durant le délai imparti (trois semaines), les participants recevaient un courriel de relance. Si aucune participation n'était enregistrée malgré ce courriel, les référents régionaux étaient sollicités pour inviter les participants à compléter le questionnaire avant la date de clôture des réponses (un délai supplémentaire était prévu en cas de participants retardataires).

2.6.2 Analyse des résultats du tour 1

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel R (v4.1.2). Les définitions explicites ont été classées selon les critères de consensus (section 2.3), en trois catégories : retenues, indéterminées ou exclues.

Pour l'analyse qualitative des commentaires exprimés lors du tour 1, deux lecteurs (NB, VH) ont réalisé de façon indépendante une lecture standardisée du texte libre. Chaque commentaire était traité de façon à identifier les éléments critiques qui étaient susceptibles de mener à une reformulation de la définition explicite (dans l'objectif de la discuter en réunion de consensus). Les points de désaccord de la double lecture étaient résolus par les deux lecteurs (NB, VH), puis par le comité de pilotage si nécessaire. Les nouvelles propositions de définition explicite ont été également revues en double lecture indépendante par VH et NB, afin de vérifier leur concordance avec le scope de l'étude et leur caractère explicite. Le travail issu de la double lecture a été

validé par le comité de pilotage, et le contenu soumis à la réunion de consensus du tour 1.

2.6.3 Réunion de consensus suite au tour 1

Cette réunion s'est tenue en visioconférence avec les référents régionaux et les participants disponibles, menée par un animateur (NB) et un observateur (VH) pour la retranscription des éléments de discussion.

Un support visuel de présentation a été réalisé par les chercheurs (VH, NB) afin de présenter les résultats aux participants (nombre de propositions retenues, exclues, ou restant indéterminées à l'issue du tour) et guider la discussion.

Les objectifs de cette réunion étaient : (i) de présenter aux participants les résultats du 1^{er} tour, (ii) de valider la nouvelle formulation de certaines définitions explicites, (iii) de valider les nouvelles définitions explicites proposées au tour 1, à soumettre au tour suivant. Les questions posées aux participants avaient été définies en amont par l'équipe de recherche. L'avis des participants était recueilli sous la forme de discussions libres et par des votes sur la plateforme Wooclap à travers des questions fermées (d'accord/pas d'accord). Le support était préparé en amont par un des chercheurs (VH).

Un compte rendu de la réunion de consensus a été fourni aux participants à partir des résultats des votes et des discussions recueillis lors de la réunion de consensus par les chercheurs (VH, NB).

2.6.4 Déroulement du tour 2

Lors du tour 2, les participants devaient : i) coter de nouveau les définitions de la liste préliminaire, restées indéterminées à l'issue du tour 1, en ayant connaissance des

résultats obtenus pour chaque définition au tour 1 ; ii) coter les nouvelles définitions explicites proposées au tour 1, avec la possibilité d'apporter des commentaires pour ces définitions.

En l'absence de réponse de la part des participants durant le délai imparti, les mêmes modalités de relance étaient appliquées que durant le tour 1.

2.6.5 Analyse du tour 2

L'analyse quantitative des résultats du tour 2 a été conduite de façon similaire à celle du tour 1. Pour les définitions explicites restées indéterminées au premier tour, celles-ci étaient classées comme retenues si elles répondaient à ce critère de consensus, ou alors comme exclues dans les autres cas (critère de consensus exclu ou indéterminé). Pour ces définitions, les participants ne pouvaient plus ajouter de commentaire en texte libre à cette étape (déjà réalisé durant le tour 1).

Pour les nouvelles définitions proposées à l'issue du tour 1, celles-ci étaient classées selon les 3 catégories de consensus (section 2.3). Les commentaires en texte libre, possibles à ce stade pour ces nouvelles propositions de définitions explicites, ont été analysés en double lecture (NB, VH), selon les mêmes modalités que lors du tour 1.

2.6.6 Réunion de consensus suite au tour 2

Cette seconde réunion s'est tenue en visioconférence et a de nouveau réuni les référents régionaux et les participants disponibles. Elle était menée comme la première réunion, avec un animateur (NB) et un observateur (VH) pour la retranscription des éléments pertinents de discussion.

L'objectif était : (i) de retenir les définitions explicites répondant aux critères de consensus, (ii) de valider les reformulations de définitions suite à l'analyse des

commentaires, (iii) pour les nouvelles définitions explicites proposées au tour 1, de discuter celles classées comme indéterminées, pour adaptation du protocole.

Pour les définitions issues de la liste préliminaire, seules celles répondant aux critères de consensus ont été retenues. Celles restées indéterminées au tour 1 et au tour 2 n'ont pas fait l'objet de questions lors de cette réunion, et n'ont pas été retenues.

Pour les nouvelles définitions proposées au tour 1, celles restées indéterminées après le tour 2 ont fait l'objet d'une discussion pour adaptation du protocole. Ces nouvelles propositions n'étant pas issues du même processus de conception que la liste préliminaire (revue systématique de la littérature et enquête qualitative) (18,19), la réunion de consensus a validé de ne pas les soumettre à un nouveau tour d'évaluation. Néanmoins, parmi ces définitions restées indéterminées, celles ayant recueilli entre 60 et 75 % de votes favorables ont fait l'objet d'une discussion pour adaptation du protocole. Les votes des participants étaient de nouveau recueillis sur la plateforme Wooclap, au travers de questions à réponses Oui/Non préparées en amont (VH).

2.7 Ethique

Aucun comité d'éthique n'a été nécessaire durant notre enquête. Une déclaration à la CNIL a été effectuée pour le recueil des caractéristiques de l'ensemble des participants, qui ont exprimé leur non-opposition à ce recueil via le formulaire en ligne lors de leur 1ère participation.

3 RESULTATS

3.1 Production documentaire pour le déroulement de l'enquête

A chaque étape de ce travail, différents documents ont été produits dans le but de présenter les éléments nécessaires à la compréhension de l'enquête par les participants.

3.1.1 Supports de présentation pour le recrutement des participants

Un support de présentation du projet de recherche a été préparé pour les entretiens individuels avec les référents régionaux (Annexe 1).

3.1.2 Kit de documentation de présentation de l'enquête

Un kit de documentation a été préparé pour la page d'introduction de la plateforme en ligne, également mis à disposition dans le mail d'invitation individuel adressé à chaque participant recruté. Ce kit comportait les éléments suivants :

Un synopsis (Annexe 2), qui résumait les travaux préalables à notre enquête, en reprenant le cheminement de la liste de définitions explicites et la façon dont celle-ci a été construite. Le principe d'une enquête Delphi, ainsi que les modalités d'organisation de notre enquête étaient également renseignées.

En préparation du tour 1, une première vidéo (<https://youtu.be/3cDur8cuNaY>) (i) contextualisait notre enquête avec un rappel de l'importance de la lutte contre l'antibiorésistance et de ses principaux enjeux, (ii) détaillait les notions dites implicites et explicites, et (iii) des notions similaires à celles du synopsis à propos des modalités d'organisation de l'enquête.

En préparation du tour 2, une seconde vidéo (<https://youtu.be/53MamjbbCf4>) visait à (i) rappeler les résultats principaux du tour 1 aux participants, (ii) expliquer ce qui était attendu lors du tour 2, (iii) détailler la présentation des définitions à coter lors du tour

2, (iv) rappeler le délai de réponse prévu, (v) remercier les participants de leur mobilisation lors du tour 1.

