



HAL
open science

Acceptabilité des anticoagulants oraux chez les personnes de plus de 65 ans à Paris

Inès Perquy

► **To cite this version:**

Inès Perquy. Acceptabilité des anticoagulants oraux chez les personnes de plus de 65 ans à Paris. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03423539

HAL Id: dumas-03423539

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03423539v1>

Submitted on 10 Nov 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 271

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Acceptabilité des anticoagulants oraux
chez les personnes de plus de 65 ans à Paris

Présentée et soutenue publiquement
le 4 novembre 2019

Par

Inès PERQUY

Née le 24 septembre 1987 à Grande-Synthe (59)

Dirigée par M. Le Docteur Matthieu Piccoli, PH

Jury :

M. Le Professeur Olivier Hanon, PU-PH Président

Mme Le Professeur Anne-Sophie Rigaud, PU-PH

Mme Le Docteur Stéphanie Sidorkiewicz, MCU

Composition du jury

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Matthieu Piccoli,
Gériatre au sein de l'hôpital Broca (Paris),
Praticien Hospitalier.

Président de thèse :

Monsieur le Professeur Olivier Hanon,
Chef de service de Gériatrie 1 de l'Hôpital Broca (Paris),
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Université Paris Descartes).

Rapporteurs :

Madame la Professeure Anne-Sophie Rigaud,
Chef de service de Gériatrie 2 de l'Hôpital Broca (Paris),
Professeure des Universités – Praticien Hospitalier (Université Paris Descartes).

Madame La Docteure Stéphanie Sidorkiewicz,
Médecin généraliste, Paris 14^{ème},
Maître de Conférences Universitaire au département de médecine générale de l'Université
Paris Descartes.

Remerciements

Une thèse est un exercice rigoureux mais je profite de cette page pour remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidées, soutenues ou supportées durant l'élaboration de ce travail qui est loin d'être un travail solitaire. Je vais donc prendre le temps d'exprimer ma gratitude aux personnes qui ont cru en moi et qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à l'aboutissement de cette tâche.

J'ai une pensée particulière pour mon directeur de thèse Matthieu Piccoli, avec qui j'ai choisi de travailler pour ses qualités humaines, d'écoute, d'empathie et de compréhension. Tu incarnes l'humanisme de la médecine, le respect de la personne, tout en transmettant ton amour de la clinique. Tu m'as guidé tout au long de ma thèse, tu m'as fait confiance et m'a fait progresser. Je ne te remercierai jamais assez pour ce précieux encadrement et ta bienveillance à mon égard. J'ai un profond respect pour toi, et j'espère que ton « padawan » a été à la hauteur.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien des professeurs de l'hôpital Broca qui nous ont permis de travailler dans une ambiance professionnelle, bienveillante, coopérante. Merci au Professeur Hanon qui me fait l'honneur de présider ma thèse et au Professeur Rigaud pour avoir jugé ce travail en tant que rapporteur. Je leur en suis sincèrement reconnaissante.

Je suis fière d'avoir dans mon jury, la Docteure Stéphanie Sidorkiewicz, qui m'accompagne depuis deux ans et qui fait de moi un meilleur médecin, tant sur le plan scientifique qu'humain. Ce docteur exemplaire est aussi une remarquable chercheuse et amie. Tous nos échanges sont riches d'enseignements et de réflexions, raison pour laquelle j'espère que notre collaboration se prolongera... Merci pour tout.

Mes remerciements vont également aux personnes rencontrées ces derniers mois, et qui ont largement contribué à l'aboutissement de ce travail :

- Au groupe de travail « Rencontre de la Gériatrie et de la Galénique » (R2G) et à l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS), pour leur motivation et leur implication. Je remercie tout particulièrement, Vincent Boudy, Chef de pôle de l'Établissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris et Responsable du Département R&D Pharmaceutique (AGEPS) et Fabrice Ruiz, Président Directeur Général de ClinSearch, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour. J'adresse toute mon affection à Emilie Belissa qui a fait un travail remarquable, et je la félicite de nouveau pour son trophée « interne innovant » en 2017 (14ème édition

APinnov). Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans l'aide de Thibault Vallet, que je félicite pour son prix de thèse « sciences du médicament de l'académie nationale de pharmacie » de 2018, qui a toujours été disponible pour répondre à mes nombreux mails. Je lui en suis vraiment reconnaissante. Merci pour tout.

- Merci aux infirmières de l'hôpital Broca pour m'avoir accordé du temps, des sourires et de l'attention.
- Je remercie chaleureusement Madame Murielle Pasquier, secrétaire du Professeur Hanon.
- Une pensée est dirigée au Docteur François-Xavier Chedhomme pour mes demandes infinies de remise à jour de la liste des patients.

La thèse est le fruit d'un travail long et difficile. Il est donc important d'avoir un entourage solide, compréhensif, aimant... Je vais donc remercier ceux qui me sont chers.

À mes amis pour les très bons moments passés, qui m'ont permis de supporter les plus difficiles. Toutes ces années m'auraient paru bien longues sans vous ! Ne vous inquiétez pas, je resterai correcte dans mes propos pour ne pas compromettre le sérieux de cette thèse :

- À mes co-internes : j'ai rencontré des personnes formidables qui ont transformées cet internat parisien en trois années formidables. Merci à Sarah, Noémie, Isabel.
- À mes collègues de travail avec qui j'apprends la médecine au quotidien, qui me soutiennent, me réconfortent, m'encouragent. Elles m'apprennent énormément chaque jour sur ce métier aux multiples facettes. Merci à Annie, Sophie et Stéphanie : trois doctresses que j'admire et trois personnes en or.
- À mon meilleur ami, Sacha Mesnard, première personne rencontrée sur les bancs de la fac de médecine, 10 ans déjà, de fous rires, de cafète, de belotte, de souvenirs inoubliables durant ces longues études et longues révisions... Que de chemin parcouru !
- À Barbara Trailin, un sacré bout de femme. Reste entière comme tu es !
- À mes amis en dehors de médecine, car vous restez nombreux, merci de m'ôter à ce monde un peu sectaire du corps médical. Merci à la sportive (Pénélope), à mes amies d'école, devenues de formidables mamans (Amandine et Emilie) et à Amélie auprès de moi après toutes ces années.

À mes proches :

- À ma belle-famille, pour leur bienveillance.
- À ma famille. À mon grand-père. À mes parents. À mon frère.
- À mon amour, sans qui rien n'aurait pu être possible. Merci pour le bonheur que tu m'apportes quotidiennement. Tu as toujours veillé sur moi, tu es un homme formidable, je t'aime.