3.1.3 Plateforme en ligne

La plateforme en ligne a été préparée avec : (i) une page d'introduction, illustrée par l'Annexe 3, reprenant l'objectif de l'enquête et la présentation du kit de documentation, (ii) la partie réglementaire, (iii) le recueil des informations personnelles, (iv) la liste des définitions explicites pour la cotation. L'Annexe 4 illustre la présentation d'une définition explicite pour cotation et commentaire lors du tour 1. L'Annexe 5 illustre la présentation d'une définition explicite pour cotation lors du tour 2, avec présentation des résultats du tour 1.

3.1.4 Supports de présentation pour les réunions de consensus

Un support de présentation a été préparé pour chaque réunion de consensus, comportant les résultats du tour précédent, les objectifs de la réunion de consensus ainsi que des résumés sur l'étape en cours. Des exemples issus de ces supports sont disponibles en figures 2 et 3.

3.2 Nombre et caractéristiques des participants

Le processus de recrutement, avec l'aide des 16 référents nationaux, a permis d'inviter 155 personnes pour la participation à l'enquête Delphi. Parmi ceux-ci, 128 participants ont complété le questionnaire jusqu'au bout des tours 1 et 2. Le taux de participation était de 82,6%. L'effectif des participants comptait 59 (46,1%) infectiologues, 45 (35,2%) gériatres, 24 (18,8%) autres spécialistes (microbiologistes, pharmaciens, etc.).

Tableau 1. Caractéristiques des participants ayant complété entièrement l'enquête Delphi.

Caractéristiques	Participants (n = 128)
Age (médian [min, max])	40 [27, 66]
Année de thèse (médiane [min; max])	2010 [1982, 2021]
Genre	F : 59 (46.1%) H : 69 (53.9 %)
Lieu d'exercice	
Centre hospitalier	49 (38.3%)
Centre Hospitalier Universitaire	79 (61.7%)
Activité de conseil en antibiothérapie	72 (56.2%)
Membre d'un comité de bon usage des antibiotiques	68 (53.1%)
Membre de société savante	36 (28.1%)
Membre d'une autorité de santé publique	10 (7.8%)
Spécialité médicale	
Infectiologues	59 (46.1%)
Gériatres	45 (35.2%)
Autres (Pharmacies hospitaliers, Microbiologistes, Hygiénistes, autres)	24 (18.8%)

3.3 Suivi des participations des tours 1 et 2

Lors du tour 1, sur les 155 participants initialement conviés, 138 (89%) ont complété entièrement le questionnaire, 5 (3%) participants l'ont complété partiellement et 12 (8%) n'ont pas participé.

A l'issue du tour 2, seuls les 138 participants ayant entièrement complété le questionnaire lors du tour précédent pouvaient participer. Cent-vingt-huit (93%) participants ont complété le questionnaire entièrement, 2 (1%) ne l'avaient complété que partiellement et 8 (6%) n'avaient pas participé au tour 2 malgré les relances.

Au total, 128 (82,6%) experts ont participé entièrement aux deux tours de l'enquête sur les 155 sollicités initialement.

3.4 Résultats issus du tour 1

3.4.1 Analyse du tour 1

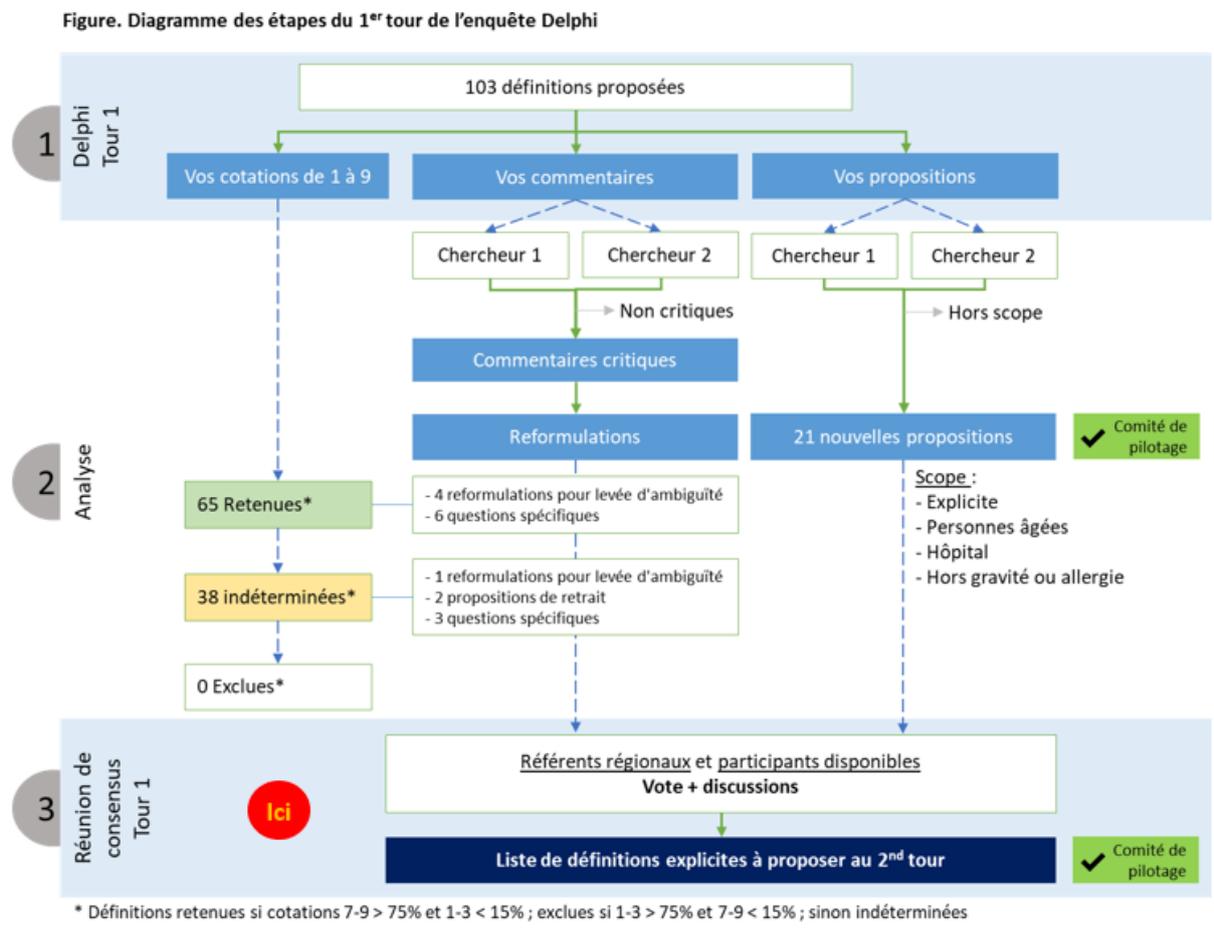
Suite aux travaux des deux premières étapes du projet de recherche, une liste préliminaire de 103 définitions explicites a pu être proposée aux participants de l'enquête Delphi (18,19). A l'issue du tour 1, 65 définitions étaient retenues, aucune définition n'était exclue, 38 demeuraient indéterminées.

Les participants avaient formulé un total de 2259 commentaires en texte libre durant le tour 1. L'analyse en double lecture (NB, VH) a donné lieu à 16 reformulations de définitions explicites parmi la liste des 103 proposées.

Les participants avaient formulé 113 propositions de nouvelles définitions explicites, parmi lesquelles 21 ont été retenues, correspondant au scope de l'étude et à des définitions explicites. La Figure 2 détaille le diagramme des étapes du tour 1 de

l'enquête, préparé pour mener les discussions lors de la première réunion de consensus.

Figure 2. Présentation des résultats du 1^{er} tour aux participants/référents disponibles lors de la 1^{ère} réunion de consensus.