Table des matières

Remerciements.....	3
---------------------------	----------

Abréviations	7
---------------------------	----------

Introduction	8
---------------------------	----------

1 Médicaments et Population de plus de 65 ans	8
--	----------

2 Obstacles (identifiés ou potentiels) à l'observance du sujet âgé	9
---	----------

3 Rôle du médecin généraliste.....	14
---	-----------

4 Anticoagulants chez le sujet âgé	15
---	-----------

5 Hypothèses et questions de recherche.....	16
--	-----------

6 Objectifs de l'étude	17
-------------------------------------	-----------

Matériels et Méthodes	18
------------------------------------	-----------

1 Contexte de l'étude et objectifs	18
---	-----------

2 Étude observationnelle.....	19
--------------------------------------	-----------

3 Population étudiée.....	19
----------------------------------	-----------

4 Recueil de données.....	20
----------------------------------	-----------

5 Analyses statistiques	22
--------------------------------------	-----------

<u>Résultats</u>	<u>26</u>
1 Résultats descriptifs	26
2 Résultats analytiques.....	33
2.1 Objectif principal : acceptabilité des anticoagulants oraux	33
2.2 Objectifs secondaires	37
2.2.1 Variables cliniques n'affectant pas l'acceptabilité des anticoagulants oraux.....	37
2.2.2 Variables cliniques qui modifient l'acceptabilité des anticoagulants oraux	39
2.2.3 Comparaison des profils d'acceptabilité en fonction des différents traitements observés : AOD versus AVK	51
<u>Discussion.....</u>	<u>52</u>
1 Rappel des principaux résultats de notre étude	52
2 Faiblesses et Forces de notre étude	53
3 Validité externe.....	59
4 Généralisation des résultats : difficultés de recrutement de patients en cabinets de ville	64
5 Perspectives et hypothèses supplémentaires	65
<u>Conclusion</u>	<u>67</u>
<u>Bibliographie</u>	<u>68</u>
<u>Tableaux et Cartes</u>	<u>76</u>
<u>Annexes.....</u>	<u>78</u>
<u>Publications.....</u>	<u>87</u>

Abréviations

ACM : Analyse des Correspondances Multiples
ADL : Activities of Daily Living
AEM : Agence Européenne des Médicaments
AGEPS : Agence Générale des Équipements et Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
AVK : AntiVitamine K
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPP : Comité de Protection des Personnes
DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque
ENEIS : Enquête Nationale des Effets Indésirables liés aux Soins
EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
FA : Fibrillation Atriale
FDRCV : Facteurs de Risque Cardio-Vasculaire
GIR : Groupe Iso Ressource
HAS : Haute Autorité de Santé
HDJ : Hôpital De Jour
HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoire
IADL : Instrumental Activities of Daily Living
IDE : Infirmière Diplômée d'État
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
R2G : groupe de travail « Rencontre de la Gériatrie et de la Galénique »
SFGG : Société Française de Gériatrie et de Gérontologie
SLD : Soins de Longue Durée
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
UE : Union Européenne

Introduction

1 Médicaments et Population de plus de 65 ans

1.1 Démographie vieillissante

Selon Eurostat (1), la proportion de personnes âgées dans l'Union Européenne (UE), c'est-à-dire les personnes âgées de 65 ans et plus, est attendue de passer de 19,5% en 2017 à 29,1% en 2080. En France, une personne sur trois aura plus de 60 ans en 2050 (2).

« Ainsi, il est essentiel que les besoins spéciaux des personnes âgées soient pris en compte lors du développement, l'approbation et l'utilisation des médicaments (Agence Européenne des Médicaments (AEM) (3))».

1.2 Cadre de réflexion européenne sur le médicament pour la personne âgée

L'AEM est une « agence européenne indépendante, ouverte et transparente, qui évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'UE. Les entreprises lui soumettent leur demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui est délivrée par la Commission Européenne. Si elles obtiennent cette autorisation, elles peuvent commercialiser le médicament concerné dans l'ensemble de l'UE. L'agence remplit sa mission en :

- Facilitant la mise au point de médicaments et l'accès à ceux-ci ;
- Évaluant les demandes d'autorisation de mise sur le marché ;
- Contrôlant la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie ;
- Fournissant des informations aux patients et aux professionnels de la santé ;
- Publie des informations claires et impartiales sur les médicaments et leurs utilisations autorisées » (4).

Pour l'AEM, deux populations méritent une attention particulière en matière de sécurité du médicament : l'enfant et la personne âgée, qui n'ont pas les mêmes besoins ni les mêmes attentes que les « adultes ». L'AEM a ainsi engagé une réflexion sur la qualité des médicaments à visée gériatrique (3,5,6). Si on se focalise plus sur le goût en pédiatrie, il faut tenir compte de beaucoup de paramètres chez le sujet âgé tels que l'altération des fonctions sensorielles, motrices voire cognitives, la polymédication, et la présence ou non d'un aidant (7,8). Il faut donc à la fois fabriquer des médicaments adaptés à cette population particulière et évaluer la pertinence des traitements sur le marché et de ce fait prescrits aux plus de 65

ans (9). L'AEM recommande en outre de tenir compte de la fiabilité de la déglutition du médicament (10) et de la fragilité (11).

L'Agence Européenne des Médicaments définit l'acceptabilité des traitements comme « la capacité et la volonté du patient et des personnels soignants à utiliser et administrer le médicament prescrit » (12). Contrairement au cas pédiatrique (13,14), il n'y a pas à ce jour d'obligation légale de développer une galénique spécifique pour les médicaments à destination de la personne âgée.

L'AEM a donc pour volonté de mettre sur le marché européen des médicaments dont la galénique serait adaptée aux besoins spécifiques de la personne de plus de 65 ans et d'évaluer l'acceptabilité des médicaments actuellement présents dans cette population.

1.3 Lien entre observance et acceptabilité

L'acceptabilité d'un médicament dépend « des caractéristiques du patient et de la spécialité médicamenteuse. Les caractéristiques du patient sont notamment : le sexe, l'âge, le terrain physiopathologique et le contexte socio-culturel. Les caractéristiques de la spécialité sont la palatabilité¹, l'apparence, la complexité des modifications à apporter avant son administration, la dose requise, la durée du traitement et la fréquence d'administration, le système d'administration et enfin le conditionnement primaire et secondaire² » (12).

Or, en pédiatrie, l'acceptabilité a été identifiée comme un des facteurs pouvant modifier l'observance des médicaments (15).

2 Obstacles (identifiés ou potentiels) à l'observance du sujet âgé

Beaucoup d'obstacles à la prise du médicament chez les patients âgés ont été répertoriés dans la littérature, sachant que l'âge en tant que tel, ne serait pas un facteur de mauvaise observance (16,17).

2.1 Dysphagie / troubles de déglutition

Les troubles de la déglutition sont retrouvés dans 2 à 16% dans la population générale et à 40% chez les patients hospitalisés (18). Certains auteurs avancent une prévalence de 70% et 90% des personnes âgées qui pourraient avoir un dysfonctionnement de la déglutition (19), dont la majorité n'aurait pas été identifiée par leur médecin généraliste (20).

Liu et al, en 2016, ont montré que les patients ayant des problèmes de déglutition étaient moins susceptibles d'avaler des comprimés et des capsules de grandes tailles³ par rapport

¹ Palatabilité : caractéristique de la texture des aliments agréables au palais ; elle intervient dans le plaisir alimentaire.

² Conditionnement : emballage externe, dispositifs de préparation ou d'administration.