3.4.2 Réunion de consensus du tour 1

Durant la première réunion de consensus, 44 participants dont 15 référents disponibles étaient présents en visioconférence. Les définitions retenues ou indéterminées, ne faisant pas l'objet d'une reformulation par l'analyse des commentaires, n'étaient pas abordées.

Ainsi, parmi les propositions retenues, la discussion portait sur 10 d'entre elles au sujet d'une reformulation pour levée d'ambiguïté ou question spécifique (portant sur une clarification, la pertinence d'une information au sein de la définition) soulevée par la double lecture des commentaires. Parmi les propositions indéterminées, 4 étaient discutées pour reformulation ou pour question spécifique, 2 pour retrait.

Après discussion et vote des participants, 8 propositions retenues sujettes à discussion ont été validées, tandis que 2 formulations étaient ajustées après discussion et validation. Parmi les 6 propositions indéterminées qui étaient discutées, 2 ont été validées sans modification, 1 a été retirée, 1 a été reformulée, 2 ont été validées après modification.

Le tableau résumant l'issue des votes et discussions tenues lors de cette réunion est présenté en annexe 6, des exemples de modifications sont présentés en annexe 7.

3.5 Résultats issus du tour 2

3.5.1 Analyse du tour 2

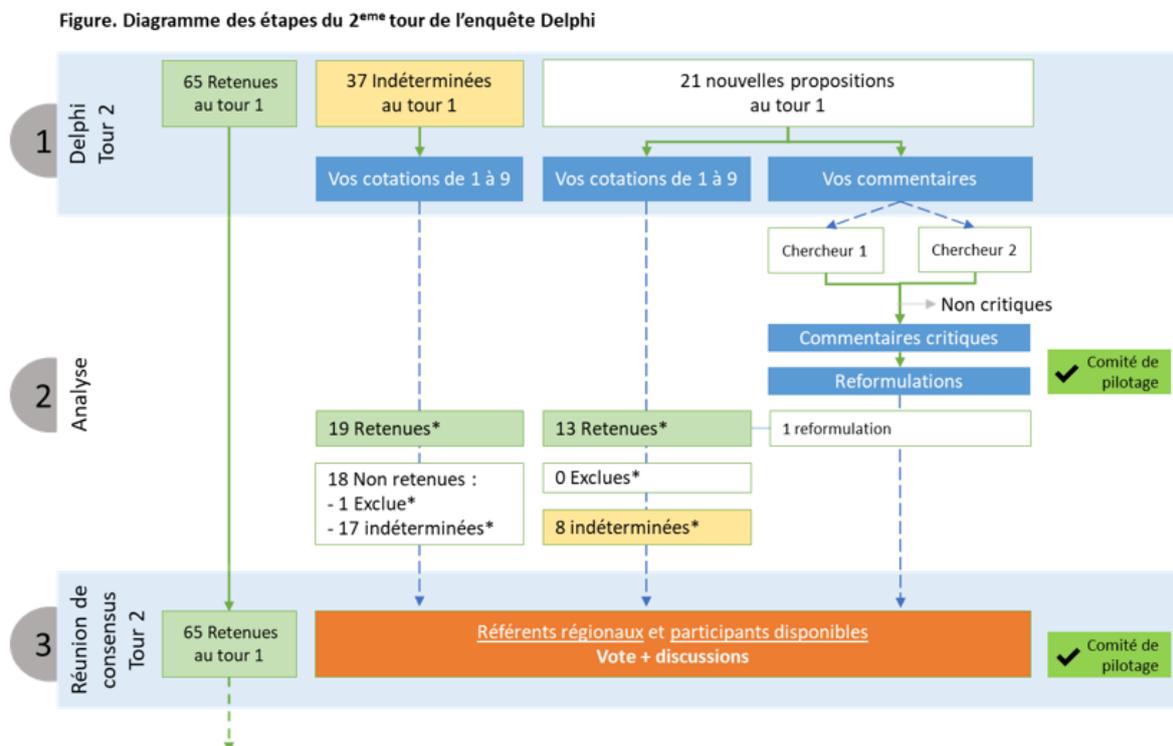
Lors de ce second tour, sur les 58 définitions soumises, 32 définitions ont été retenues. Parmi les définitions explicites de la liste préliminaire, 19 définitions qui étaient indéterminées lors du tour 1 ont été retenues lors du tour 2.

Parmi les 21 nouvelles définitions explicites proposées au tour 1, 13 ont été retenues par la cotation, 8 étaient classées comme indéterminées, et devaient faire l'objet de discussions lors de la réunion de consensus.

Les participants avaient formulé 248 commentaires en texte libre lors du tour 2. L'analyse en double lecture, a amené à 1 reformulation d'une proposition déjà validée par la cotation. Aucun autre commentaire critique n'a été identifié par les deux chercheurs (VH, NB).

La Figure 3 détaille le diagramme des étapes du tour 2 de l'enquête, préparé pour mener les discussions lors de la seconde réunion de consensus.

Figure 3. Présentation des résultats du tour 2 aux participants lors de la seconde réunion de consensus.



* Définitions retenues si cotations 7-9 > 75% et 1-3 < 15% ; exclues si 1-3 > 75% et 7-9 < 15% ; sinon indéterminées

3.5.2 Réunion de consensus du tour 2

Lors de la seconde réunion de consensus, 55 participants étaient présents en visioconférence, dont 14 référents.

Les discussions ont porté sur l'adaptation du protocole concernant les 8 définitions explicites restées indéterminées au tour 2, parmi les nouvelles propositions issues du tour 1. Ces nouvelles propositions de définitions n'étaient pas issues du même processus de conception que celles de la liste préliminaire (revue systématique de la littérature et étude qualitative). Après discussion et vote par les participants de la réunion de consensus, il était décidé de ne pas les soumettre à un nouveau tour de cotation.

Cependant, certaines de ces définitions obtenaient des scores à la limite des critères numériques de consensus et pouvaient se discuter. Les résultats du tour 2, concernant la nouvelle cotation des définitions de la liste préliminaire restées indéterminées au tour 1, montraient qu'aucune d'entre-elles n'avaient été retenues si elles avaient obtenu un score <60% de votes favorables au premier tour. Ce seuil de 60% de vote favorable a été utilisé pour discuter des 8 définitions indéterminées parmi les nouvelles propositions du tour 1.

Sur ces 8 définitions explicites, 5 recueillaient moins de 60% de vote favorable et ont été exclues. Trois définitions recueillaient un vote favorable entre 60 et 75%. Ces trois définitions ont finalement été retenues après discussion et vote majoritaire (« êtes-vous d'accord pour retenir cette définition avec le score de vote obtenu lors du second tour ? » : Oui/Non).

A l'issue de cette seconde réunion, 35 définitions supplémentaires étaient ainsi retenues, en plus des 65 retenues au premier tour.

3.6 Liste consensuelle de définitions explicites de PPI-Atb

Le résultat final de l'enquête Delphi a abouti à une liste consensuelle de 100 définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques chez la personne âgée hospitalisée, réparties dans 23 domaines (Tableau 2). Les experts ont précisé que cette liste est applicable en l'absence d'allergie et en l'absence de critère de gravité.

La Figure 4 résume le processus complet d'aboutissement à la liste.

Le Tableau 3 présente des exemples de définitions explicites pour chaque domaine abordé par la liste. Pour préserver la confidentialité des résultats du projet de recherche dans son ensemble, la liste finale sera disponible lors de sa publication définitive.

Figure 4. Diagramme reprenant le flux des participants et des définitions explicites de prescription potentiellement inappropriées d'antibiotiques (PPI-Atb) durant l'enquête Delphi et les réunions de consensus.