³ Comprimés de plus de 11mm et capsules de taille 00.

aux patients sans cette comorbidité. Les comprimés dispersibles / effervescents ont été considérés comme les plus acceptables, suivis des mini-comprimés⁴ (21). Le développement de ces galéniques favoriserait la prise du traitement et par conséquent, favoriserait potentiellement l'adhésion au traitement médicamenteux (22).

Par ailleurs, bien que non validé chez le sujet âgé lors de trouble de déglutition, le broyage des médicaments est une pratique courante (23). Cette méthode expose à la fois à des risques iatrogènes mais aussi professionnels (24–26). Une galénique adaptée à ces patients permettrait d'éviter ces étapes supplémentaires potentiellement à risque, voire d'améliorer les conditions de travail des professionnels de santé.

2.2 Polypathologie

Le vieillissement s'accompagne d'une plus grande fréquence de pathologies. D'après un rapport de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), une personne de 75 ans ou plus ayant au moins 1 maladie nécessitant un traitement, a en moyenne 2,6 pathologies en 2011 (2,1 pour les 65-74ans). Si l'on rapporte le nombre moyen de pathologies par rapport à la population totale de la classe d'âge, on retrouve une augmentation bien plus marquée : 2,4 pour les plus de 75 ans, 1,6 pour les 65-74 ans, car la prévalence globale des pathologies augmente parallèlement (27).

D'autres freins à la prise médicamenteuse peuvent être retrouvés : les altérations sensorielles, motrices et cognitives, car ils peuvent provoquer une limitation fonctionnelle importante.

⁴ Comprimés dont le diamètre est compris entre 1 et 3 mm.

Le pourcentage de la population ayant au moins une limitation fonctionnelle importante, peu importe son origine, augmente avec l'âge (Tableau 1 ci-dessous).

Âge	Sexe	Au moins une limitation fonctionnelle importante (en %)			
		Sensorielle	Motrice	Intellectuelle ou psychique	Tout type
60-69	Hommes	8,3	9,7	3,9	16,9
	Femmes	6,8	12,9	3,9	18,0
70-79	Hommes	15,6	19,1	7,7	29,6
	Femmes	12,7	25,4	8,1	32,3
80-89	Hommes	27,9	35,9	17,3	49,1
	Femmes	26,0	45,1	19,1	55,6
90 et plus	Hommes	49,4	57,6	36,6	70,9
	Femmes	54,2	67,7	41,2	79,5

Tableau 1 : Présence d'au moins une limitation fonctionnelle importante selon l'âge et le type de limitation, INSEE, enquête vie quotidienne et santé (France, 2007)

2.3 Polymédication et impact sur la iatrogénie

Une des conséquences possibles de la polyopathie est la polymédication. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la polymédication est définie par « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou administration d'un nombre excessif de médicaments » (28).

En 2001, les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient 16% de la population française, mais 39% de la consommation de médicaments en ville (29,30). En effet, plus de 10% des personnes âgées de 75 ans ou plus en France prennent quotidiennement entre 8 à 10 médicaments.

Or la iatrogénie médicamenteuse a un coût médico-économique très élevé chez le sujet âgé : plus de 10% des hospitalisations chez les sujets âgés de plus de 70 ans et près de 20% chez les octogénaires (30).

L'incidence des accidents iatrogènes survenant chez des sujets âgés vivant à domicile a été estimée à 50 pour 1000 personnes année, dont 27,6% ont été considérés comme évitables et ont été imputés à un défaut d'observance dans 21,1% des cas (31).

2.4 Impact de l'isolement sur la prise médicamenteuse

Selon l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (Insee), en 2015, 17,9% des hommes et 35% des femmes, âgés de 65 ans à 79 ans vivaient seul à leur domicile. Le chiffre augmente pour les personnes âgées de 80 ans et plus : 26,4% des hommes et 61,8% des femmes (32).

En pratique, la prise d'un médicament débute par la reconnaissance du médicament, l'ouverture de la boîte, puis souvent d'un blister et d'en prélever/prendre la posologie prescrite. Or, il peut être difficile pour une personne âgée de reconnaître le médicament du fait d'un trouble de la vision, d'un trouble cognitif ; d'ouvrir la boîte du traitement du fait d'un manque de force motrice, de coordination ...

Dans ces situations, l'absence d'aidant ou l'isolement représentent des freins compréhensibles aux étapes successives aboutissant à la prise totale du médicament.

Ce genre de situation a conduit l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) à demander à ce que la fluindione change de couleur. En avril 2015, le comprimé est passé du blanc au rose afin d'éviter les confusions avec d'autres médicaments, mais il est toujours nécessaire de le découper en quart, demi ou $\frac{3}{4}$ en fonction de la dose prescrite. Il est donc difficile pour un sujet âgé à prendre quotidiennement son traitement de manière indépendante (33–35).

Or, le risque de dépendance majeure avec l'âge et le recours à l'aide est très lié au degré de dépendance : la part des personnes aidées même pour les moins dépendantes (GIR 5 et 6) passe ainsi de 10% pour les 60 à 64 ans à 84% pour les 90 ans ou plus (36).

Parmi les aidants, les proches sont des figures importantes dans l'aide apportée aux personnes âgées au domicile. Parmi les personnes âgées de 60 ans ou plus vivant à domicile, huit sur dix sont aidées par leur entourage et six sur dix le sont pour des tâches de la vie quotidienne. Seulement la moitié de ces personnes a recours à une aide professionnelle que ce soit pour les soins ou les tâches ménagères (36).

La Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) faisait observer que parmi l'ensemble de la population française des plus 60 ans (et jusqu'à 110 ans), 8% percevaient l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (37). Quarante-deux pourcents de la population sont donc considérés comme autonomes ou quasi-autonomes, même si des individus peuvent être affectés par diverses maladies ou ne pas percevoir une aide dont ils pourraient avoir besoin. Par ailleurs, les personnes âgées dépendantes vivent à plus de 60% à domicile contre 40% en institution (37).

Ainsi, il est important de considérer les aidants pour la prise du traitement d'une personne âgée de plus de 65 ans vivant au domicile et/ou d'adapter les médicaments aux besoins spécifiques de la personne âgée.

2.5 Fragilité

La fragilité n'est pas synonyme de vieillissement, de comorbidités ou d'incapacités. C'est la deuxième cause de perte d'autonomie du sujet âgé (38).

La Société Française de Gériatrie et de Gérontologie (SFGG) a adopté en 2011 la définition suivante de la fragilité :

« La fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'événements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité peut réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible » (Rolland 2011 (39)).

La Haute Autorité de Santé (HAS) utilise les critères modifiés de Fried (40), considérant la fragilité « comme un syndrome clinique défini par la présence de trois ou plus des symptômes suivants :

- Perte de poids involontaire (4 ou 5 kg en un an).
- Sensation subjective d'épuisement rapporté par la personne elle-même.
- Diminution de la force musculaire.
- Vitesse de marche lente (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres).
- Activité physique réduite (grande sédentarité) ».