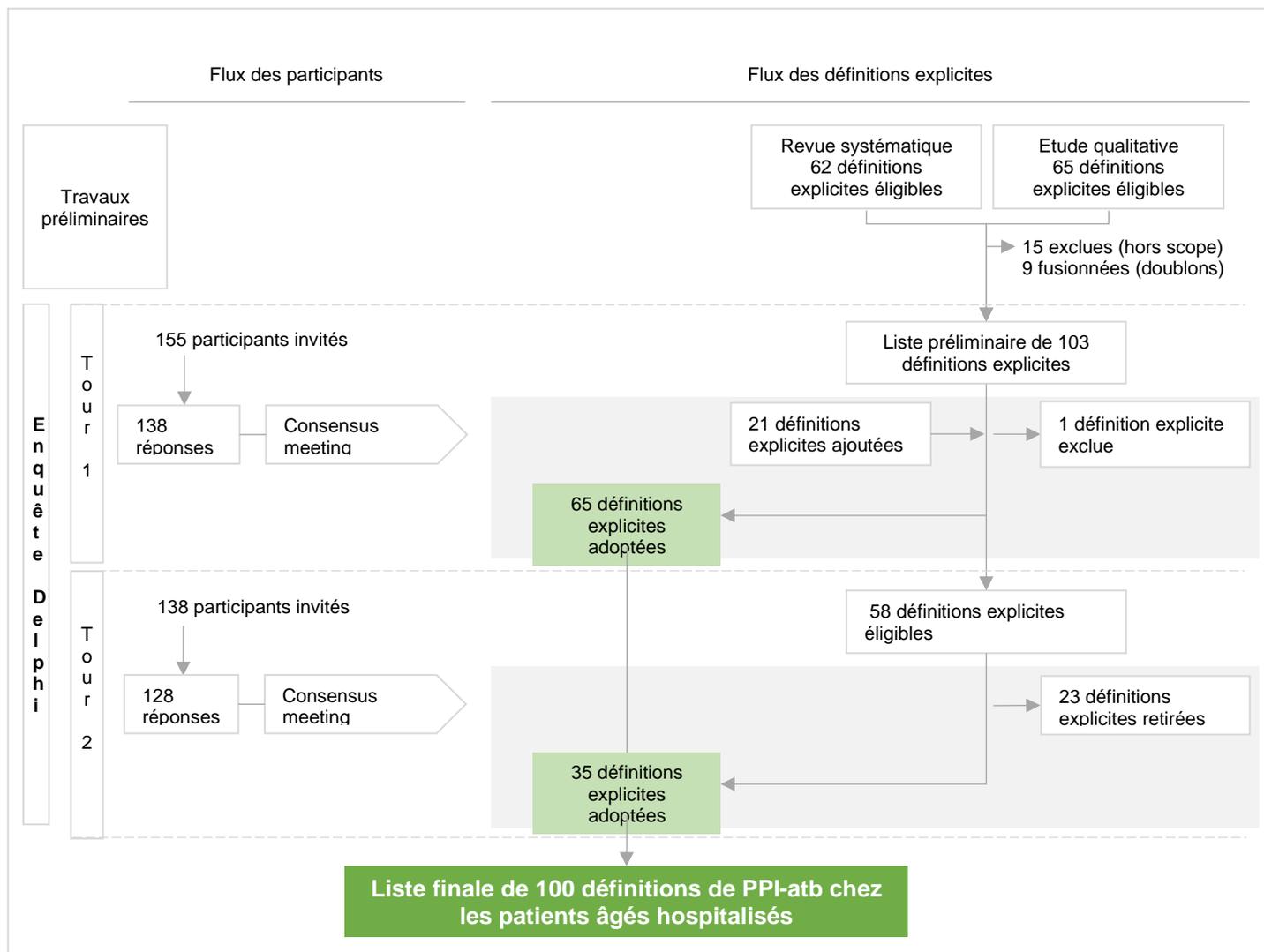


Tableau 2. Nombre de définitions explicites de PPI-Atb, selon le domaine.

Domaine	Nombre de définitions (n = 100)
Site infectieux	52
Voies aériennes supérieures	12
Appareil urinaire	11
Voies aériennes inférieures	10
Peau et tissus mous	7
Appareil digestif	5
Ostéo-articulaire	4
Appareil bucco-dentaire	2
Sang	1
Modalités d'utilisation	18
Voie d'administration	5
Posologie	4
Association d'antibiotiques	4
Durée du traitement	4
Surveillance biologique	1
Principes généraux de bon usage	16
Tous sites infectieux	7
Infections non documentées	5
Infections communautaires	4
Micro-organismes	14
<i>Clostridioides difficile</i>	4
Virus	3
<i>Treponema pallidum</i>	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Helicobacter pylori</i>	1
<i>Salmonella</i> spp.	1

Tableau 3. Exemples de définitions explicites de PPI-Atb.

Thème	Domaine	Définition explicite "Il est potentiellement inapproprié de..."
Sites infectieux	Voies urinaires	Prescrire de l'amoxicilline-acide clavulanique en probabiliste dans une infection urinaire
	Voies aériennes inférieures	Prescrire des céphalosporines de 3 ^{ème} génération dans une pneumonie communautaire sans signes de comorbidité
	Voies aériennes supérieures	Prescrire des Céphalosporines de 3 ^e Génération dans une infection des voies aériennes supérieures
	Peau et parties molles	Prescrire toute autre molécule que de l'amoxicilline sur une dermo-hypodermite non nécrosante de membre inférieur (érysipèle de jambe non compliqué)
	Bactériémie	Débuter des antibiotiques plus de 24h après la positivité d'une hémoculture (hors contamination du prélèvement)
Principes généraux d'utilisation	Tous sites infectieux	Prescrire des aminosides en dehors de signes de gravité
Durée de traitement		De prescrire plus de 7 jours d'antibiotiques pour une pneumonie
Voie d'administration		De prescrire de la ceftriaxone par voie sous-cutanée tant qu'une voie Intra-veineuse est disponible

4 DISCUSSION

Ce travail a permis de conduire l'enquête Delphi conformément à la méthodologie prévue. La préparation de l'étude, grâce à la production de documents d'information et de supports de présentation pour les participants, a contribué à atteindre les objectifs de recrutement et du taux de participation. Le résultat final de l'enquête Delphi a permis d'obtenir une liste de 100 définitions explicites de PPI-atb applicables à la personne âgée hospitalisée.

4.1 Listes de définitions explicites en gériatrie

Cette liste consensuelle de PPI-Atb concernant la personne âgée hospitalisée repose sur un travail original. Il n'existe en effet pas de critères explicites pour juger ou non du caractère inapproprié des prescriptions d'antibiotiques chez la personne âgée. Cette approche explicite était déjà utilisée en gériatrie pour discuter du caractère inapproprié d'une prescription, dès 1991 par *Beers and al*, concernant les médicaments utilisés dans les EHPAD (13).

Depuis, l'élaboration de critères explicites a été utilisée plusieurs fois dans des publications de référence dans le domaine des prescriptions potentiellement inappropriées chez la personne âgée (7,8,12). Elles ont par ailleurs montré leur efficacité concernant la réduction de prescriptions inappropriées chez la personne âgée (14), ainsi que pour réduire les effets indésirables médicamenteux liés à ces prescriptions inappropriées telles que la confusion, les chutes, ou la ré-hospitalisation (27,28).

Ce travail s'inspire de ces approches pour développer une liste de définitions explicites applicable au bon usage des antibiotiques.