Si le patient ne présente aucun de ces critères, il est considéré comme « robuste ». La présence d'un ou deux des symptômes définit l'état pré-fragile, alors que trois symptômes ou plus correspondent à l'état de fragilité. Or, ce phénotype de fragilité est prédictif à trois ans des événements suivants : chute, dégradation de la marche ou perte d'autonomie fonctionnelle pour les activités de la vie quotidienne, hospitalisation et décès.

Il est enfin avéré que la fragilité est associée à des difficultés d'observance. Il existe une association positive forte entre niveau de fragilité élevé et la polymédication (41) : les sujets âgés fragiles consomment en moyenne 17 boîtes de médicaments de plus par an qu'un sujet âgé robuste (42).

3 Rôle du médecin généraliste

La loi HPST (43) définit les soins de premiers recours et les missions du médecin généraliste. Parmi ses missions, « le médecin généraliste doit contribuer à l'offre de soin ambulatoire en assurant la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi du malade ainsi que l'éducation à la santé ». La fragilité étant la seconde cause de dépendance de la personne âgée et un processus réversible, l'enjeu majeur est donc bien un enjeu de prévention (38).

Selon le Professeur Forette (2014), « l'enjeu des années qui viennent est de diminuer la dépendance grâce à la prévention car toutes les maladies liées à l'âge ont des facteurs de risque modifiables et sont donc accessibles à la prévention : la prévention primaire étant pour les seniors actifs et en bonne santé ; la prévention secondaire pour les personnes encore autonomes mais fragiles et à haut risque de dépendance lorsque survient une maladie aiguë ; et la prévention tertiaire qui évite la progression de la dépendance chez les personnes atteintes de maladies invalidantes » (44).

Le médecin généraliste a donc un rôle central de prévention et de dépistage encore plus prégnant pour la personne âgée, isolée, dépendante ou à risque de l'être (45,46). « La prévention primaire repose prioritairement sur l'hygiène de vie et un travail d'éducation par la santé (activité physique, prévention des facteurs de risque cardio-vasculaires, prévention de l'ostéoporose, nutrition, dépression...). La prévention secondaire repose, en plus de la prise en charge de l'événement aigu, sur le dépistage de la fragilité (46). La prévention tertiaire tente de diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récurrences dans une population déjà atteinte de pathologie et d'en réduire les complications, invalidités ou rechutes qui lui sont liées. En d'autres termes, il s'agit d'amoindrir les effets et séquelles d'une pathologie ou de son traitement. Par ailleurs, la prévention tertiaire vise la réadaptation du malade, sous la triple dimension du médical, du social et du psychologique ». Et pour finir, « la prévention quaternaire se définit comme une action menée pour identifier un patient ou une population à risque de surmédicalisation et pour le/la protéger d'interventions médicales invasives ou abusives tout en lui proposant des procédures de soins éthiquement acceptables. La prévention quaternaire tente de se baser sur des plaintes formulées par le patient pour choisir soigneusement les investigations à établir et éviter la surmédicalisation ».

Le rôle du médecin traitant, avec une prise en charge médico-bio-psycho-sociale, est donc primordial pour prévenir, dépister et coordonner le parcours de soins du patient. Cette prise en charge holistique fait du médecin traitant le pivot de l'adaptation des traitements médicamenteux au terrain de chaque patient et ainsi l'acteur central dans le renforcement de l'observance médicamenteuse et de l'éducation thérapeutique.

De ce fait, le vécu du patient atteint d'une pathologie chronique rentre en compte lors de sa prise en charge. Ce vécu comprend certes les symptômes mais aussi la prise médicamenteuse et le ressenti autour de ce rituel souvent pluriquotidien. Or les patients ont

des difficultés à prendre tous les médicaments prescrits par leur médecin, voire ne les prennent pas du tout : Nikolaus T. a montré que 10,1% des personnes âgées sorties d'hospitalisation n'ont pas ouvert une seule fois leur pilulier une fois à domicile dans les 3 mois suivant leur sortie d'hospitalisation (47).

Les problématiques de l'observance et de l'acceptabilité des traitements sont donc des thématiques fortes de la pratique du médecin généraliste traitant.

4 Anticoagulants chez le sujet âgé

4.1 Utilisation fréquente

Le nombre de patients sous traitement anticoagulant augmente : selon l'ANSM, la population cible est de plus en plus large, souvent âgée : en France, près de 14% des personnes de plus de 65 ans ont été exposées au moins une fois à un anticoagulant, soit un peu plus de 3 millions de personnes (48). L'indication la plus fréquente est la fibrillation auriculaire, suivie de la maladie veineuse thromboembolique. Dans un autre rapport, l'ANSM indique que 80% de ces patients sous anticoagulants oraux ont un traitement à vie, ce qui explique l'existence d'un effectif permanent et évolutif de patients (49).

Ainsi, la prévalence de ce traitement augmente régulièrement par la conjonction :

- De l'augmentation des indications, renforcée par des recommandations préconisant l'usage des anticoagulants (50), y compris chez des patients âgés et/ou fragiles.
- D'une augmentation du nombre de patients à traiter en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des indications avec l'âge.

Par conséquent, l'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge : en 2013, 13,7% des personnes âgées de 65 ans et plus ont reçu au moins une fois un anticoagulant (51).

Deux classes de traitements anticoagulants existent : les Anti-Vitamines K (AVK), représentés par la fluindione et la warfarine et les Anticoagulants Oraux Directs (AOD), représentés notamment par le rivaroxaban et le dabigatran.

Selon l'ANSM, la proportion de l'utilisation des AOD ne cesse de croître, ce que l'agence met en parallèle à l'extension de l'indication des AOD à la prise en charge des fibrillations auriculaires non-valvulaires à partir de la seconde moitié de l'année 2012 (51). Néanmoins, on retrouve que les patients traités par AVK sont plus âgés que ceux traités par AOD (73,7 ans pour les AVK contre 71,3 ans pour les AOD) ; les patients de 80 ans et plus reçoivent à 41% un AVK et à 30,3% un AOD.

4.2 Risque d'effets indésirables graves

Si le taux d'observance des anticoagulants semble supérieur au taux d'observance habituel pour les autres traitements médicamenteux (d'après la HAS (16,30), entre 26 et

59%), estimé entre 71 et 88% respectivement pour les AOD et les AVK (52) , les effets indésirables de ces traitements sont la première cause d'hospitalisation pour iatrogénie (48,49). L'ANSM identifie un risque hémorragique de ces traitements d'autant plus élevé qu'il existe des comorbidités associées, une insuffisance rénale ou hépatique, un faible poids corporel, des interactions médicamenteuses possibles et des interventions à risque hémorragique élevé (51).

Les enquêtes ENEIS 1 et 2 (53) ont mises en évidence que les anticoagulants, dont les AVK, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (31% en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament). L'étude EMIR (54) en 2007 avait montré que les AVK correspondaient à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3%). On estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an malgré une prise en charge codifiée (HAS, 2008).

Globalement, les incidences des événements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques sont comparables entre les AOD et la warfarine. Cependant, il a été observé que les AOD étaient associés à des taux d'hémorragies intracrâniennes plus faibles que la warfarine (55). Toutefois, les événements indésirables sont survenus dans des proportions comparables (81,5% des patients du groupe apixaban et 83,1% des patients du groupe warfarine), de même que les effets indésirables graves (respectivement 35% et 36,5% dans les deux groupes) (55).

La survenue d'un saignement sous anticoagulant est un événement fréquent et potentiellement grave, ce qui en fait une situation redoutée.

5 Hypothèses et questions de recherche

Nous avons donc pu constater que l'observance était une question centrale pour la santé des personnes âgées, du fait de nombreux facteurs qui la modifient, plus spécifiquement dans cette population. Nous avons également observé que la prise d'un traitement anticoagulant chez la personne âgée de plus de 65 ans était associée à diverses situations :

- Balance bénéfice-risque bien évaluée ;
- Incidence élevée des effets indésirables potentiellement graves ;
- Observance médicamenteuse variable.

Or, compte-tenu de l'impact de l'acceptabilité sur l'observance médicamenteuse, il nous apparaît particulièrement important d'évaluer l'acceptabilité des anticoagulants oraux chez la personne âgée de plus de 65 ans.

Nous formulons ainsi les hypothèses suivantes :

- Les anticoagulants oraux sont des médicaments bien acceptés chez la personne âgée.
- Il existe des variables cliniques (liées au terrain) modifiant le profil d'acceptabilité des traitements anticoagulants chez la personne âgée. Ces variables pourraient être les

syndromes suivants : troubles cognitifs, troubles de déglutition, syndrome de fragilité, dépendance, ...

Notre question de recherche principale est donc la suivante : les anticoagulants sont-ils des médicaments bien acceptés pour la personne âgée ?

Nous chercherons également à répondre à des questions subsidiaires, comme :

- La présence de syndromes gériatriques modifie-t-elle le profil d'acceptabilité des traitements anticoagulants chez la personne âgée ?
- L'acceptabilité des AOD et des AVK est-elle comparable ?

6 Objectifs de l'étude

L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer l'acceptabilité des anticoagulants chez le sujet âgé de 65 ans et plus.

Les objectifs secondaires sont d'une part, d'évaluer l'impact des syndromes cliniques fréquents chez le sujet âgé sur l'acceptabilité des anticoagulants oraux et d'autre part, de comparer l'acceptabilité des AVK et des AOD.

Matériels et Méthodes

1 Contexte de l'étude et objectifs

À l'initiative de l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS)⁵, un groupe de travail « Rencontres Galénique et Gériatrie » (R2G), a mis en place une large étude observationnelle multicentrique évaluant spécifiquement l'acceptabilité des médicaments chez la personne âgée, conduite par 9 centres hospitaliers de l'AP-HP, avec le partenariat de la société ClinSearch⁶. Cette étude reposait sur la méthode « CAST » (ClinSearch Acceptability Score Test[®]), développée et validée préalablement (*voir infra note 13 page 22*).

Nous avons utilisé une partie de la méthodologie de cette large étude (présentée dans des travaux dédiés (58–60)), pour mener une étude ancillaire visant à répondre à nos questions de recherche.

Ainsi, nous avons enrichi la méthodologie afin de répondre à notre objectif principal et nos objectifs secondaires :

- Objectif principal : évaluer l'acceptabilité des anticoagulants oraux chez les personnes de 65 ans et plus.
- Objectifs secondaires : évaluer l'impact des syndromes cliniques fréquents chez le sujet âgé sur l'acceptabilité des anticoagulants oraux et de comparer l'acceptabilité des AVK et des AOD.

Nous ne présentons ici que le travail original de cette étude ancillaire menée par nos soins.

⁵ L'AGEPS est « la structure d'intérêt commun de l'AP-HP dédiée aux produits de santé. Ses cinq grandes missions sont :

- Évaluer les médicaments et dispositifs médicaux en vue de leur achat et de leur bon usage.
- Acheter les produits de santé et équipements médicaux répondant aux besoins des patients et aux attentes des utilisateurs des 12 Groupes Hospitaliers de l'AP-HP avec le meilleur rapport qualité / prix.
- Approvisionner et distribuer les médicaments et certains dispositifs médicaux aux 12 Groupes Hospitaliers.
- L'établissement pharmaceutique de l'AP-HP, seul établissement pharmaceutique civil hospitalier : rechercher, développer, produire et mettre à disposition des patients des médicaments indispensables non préparés par l'industrie pharmaceutique.
- La recherche clinique : assurer la gestion pharmaceutique des essais cliniques dont l'AP-HP est promoteur en lien avec le Département de la Recherche Clinique et du Développement ». (56)

⁶ « ClinSearch est un organisme européen de recherche en santé qui fournit des services de conseil et d'exploitation pour le développement de dispositifs médicaux et de médicaments. Ils s'engagent à offrir des solutions rentables pour la conception et la gestion d'évaluations cliniques, d'études de la vie réelle ou de toute autre évaluation des soins de santé en Europe et dans le monde. Depuis sa création en 1999, ClinSearch est réputée pour son objectif de résultats et pour sa réputation de fournir des données pratiques, mesurables et à forte valeur ajoutée ». (57)

2 Étude observationnelle

Pour répondre à notre question de recherche, nous avons mené une étude observationnelle⁷, en ouvert, longitudinale, multicentrique (ambulatoire et hospitalier), initiée en octobre 2016.

3 Population étudiée

3.1 Population cible et source

La population ciblée était l'ensemble des personnes de plus de 65 ans sous traitement anticoagulant oral à Paris.

Les patients hospitalisés ont été recrutés à l'hôpital Broca (AP-HP, Paris, France).

Les patients ambulatoires ont été recrutés soit à l'hôpital de jour d'évaluation gériatrique de l'hôpital Broca soit en cabinet de médecine générale en ville.

3.2 Respect des procédures éthiques

L'anonymat des sujets a été assuré par un numéro de code, correspondant au numéro d'inclusion du patient. Comme il s'agit d'une étude non interventionnelle, la non opposition du patient, informé de l'étude, était systématiquement requise auprès de ce dernier, d'un aidant ou du représentant légal le cas échéant.

L'étude a reçu l'avis favorable du CPP d'île de France VII le 11 mai 2016. La déclaration CNIL N°916542 a donné lieu à une autorisation le 20 juillet 2017 (N/Réf:MMS/AVL/AR177338).

3.3 Critères d'inclusion

Nous avons inclus tout patient (femme ou homme) de 65 ans et plus ayant un traitement anticoagulant oral et n'ayant pas formulé d'opposition à participer après information de l'étude.

3.4 Critères d'exclusion

Il n'existait aucun facteur d'exclusion si ce n'est un refus de participer à l'étude (formulé par le patient ou son représentant) ou l'administration d'un anticoagulant par voie parentérale.

⁷ Observation non participante.

3.5 Période d'inclusion

La période d'inclusion a été de 5 mois, du 02/11/2016 au 31/03/2017.

3.6 Financement et liens d'intérêts

Le groupe R2G et la société ClinSearch n'ont pas participé au financement du recueil des données de cette étude ancillaire.

Les statistiques analytiques que nous sollicitons ont été effectuées par le Dr T. Vallet, (à l'époque doctorant au sein de la société ClinSearch (58,59), actuellement « Research Scientist » au sein du même organisme).