4.2 Une approche originale pour le bon usage des antibiotiques

Les critères explicites, tels qu'habituellement utilisés en gériatrie, ont pour rôle de réduire individuellement les effets indésirables médicamenteux. Notre travail, axé sur les antibiotiques, visait à une limitation individuelle, mais également collective d'un des effets indésirables principaux des antibiotiques : l'antibiorésistance. Ce type de liste permet de diffuser des messages clés de bon usage des antibiotiques, tel que la réduction du spectre antibactérien de l'antibiotique dès que cela est possible, limiter la durée des traitements, ou encore limiter l'emploi des antibiotiques lorsqu'ils ne sont pas indiqués.

Ces critères explicites ont été élaborés et validés tels qu'immédiatement utilisables, afin de détecter les prescriptions « potentiellement » inappropriées. Ils ont été conçus pour être génériques, raison pour laquelle l'approche implicite doit être complémentaire.

Par exemple, une définition mentionne « qu'il est potentiellement inapproprié de prescrire des aminosides en dehors de signes de gravité ». Ainsi, une intervention experte peut être motivée en cas d'emploi d'aminosides dans ce cadre. Il existe certains cas où les aminosides peuvent être employés hors signes de gravité, comme celui des endocardites infectieuses à streptocoques sur valve native ou prothétique, ou des endocardites infectieuses à entérocoques. Ces cas particuliers relèvent d'une intervention experte, et ne rentrent pas dans le cadre des critères explicites en raison de la particularité de la situation. Une situation potentiellement inappropriée est ainsi dépistée mais dans ce cadre, le critère explicite ne reste pas valable après une analyse experte de la situation (approche implicite). Les deux approches se veulent donc être complémentaires, selon les situations rencontrées.

Une situation où les aminosides ne devraient pas être employés, hors signes de gravité, peut également être dépistée grâce à ce critère explicite et en éviter ainsi l'emploi. Etant des antibiotiques considérés comme « critiques » par l'OMS, une réduction de leur usage entre dans le cadre du bon usage des antibiotiques. Par ailleurs, plusieurs définitions explicites visent à optimiser l'usage d'autres antibiotiques considérés comme critiques : les quinolones, les inhibiteurs de beta-lactamase, les céphalosporines, les aminosides, et les carbapénèmes (29). En effet, 8 définitions explicites mentionnent les inhibiteurs de beta-lactamase, 18 les quinolones, 7 les aminosides, 11 les céphalosporines, 4 mentionnent les carbapénèmes.

De nombreuses définitions explicites visent également à limiter les prescriptions d'antibiotiques inutiles (par exemple en l'absence d'infection bactérienne), à limiter l'emploi d'antibiotiques à large spectre, ou à réévaluer les antibiothérapies une fois initiées. D'autres définitions explicites indiquent également les durées de traitement à ne pas dépasser dans la plupart des cas selon les recommandations récentes, comme par exemple la durée de 7 jours concernant les infections respiratoires (30–32).

Cette liste a été élaborée en ciblant les usages les plus courants des antibiotiques, en effet, près de 40 % des définitions concernent les infections urinaires, respiratoires, cutanées et des tissus mous, digestives, ou ostéo-articulaires. Sur une série israélienne de près de 80 000 hospitalisations de sujets âgés, près de 80% des infections responsables des hospitalisations étaient par ordre d'importance : respiratoires basses, urinaires, respiratoires hautes, hépato-biliaires (33). Ce travail traite ainsi les PPI-Atb concernant les principales infections pouvant survenir chez les sujets âgés hospitalisés.

4.3 Perspectives d'utilisation des définitions explicites de PPI-Atb

La liste obtenue par ce travail permet d'apporter des messages clés aux prescripteurs, concernant les prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques, afin de les éviter.

L'utilisation des critères explicites au travers d'outils informatiques spécifiques pourrait permettre la détection automatisée de ces prescriptions potentiellement inappropriées. De tels outils pourraient fournir des données épidémiologiques concernant ces prescriptions. La détection a posteriori de situations potentiellement inappropriées peut s'inscrire dans le cadre d'évaluations des pratiques médicales, à l'échelle d'un ou plusieurs établissements de santé ou à l'échelle de services d'hospitalisation.

La cible de tels systèmes de détection est en premier lieu les experts en antibiothérapie. La détection de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques en temps réel pourrait permettre par exemple de guider les interventions d'équipes pluridisciplinaires en antibiothérapie pour la réévaluation des prescriptions d'antibiotiques. Les ressources expertes étant limitées face au volume potentiel des prescriptions inappropriées, cette liste pourrait être utile pour une priorisation de leurs interventions après une sélection de critères explicites selon les priorités d'actions locales.

La perspective principale de cette liste est donc d'apporter un outil supplémentaire pour le bon usage des antibiotiques et la réduction des prescriptions inappropriées.

4.4 Forces et limites

Ce travail repose sur une méthodologie robuste à chacune des étapes. La liste préliminaire de définitions explicites de PPI-Atb soumise à l'enquête Delphi a été élaborée par deux travaux publiés, avec une revue systématique de la littérature (18),

puis complétée par de nombreux experts lors d'une enquête qualitative (19). L'ensemble des analyses qualitatives ont suivi un processus de double lecture avec validation interne et externe.

Le nombre d'experts recrutés dans notre panel est significativement plus élevé que dans la plupart des enquêtes faisant jusqu'alors référence dans le domaine des PPI chez les personnes âgées (entre 13 et 19 experts habituellement) (7,8,12), ce qui nous permet d'établir une liste avec un consensus considéré comme large, appuyé par un taux de participation élevé des experts à l'ensemble de l'enquête et en particulier aux réunions de consensus. Le processus de recrutement des experts pour l'enquête Delphi était basé sur les réseaux locaux des référents régionaux, qui a permis une forte participation à l'enquête. Le recrutement a été personnalisé grâce à l'implication des référents locaux, qui ont pu inciter d'avantage les participants à compléter le questionnaire. La documentation fournie a pu également faciliter la compréhension de l'enquête et inciter les invités à participer. L'estimation du temps pris par l'enquête était notamment annoncée aux participants, ce qui pouvait permettre un engagement en connaissance de cause, en raison de la durée significative du temps estimé du questionnaire (environ 1h pour le tour 1 et 30 minutes pour le tour 2).

Certaines limites de notre travail sont à souligner. L'étude a été menée en France, où les problématiques relatives aux antibiotiques peuvent différer d'autres pays, en tenant compte des molécules disponibles et de l'écologie locale. Le délai de 5 ans entre le premier travail préliminaire et la conclusion de notre enquête pourrait exclure certaines nouvelles données, qui n'auraient pas été intégrées à notre liste de PPI-Atb au moment de sa conception initiale en 2017. Ce délai est en partie dû à l'épidémie de COVID-19, durant laquelle les gériatres et les infectiologues étaient peu disponibles en raison d'une charge importante de travail clinique. Ceci a pu être limité par la possibilité pour

les experts de proposer de nouvelles définitions, et les discussions tenues lors des différentes réunions de consensus qui ont permis de tenir compte de certains nouveaux éléments.

Des adaptations du protocole initial ont été décidées durant l'enquête. En effet, il a été convenu de ne pas réaliser de tour 3 en ne retenant pas les définitions qui n'atteignaient largement pas le critère de consensus. Cependant ces adaptations sont prévues par la méthodologie de l'enquête Delphi, dans notre travail et également dans des publications de référence. Ces adaptations ont été validées par les participants lors de la réunion de consensus du tour 2, votées par 55 experts.