Nous avons reçu de la part de la Société ClinSearch, à l'issue de l'étude, un financement indirect (frais d'inscription) afin de la présenter au congrès de la SFGG pour un montant de 130 euros (61).

4 Recueil de données

4.1 Questionnaire d'évaluation

Les données cliniques de la prise du médicament et les données cliniques du patient ont été recueillies de manière anonyme via un questionnaire sécurisé en ligne⁸.

4.2 Mode de recueil des données

Afin de pouvoir observer l'acceptabilité du traitement anticoagulant, lorsque plusieurs traitements devaient être pris, l'anticoagulant oral devait être pris en premier et seule la prise de ce dernier était observée.

Que ce soit en hospitalisation ou en ambulatoire, le questionnaire était administré au patient, dans les 5 minutes suivant la prise du médicament lorsqu'il était en capacité de le faire, sinon il était administré à une personne ayant observée la prise médicamenteuse, c'est à dire au personnel soignant (à l'hôpital) ou à l'aidant (ambulatoire).

Les données cliniques du patient étaient recueillies après l'administration du questionnaire, qui figure en Annexe 1.

4.3 Modalités de la prise du traitement anticoagulant oral

- Personne qui a préparé le traitement (patient ou aidant)
- Personne qui s'est occupée de l'administration (patient ou aidant)

⁸ www.accept.65.org/fr/.

Puis 7 variables qui représentent les critères de jugement de l'acceptabilité :

- **Vecteur nutritionnel**
- **Altération du médicament**
- **Division de la dose**
- **Quantité de médicament pris (totale /partielle / nulle)**
- **Temps de préparation (depuis l'emballage jusqu'à la possibilité d'administration) + temps d'administration⁹**
- **Réaction du patient (échelle hédonique des visages)**
- **Négociation**

Et dans un dernier temps :

- Ressenti (reconnaissance du traitement/préparation du traitement/administration).

4.4 Données cliniques du patient

- Âge
- Sexe
- Poids
- Lieu d'habitation
- Présence d'une limitation fonctionnelle des membres supérieurs : toute pathologie susceptible d'avoir un impact sur la prise du médicament à savoir : arthrose, Parkinson (tremblements), capsulite...
- Trouble de la déglutition (test au verre d'eau)
- Présence de troubles cognitifs, attestée dans le dossier médical. La sévérité des troubles est attestée par les résultats au score MMSE version GRECO¹⁰(63)
- Autonomie instrumentale du patient selon 4 IADL identifiées comme étant prédictive d'une atteinte cognitive (64), selon l'échelle de Lawton¹¹ (Annexe 2)
- Statut de fragilité selon les critères de Fried¹² (40) (Annexe 3)

⁹ Temps court : ≤ 20secondes / Temps long > 1 minute.

¹⁰ Stade léger : 20 ≤ MMSE ≤ 25 / Stade modéré : 10 ≤ MMSE ≤ 19 / Stade sévère : MMSE < 10 (62).

Pas de troubles cognitifs : 26 ≤ MMSE ≤ 30.

¹¹ Ce score est prédictif de l'apparition de troubles cognitifs à un an (65,66). Pour rappel, ce test évalue la capacité du patient à se servir du téléphone, à emprunter les moyens de transports, à gérer son traitement médicamenteux et administrer ses finances.

¹² L'évaluation de la fragilité a été réalisée par l'utilisation des critères de Fried:

- Perte de poids involontaire (4 kg en un an ou 5% du poids 12 mois avant).
- Sensation subjective d'épuisement rapportée par la personne elle-même.
- Diminution de la force musculaire (force de préhension au dynamomètre inférieure aux normes ou incapacité de se lever 5 fois de sa chaise sans s'aider des bras).
- Vitesse de marche lente (plus de 4 secondes pour parcourir 4 mètres).
- Activité physique réduite (grande sédentarité : aucune activité physique ou quelques activités physiques d'intensité très légère).

Si le patient ne présente aucun de ces critères, il est considéré comme « robuste ». La présence d'un ou deux des symptômes définit l'état pré-fragile, alors que trois symptômes au moins correspondent à un état de fragilité.

5 Analyses statistiques

5.1 Nombre de patients nécessaires

L'étude de l'acceptabilité des médicaments repose sur l'utilisation de méthodes d'analyse exploratoire multidimensionnelle de données. Ces méthodes permettent l'analyse simultanée de plusieurs mesures ce qui est nécessaire pour appréhender les multiples dimensions qui définissent l'acceptabilité.

Le paradigme de cette approche multi-variée diffère des statistiques inférentielles, qui cherchent à tirer des conclusions pour une « large » population à partir d'un « faible » échantillon de données au moyen des tests d'hypothèses : un « large » jeu de données sur une « faible » population peut ainsi être résumé et rendu intelligible en un score binaire d'acceptabilité. Considérant la loi des grands nombres, nous considérons que 30 évaluations sont nécessaires pour obtenir un score d'acceptabilité robuste et établir des comparaisons.

Pour que ces comparaisons puissent être considérées comme statistiquement significatives, nous considérons un seuil requis d'au moins 30 observations par groupe : en dessous de ce seuil, seules des tendances statistiques pourront être observées.

5.2 Statistiques descriptives

Les statistiques descriptives suivantes ont été réalisées par nos soins : nombre de patients, âge, sexe, mode de vie (statut marital, lieu d'habitation, IADL), lieu d'inclusion, comorbidités (troubles cognitifs, trouble de déglutition, affection des membres supérieurs, fragilité) et polymédication.

5.3 Analyses multivariées

Un outil validé¹³ (CAST : ClinSearch Acceptability Score Test®) a été utilisé pour standardiser la mesure de l'acceptabilité.

¹³ « L'AEM reconnaît, par l'attribution d'une qualification, la validité d'une nouvelle méthodologie pour une utilisation lors du développement de médicament. Notre dossier a été étudié [...] et adopté le 21 septembre 2017. Ce document confidentiel souligne le fort intérêt de l'AEM pour notre outil. » (58)

« Ces travaux de recherche, issus d'une thèse de doctorat, qui ont été primés à plusieurs reprises, [...], ont reçus le prix de thèse « sciences du médicament » de l'Académie nationale de pharmacie en décembre 2018. Ce prix fait suite à l'adoption par le comité des médicaments à usage humain de l'AEM d'un *Qualification advice* pour CAST, dans le cadre d'une procédure de qualification des nouvelles méthodologies pour le développement de médicaments. Par ailleurs, l'intérêt d'un tel outil a été souligné par l'OMS dans son *Toolkit for Research and development of Paediatric Antiretroviral Drugs and Formulations*, paru en juillet 2018 ». (67)

5.3.1 Référentiel d'acceptabilité

Une Analyse des Correspondances Multiples (ACM) est utilisée pour obtenir un référentiel d'acceptabilité, présenté sous forme d'une carte en 2 dimensions synthétisant les correspondances multiples, dont les limites sont définies par les plus grandes modalités de réponses possibles aux 7 variables du critère de jugement de l'acceptabilité. Sur chacun des axes, le nombre d'observations est traduit par la taille d'un point : plus le nombre d'observations était grand, plus la taille du point correspondant était grande.

Ainsi, cette méthode a permis de résumer dans un espace de dimension réduite et intelligible l'information principale contenue dans le jeu des données multivariées, composé du nombre d'évaluations (lignes) décrites par 7 mesures (colonnes).

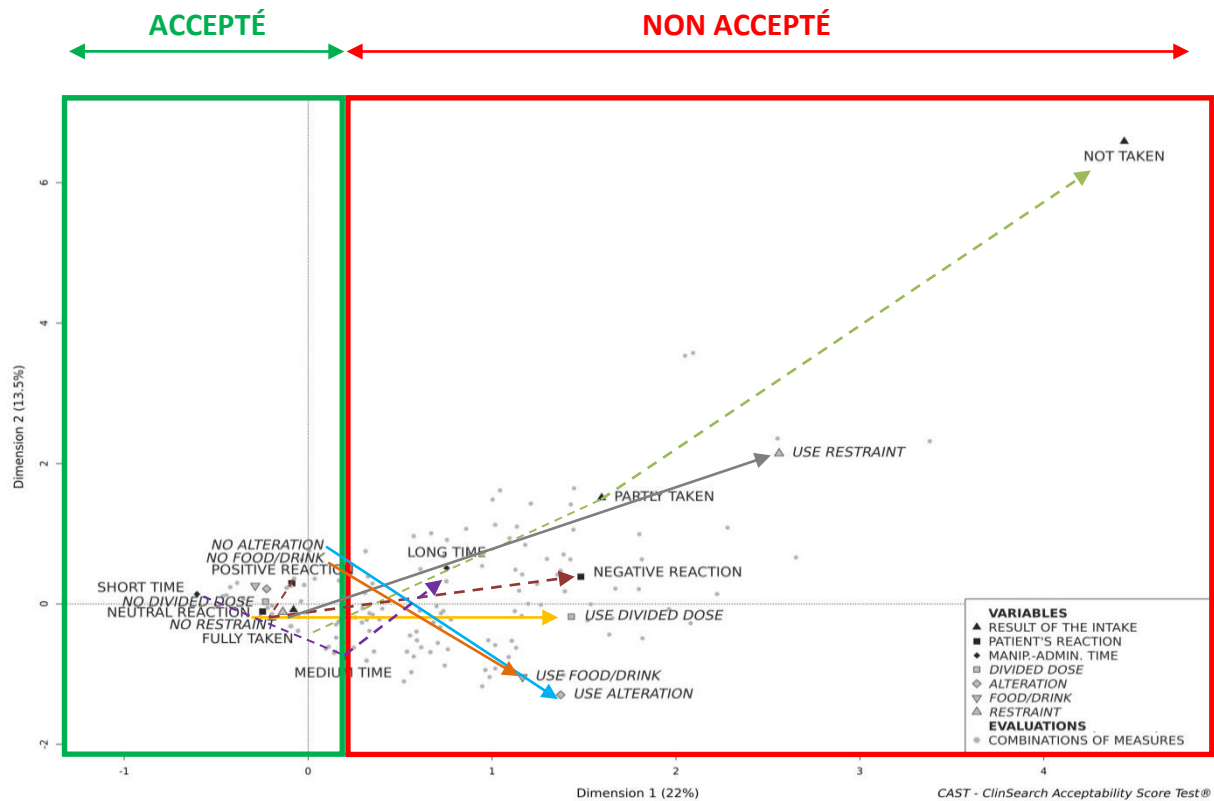
Enfin, deux profils d'évaluation ont été retenus en fonction des réponses données aux 7 critères de jugement (variables objectives), présentés dans le Tableau 2. Les évaluations qui définissaient le profil "positivement accepté" étaient majoritairement associées aux modalités positives suivantes : un médicament ayant été avalé sans vecteur nutritionnel, n'ayant pas été altéré ni divisé, pris en totalité, avec un temps de prise court, une réaction positive ou neutre et sans négociation.

À l'inverse, les évaluations qui définissaient le profil "négativement accepté" étaient majoritairement associées aux modalités à valence négative : un médicament avalé avec un vecteur nutritionnel, le médicament ayant été altéré (écrasé), divisé et pris partiellement, avec un temps de prise long ; et le patient ayant eu une réaction négative en le prenant, avec nécessité d'une négociation.

PROFIL « Accepté »	PROFIL « Non Accepté »
Pas de vecteur nutritionnel	Vecteur nutritionnel
Pas d'altération	Altération
Pas de division de dose	Dose divisée
Prise en entier	Prise partielle
Temps court (≤ 20sec)	Temps long (> 1min)
Réaction positive ou neutre	Réaction négative
Pas de négociation	Négociation

Tableau 2 : Les différents profils d'acceptabilité

Aussi, un exemple de carte d'acceptabilité peut être présenté dans la Carte 1, comprenant les 7 variables définissant l'acceptabilité ainsi que les profils d'acceptabilité issus de la classification hiérarchique réalisée suite à l'ACM.



Carte 1: Explication d'une carte d'acceptabilité

Les 7 variables qui représentent les critères de jugement de l'acceptabilité :

- Utilisation d'un vecteur nutritionnel
 - Altération de la forme du médicament
 - Division de la dose
 - - → Résultat de la prise du médicament
 - - → Temps de la prise médicamenteuse
 - - → Réaction du patient
 - Négociation
- Variable linéaire sur la carte
- - → Variable non linéaire sur la carte

5.3.2 Score d'acceptabilité

Tout médicament pouvait ainsi être positionné, sur la cartographie d'acceptabilité, au barycentre des évaluations réalisées entouré d'une ellipse de confiance à 90 %, puis, en fonction de cette position sur cette carte, être associé à un des deux profils d'acceptabilité. Ce positionnement permet d'étudier l'influence de certaines données sur l'acceptabilité (caractéristique du produit, données cliniques, ...) et, pour deux évaluations données, la proximité sur la carte des deux barycentres dépendra alors de la similarité de leurs profils respectifs. Par ailleurs, plus une ellipse est resserrée autour du barycentre, plus le résultat est statistiquement robuste car elle traduit des évaluations homogènes et/ou un nombre d'évaluations importants. A l'inverse, plus l'ellipse sera grande, moins le résultat sera statistiquement robuste.

Aussi, pour comparer deux profils d'acceptabilité, différant de positionnement sur la carte, l'intersection des ellipses de confiance définira alors la robustesse statistique de cette différence : lorsque deux ellipses se croisent, la différence d'acceptabilité observée ne peut être considérée comme statistiquement significative. A l'inverse, une différence de positionnement des barycentres n'ayant pas d'ellipse de confiance qui se chevauche peut être qualifiée de différence statistiquement significative. Les tests de Fischer et de Student sont utilisés pour tester la significativité des différences observées entre les variables constitutives du score d'acceptabilité.

Les analyses statistiques analytiques ont été réalisées par le Dr T. Vallet, Research Scientist au sein de la société Clinsearch et ayant notamment réalisé les travaux de validation de la méthode CAST dans le cadre de sa thèse.