5 CONCLUSION

Ce travail a permis de mettre en œuvre l'enquête Delphi, dernière étape du projet de recherche aboutissant à la validation d'une liste consensuelle de 100 définitions explicites de PPI-Atb chez la personne âgée hospitalisée. Cette liste apporte des messages clés pour les prescripteurs et pourra être utilisée pour la détection automatisée de situations potentiellement inappropriées, grâce à des outils informatiques spécifiques. Cette liste représente un nouvel outil pour le bon usage des antibiotiques et la réduction des prescriptions inappropriées d'antibiotiques.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Singer RS, Finch R, Wegener HC, Bywater R, Walters J, Lipsitch M. Antibiotic resistance—the interplay between antibiotic use in animals and human beings. *Lancet Infect Dis*. 1 janv 2003;3(1):47-51.
2. Résistance aux antibiotiques. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
3. Résistance aux antibiotiques. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
4. Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques - Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. 2015;150.
5. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Government of the United Kingdom; 2016 mai. Disponible sur: <https://apo.org.au/node/63983>
6. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Haute Autorité de Santé; 2008.
7. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. mars 2015;44(2):213-8.
8. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. avr 2019;67(4):674-94.
9. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(12):1525-33.
10. Brook RH. Quality — Can We Measure It? *N Engl J Med*. 20 janv 1977;296(3):170-2.
11. 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 Lond Engl*. 14 juill 2007;370(9582):173-84.
12. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 7 juin 2007;63(8):725-31.
13. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. sept 1991;151(9):1825-32.
14. Earl TR, Katapodis ND, Schneiderman SR, Shoemaker-Hunt SJ. Using Deprescribing Practices and the Screening Tool of Older Persons' Potentially

Inappropriate Prescriptions Criteria to Reduce Harm and Preventable Adverse Drug Events in Older Adults. *J Patient Saf.* sept 2020;16(3S Suppl 1):S23-35.

15. Palacios-Ceña D, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, Serrano-Urrea R, Fernández-de-las-Peñas C, Carrasco-Garrido P. Time trends in antibiotic consumption in the elderly: Ten-year follow-up of the Spanish National Health Survey and the European Health Interview Survey for Spain (2003–2014). Bueno V, éditeur. *PLOS ONE.* 29 nov 2017;12(11):e0185869.

16. Dylis A, Boureau AS, Coutant A, Batard E, Javaudin F, Berrut G, et al. Antibiotics prescription and guidelines adherence in elderly: impact of the comorbidities. *BMC Geriatr* 29 oct 2019 ;19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819552/>

17. Les établissements de santé - édition 2021 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/panoramas-de-la-drees/les-etablissements-de-sante-edition-2021>

18. Baclet N, Ficheur G, Alfandari S, Ferret L, Senneville E, Chazard E, et al. Explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in older patients: a compilation derived from a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 1 nov 2017;50(5):640-8.

19. 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.

20. Dalkey NC. The Delphi Method: An Experimental Study of Group Opinion. RAND Corporation; 1969 janv. Disponible sur: https://www.rand.org/pubs/research_memoranda/RM5888.html

21. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol.* 1 avr 2014;67(4):401-9.

22. Slade SC, Dionne CE, Underwood M, Buchbinder R. Standardised method for reporting exercise programmes: protocol for a modified Delphi study. *BMJ Open.* 30 déc 2014;4(12):e006682.

23. Boukdedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 9 juin 2011 ;6(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3111406/>

24. Sinha IP, Smyth RL, Williamson PR. Using the Delphi Technique to Determine Which Outcomes to Measure in Clinical Trials: Recommendations for the Future Based on a Systematic Review of Existing Studies. *PLoS Med.* janv 2011 ;8(1). Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC3026691/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC3026691/)

25. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology*. Vol. 22. New York; 1932. 55 p. Disponible sur: <https://www.scribd.com/document/274260819/1932-Likert-A-Technique-for-the-Measurement-of-Attitudes-pdf>
26. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-1524486,6770817,3475202,1801382&c=indicator&i=consoatb_es.ttatb&s=2020&t=a01&view=map1
27. 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.
28. 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.
29. World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine. World Health Organization; 2019. 45 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312266>
30. Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now*. mars 2021;51(2):114-39.
31. Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, Castan B, Cohen R, Diamantis S, et al. Proposal for shorter antibiotic therapies. *Med Mal Infect*. mars 2017;47(2):92-141.
32. Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2018;38(6):674-87.
33. Saliba W, Fediai A, Edelstein H, Markel A, Raz R. Trends in the burden of infectious disease hospitalizations among the elderly in the last decade. *Eur J Intern Med*. sept 2013;24(6):536-40.

7 ANNEXES

Annexe 1. Support de présentation du projet de recherche préparé pour les entretiens individuels avec les référents régionaux.

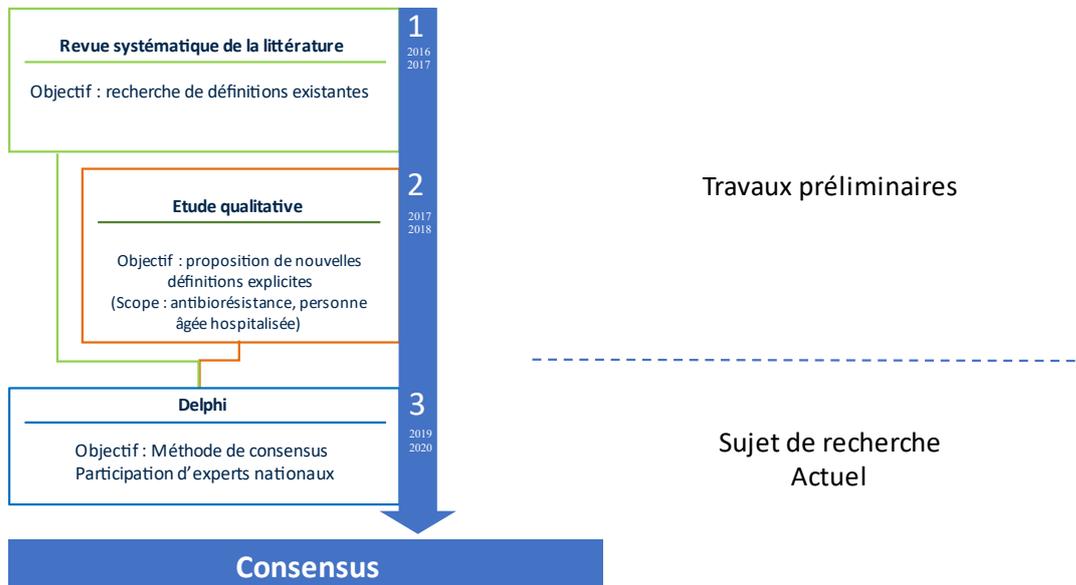


Définitions explicites
de prescriptions potentiellement inappropriées
d'antibiotiques
chez la personne âgée hospitalisée

Développement d'un consensus d'experts

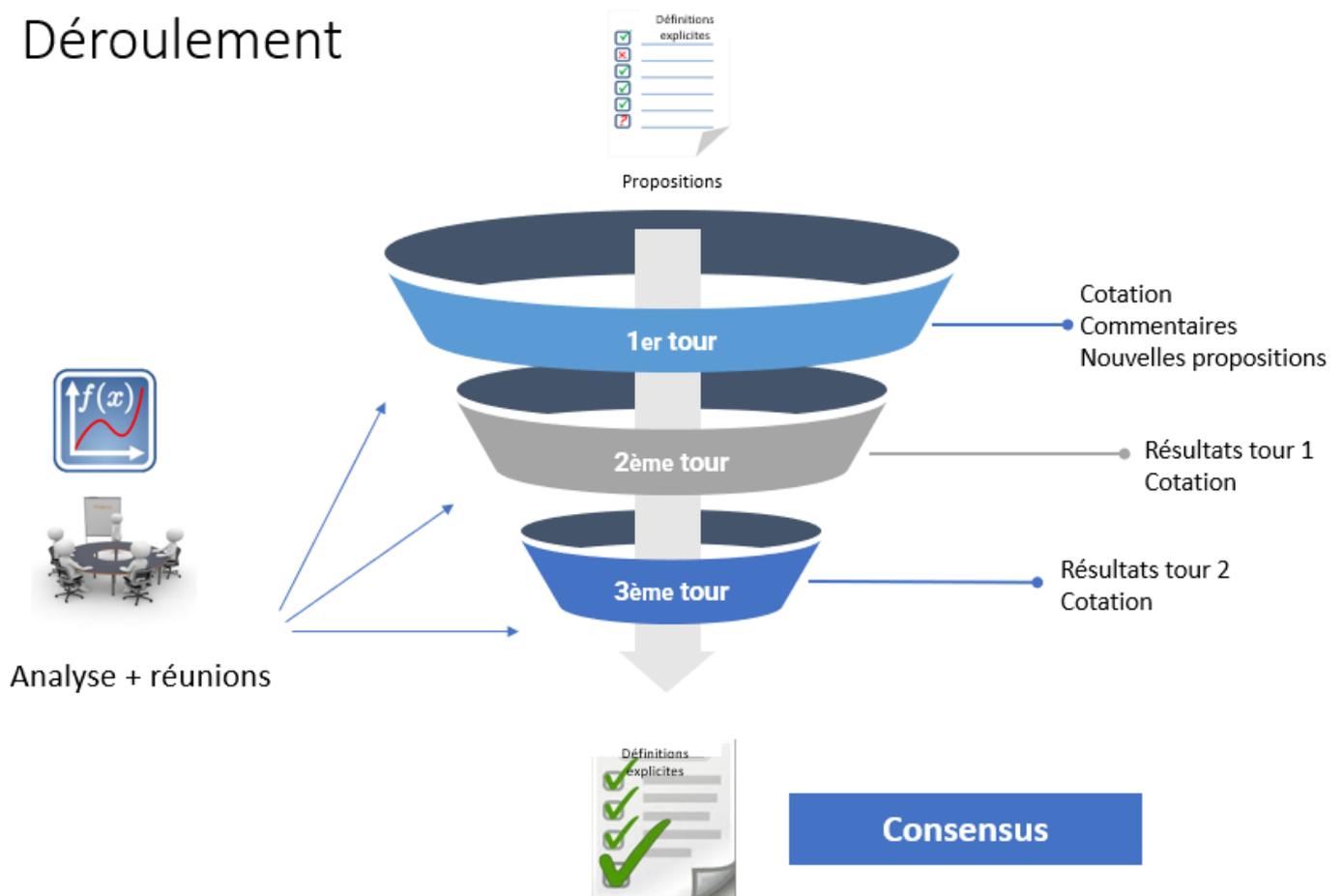


Objectif de l'enquête Delphi



(fichier disponible sur demande du jury)

Déroulement



Annexe 2. Synopsis de l'étude.



ULR 2694

Bon usAG_Explicite



Objectif

L'objectif principal de l'étude est de **développer une liste consensuelle de définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques, chez la personne âgée hospitalisée.**

La finalité est une détection automatisée en milieu hospitalier, avec des outils informatiques spécifiques, afin d'aider les équipes d'infectiologie à adapter leurs interventions ou de participer à l'évaluation des pratiques et la formation des prescripteurs.

Votre avis nous intéresse

Vous êtes médecin, Infectiologue ou Gériatre investi au quotidien dans la prise en charge des infections ; membre de commissions hospitalières pour le bon usage des antibiotiques ; responsable du système de santé en France ?

Votre avis sur le juste usage des antibiotiques et particulièrement sur les principales situations inappropriées évitables nous semble essentiel.

Implicite versus explicite

*Une évaluation **implicite** est basée sur un jugement expert de la qualité des soins au regard des conditions du patient*

*Les critères **explicites** sont basés sur règles de prescription définies a priori (Par exemple, les critères de Beers définissent explicitement que l'hydroxyzine est inappropriée chez les patients ≥75 ans)*

Contexte

L'optimisation des prescriptions d'antibiotiques est un enjeu majeur face au développement des résistances bactériennes. Le caractère approprié des prescriptions d'antibiotiques repose habituellement sur un jugement expert des besoins du patient au regard de son contexte et des recommandations de bonnes pratiques.

Notre travail propose une approche complémentaire empruntée aux travaux déjà menés en gériatrie, qui repose sur des règles explicites de prescriptions potentiellement inappropriées de médicaments, comme par exemple prescrire de l'hydroxyzine chez les plus de 65 ans (critères de Beers). Plusieurs référentiels sont disponibles pour la prescription médicamenteuse générale en gériatrie mais aucun n'est spécifiquement adapté aux antibiotiques.

Pour cette approche réalisable avec les antibiotiques, le développement d'un consensus sur de telles définitions explicites est donc nécessaire.

Méthode Delphi

Méthode de consensus basée sur le recueil de l'opinion d'un panel d'experts
Classiquement utilisée pour la création de listes de critères explicites de prescriptions potentiellement inappropriées de médicaments

Principes

- Interaction indirecte entre participants
- anonymat
- cotations répétées avec retour d'informations



Déroulement de l'étude ?

Invitation

Notre équipe de recherche vous invite à participer à l'étude en répondant à un questionnaire en ligne.

Présentation de l'étude

L'ensemble des concepts du projet de recherche et des informations nécessaires pour votre participation vous est présenté avec :

- Une courte vidéo de présentation
- Ce synopsis
- La mise à disposition des travaux préliminaires déjà publiés

Participation

Chaque participant recevra un lien personnel vers la page internet sécurisée de l'enquête, qui présentera les détails de l'étude et le questionnaire. Après recueil du consentement, les caractéristiques permettant de décrire l'échantillon des participants seront recueillies. **Pour le bon déroulement de l'étude, il est indispensable que chaque participant réponde à l'ensemble des 3 tours de l'enquête.**

- Lors de chaque « tour », chaque participant devra coter chaque définition explicite proposée, selon l'importance qu'il lui accorde pour son utilisation dans un programme de bon usage des antibiotiques chez la personne âgée hospitalisée.
- Il est possible d'apporter un commentaire pour chacune des définitions explicites et également de proposer de nouvelles définitions explicites.
- A la fin de chaque tour, une réunion de consensus sera organisée sous la forme de conférence téléphonique de 1 à 2h, avec les acteurs disponibles. Le consensus sur les définitions explicites à retenir se fera par la validation statistique et également par la validation en réunion de consensus. Une réunion finale, à l'issue des trois tours, est prévue avec le plus grand nombre de participants.

Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse, c'est votre avis sur la liste de définitions qui nous intéresse.

Vos avantages

Pour vous remercier de votre temps consacré à cette étude, vous serez:

- Informés en priorité sur les résultats
- Cités dans les remerciements de l'article scientifique correspondant à l'enquête

Merci

Nous serions très heureux de pouvoir bénéficier de votre contribution dans le développement des définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques.

Soutien du GInGer

Nous remercions les membres du GInGer (Groupe infectio-gériatrie entre la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et la Société Française de Gériatrie et Gérontologie), qui soutiennent ce travail.



CERIM - ULR 2694
Faculté de Médecine - Pôle Recherche
1, place de Verdun - 59045 - Lille cedex
Tél : +33 (0)3 20 62 69 69 - Fax : +33 (0)3 20 62 68 81

Contact :
Tél : +33 (0)3 20 62 69 69
Email : baclet.nicolas@ghicl.net



Annexe 3. Page d'introduction de la plateforme SmartSurveyTM, avant le tour 1.



Bon usAG_Explicite



Enquête Delphi (Tour 1) - Définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques chez la personne âgée hospitalisée

0%

Présentation

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette enquête Delphi. Vous trouverez ci-dessous les informations concernant notre projet de recherche :

- Voir la vidéo ci-dessous (court résumé du principe de l'enquête Delphi)
- Voir le synopsis
- Voir la page du projet



Objectif

L'objectif principal de l'étude est de **développer une liste consensuelle de définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques, chez la personne âgée hospitalisée.**

La finalité est une détection automatisée en milieu hospitalier, avec des outils informatiques spécifiques, afin d'aider les équipes d'infectiologie à adapter leurs interventions ou de participer à l'évaluation des pratiques et la formation des prescripteurs.

Votre avis nous intéresse

Vous êtes médecin, Infectiologue ou Gériatre investi au quotidien dans la prise en charge des infections ; membre de commissions hospitalières pour le bon usage des antibiotiques ; responsable du système de santé en France ?

Votre avis sur le juste usage des antibiotiques et particulièrement sur les principales situations inappropriées évitables nous semble essentiel.

Que devez-vous faire ?

Pour chaque définition, cotez sur une échelle de 1 à 9 votre degré d'accord avec la proposition. Lors de ce premier tour, vous pouvez apporter des commentaires et proposer de nouvelles définitions explicites.

Annexe 4. Exemple de présentation d'une définition explicite pour cotation et commentaire lors du tour 1.

Pathogènes : *Helicobacter pylori*

Il est potentiellement inapproprié de prescrire l'association Amoxicilline/acide clavulanique et tétracycline pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* *

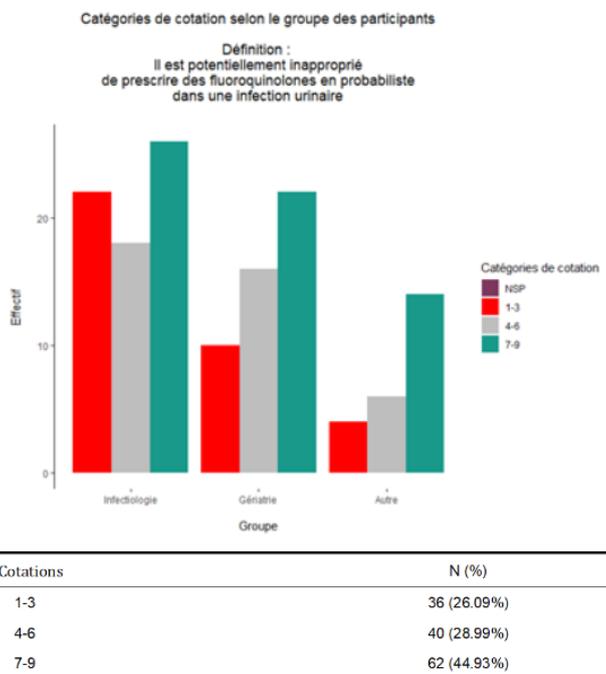
- NSP
- 1 (pas du tout d'accord)
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9 (tout à fait d'accord)

Commentaires :

Avez-vous d'autres définitions à proposer dans cette catégorie ?

Annexe 5. Exemple de présentation d'une définition explicite pour cotation lors du tour 2, avec présentation des résultats du tour 1.

Il est potentiellement inapproprié de prescrire des fluoroquinolones en probabiliste dans une infection urinaire



- NSP
- 1 (pas du tout d'accord)
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9 (tout à fait d'accord)

Sauvegarder et continuer plus tard

Page précédente

Page suivante

Annexe 6. Distribution du nombre de définitions explicites discutées lors de la réunion de consensus du tour 1, par catégories de questions posées par l'équipe de recherche.

Éléments présentés à la réunion par l'équipe de recherche			Résultats de la réunion de consensus	
Classification tour 1	Question pour la réunion de consensus	Nbre formulations présentées à la réunion	Nbre formulations validées après modification	Nbre formulations validées sans modification
Définitions retenues	Reformulation pour levée d'ambiguïté	4		4
	Question spécifique	6	2	4
Définitions indéterminées	Reformulation pour levée d'ambiguïté	1	1	
	Retrait	2	1	1
	Question spécifique	3	2	1
TOTAL parmi définitions tour1		16	6	10
Nouvelles propositions	Validation pour ajout tour 2	21		21

Annexe 7. Exemples de modifications apportées à l'issue du vote de la réunion de consensus du tour 1 (A gauche la définition telle que proposée initialement, à droite après modification votée).

Définitions indéterminées	Levée d'ambiguïté	Q98. réduire la dose recommandée des aminosides en cas d'insuffisance rénale (ex: Gentamicine 8mg/kg ou Amikacine 15 mg/kg)	Q98. réduire la dose recommandée des aminosides en cas d'insuffisance rénale
Question spécifique		Q27. prescrire des antibiotiques pour une bronchite (hors exacerbation de BPCO)	Q27. prescrire des antibiotiques pour une bronchite aigue

AUTEUR(E) : Nom : HIERNARD

Prénom : Vincent

Date de soutenance : 5/10/2022

Titre de la thèse : Définitions explicites de prescriptions potentiellement inappropriées d'antibiotiques chez la personne âgée hospitalisée : développement d'un consensus d'experts par méthode Delphi

Thèse - Médecine - Lille « 2022 »

Cadre de classement : *Gériatrie, Infectiologie*

DES : *Gériatrie*

Mots-clés : bon usage des antibiotiques, approche explicite, personne âgée, consensus

Résumé :

Contexte : Les critères explicites de prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) ont montré leur intérêt dans le domaine de la gériatrie. Cette approche pourrait être utile au bon usage des antibiotiques, cependant aucune liste validée n'est dédiée à ces médicaments. Dans le cadre d'un projet de recherche visant à développer une liste consensuelle de définitions explicites de d'antibiotiques (PPI-Atb) chez la personne âgée hospitalisée, l'objectif de ce travail était de mettre en œuvre l'enquête Delphi permettant la validation de cette liste.

Méthode : Nous avons mis en œuvre l'enquête Delphi avec des experts Français du bon usage des antibiotiques (infectiologues, gériatres, pharmaciens, etc.). Lors des différents tours de l'enquête, les participants ont donné leur avis sur chacune des 103 définitions proposées. Celles recueillant un avis favorable pour plus de 75% des participants étaient retenues. Les résultats ont été discutés lors de réunions de consensus après chaque tour.

Résultats : Nous avons recruté 128 experts (taux de participation de 82,6%), avec 59 (46%) infectiologues, 45 (35%) gériatres, 24 (19%) autres spécialistes. Les réunions de consensus ont réuni respectivement 44 et 55 participants après chacun des deux tours. Après le tour 1, 65 définitions ont été retenues et 21 nouvelles ont été proposées. Au tour 2, 35 définitions ont été retenues.

Conclusion : Ce travail permet d'obtenir pour la première fois une liste de 100 définitions explicites de PPI-Atb chez la personne âgée hospitalisée, qui apporte des messages aux prescripteurs et participe à l'amélioration de l'usage des antibiotiques chez les personnes âgées.

Composition du Jury :

Président : Pr PUISIEUX François

Assesseurs :

Pr BOULANGER Eric

Pr Jean-Baptiste BEUSCART

Directeur de thèse : Dr Nicolas BACLET