5.4 Validité interne du modèle

La validité du modèle est déterminée par la concordance entre l'évaluation de l'acceptabilité obtenue par les mesures objectives (les 7 variables qui représentent les critères de jugement de l'acceptabilité) et les résultats obtenus avec les mesures subjectives (ressenti du patient sur la reconnaissance, la préparation et l'administration du traitement), définissant la fiabilité inter-observateurs. Un test du Chi-deux est utilisé pour évaluer la relation entre le profil d'acceptabilité de la spécialité pharmaceutique (cluster) et la perception de l'utilisateur concernant la facilité de préparation, d'administration et de la prise du médicament.

5.5 Logiciel utilisé

Le logiciel R version R Studio Server version 1.0.136 - Licence AGPL v3 a été utilisé pour les statistiques (68).

Résultats

1 Résultats descriptifs

1.1 Caractéristiques des patients

L'étude a été proposée à 174 patients, mais 3 ont refusé de participer (1,7%). Les caractéristiques des 171 patients inclus sont regroupées dans le Tableau 3.

Cent trente-trois patients ont été inclus en milieu hospitalier et 38 patients (22,2%) étaient ambulatoires au moment de l'inclusion : 33 patients en Hôpital De Jour (HDJ) et 5 patients en cabinet de médecine générale (2,9%).

1.1.1 Caractéristiques socio-démographiques

- Sexe

Nous avons inclus 120 femmes (70,18%) et 51 hommes (29,82%).

- Âge

L'âge moyen pour les hommes était de 86,2 ans ($\pm 6,3$) et de 86,5 ans ($\pm 6,4$) pour les femmes, soit un âge moyen pour les patients inclus de 86,5 ans ($\pm 6,4$). L'âge médian était identique pour les deux sexes à savoir 87 ans (Min 67 ans – Max 99 ans).

1.1.2 Mode de vie

- Isolement et lieu de vie

Cent vingt-trois patients étaient isolés (91 à domicile, 20 en SLD, 12 en EHPAD ou foyer). Seulement 48 patients (28,07%) ne vivaient pas seuls : 44 vivaient en couple (25,73%), et 4 au sein de leur famille (2,34%).

- Lieu d'habitation

La majorité des patients vivaient au domicile (139 patients soit 81,3%).

Vingt patients vivaient en Unité de Soins de Longue Durée (11,7%), 6 patients vivaient en institution médicalisée (3,5%) et 6 patients vivaient en institution non médicalisée (3,5%).

- Indépendance Fonctionnelle Instrumentale (IADL)

Quarante-quatre patients soit 25,7% avaient les 4 items de l'IADL altérés et 42 patients soit 24,6% n'avaient aucune altération aux 4 items de l'IADL.

1.1.3 Comorbidités

- Troubles cognitifs

Trente-quatre patients avaient un score MMSE compris entre 25 et 30 inclus c'est-à-dire que 19,9% des patients inclus n'avaient pas de troubles cognitifs.

Cent trente-cinq patients (78,9%) présentaient des troubles cognitifs cliniquement identifiés. Cette donnée n'était pas connue pour 2 patients (1,2%).

La sévérité de ces troubles était répartie de la façon suivante : 34 avaient un stade léger de troubles cognitifs, 45 un stade modéré et 7 un stade sévère.

Le résultat du score MMSE n'était pas connu pour 51 patients présentant des troubles cognitifs identifiés cliniquement.

- Troubles de déglutition

Seulement 24 patients de notre étude présentaient des troubles de déglutition (14%).

- Affection des membres supérieurs

Seulement 19 patients dans notre étude avaient une affection des membres supérieurs soit 11,1%.

- Fragilité (Score de Fried)

Cent vingt-deux des patients (71,3%) étaient fragiles : 45 patients avaient 3 critères de Fried présents, 43 patients possédaient 4 critères et 34 en possédaient 5.

Douze des patients inclus étaient « robustes » soit 0 critère de Fried (7%).

1.1.4 Polymédication

Les patients inclus avaient en moyenne de 9,2 (\pm 3,1) médicaments.

Caractéristiques de la population	N	%
Nombre de patients	171	
- Femmes	120	70,2
- Hommes	51	29,8
Lieu de l'inclusion		
- Hospitalisation complète	133	77,8
- Recrutés en HDJ de Broca	33	19,3
- Recrutés en cabinet de ville	5	2,9
Age (en année)		
▪ Médian	87	
- Hommes	87	
- Femmes	87	
▪ Moyen	86,5	
- Hommes	86,2	
- Femmes	86,5	
Mode de vie		
▪ Statut marital		
- Vit seul	123	71,9
- Vit en couple ou en famille	48	28,1
▪ Lieu d'habitation		
- Domicile	139	81,3
- SLD	20	11,7
- EPHAD	6	3,5
- Foyer	6	3,5
▪ Nombre d'IADL Lawton non altérées (sur 4)		
- Score 0	44	25,7
- Score 1	49	28,7
- Score 2	16	9,3
- Score 3	19	11,1
- Score 4	42	24,6
- Données manquantes	1	0,6

Tableau 3 : Caractéristiques de la population (1/2)

Comorbidités	N	%
Troubles cognitifs		
▪ Présence	135	78,9
- dont Stade léger	34	
- dont Stade modéré	45	
- dont Stade sévère	7	
- dont MMSE inconnu	51	
▪ Absence	34	19,9
▪ Données manquantes	2	1,2
Troubles de déglutition		
- Présence	24	14
- Absence	147	86
Affections membres supérieurs		
- Présence	19	11,1
- Absence	150	87,7
- Données manquantes	2	1,2
Fragilité		
▪ Absence (Robuste = 0 critère)	12	7
▪ Pré fragile	29	16,9
- dont 1 critère	5	2,9
- dont 2 critères	24	14
▪ Fragile	122	71,3
- dont 3 critères	45	26,3
- dont 4 critères	43	25,1
- dont 5 critères	34	19,9
▪ Données manquantes	8	4,7
Polymédication		
▪ Moyenne	9,2	
- Entre [0 ; 5[8	
- Entre [5 ; 10[85	
- Sup à 10 médicaments	77	
- Données manquantes	1	

Tableau 3 : Caractéristiques de la population (2/2)

1.2 Traitements observés

Les traitements anticoagulants oraux observés étaient les suivants :

- 73 patients prenaient du rivaroxaban (soit 42,7%) dont 32 (18,7%) étaient du 20mg et 40 (23,4%) du 15mg ;
- 61 patients prenaient de la warfarine dont la quasi-totalité était du 2mg (59 soit 34,5%) ;
- 35 patients prenaient de la fluindione 20mg (soit 20,4%).

Médicament observé	Nombre d'observations	%
rivaroxaban	73	42,7
▪ 20mg	32	18,7
▪ 15mg	40	23,4
▪ 10mg	1	0,6
warfarine	61	35,7
▪ 2mg	59	34,5
▪ 5mg	2	1,2
fluindione (20mg)	35	20,4
Autre		
▪ dabigatran	2	1,2
▪ apixaban	0	0

Tableau 4 : Proportion des traitements anticoagulants oraux observés

1.3 Prise du traitement

1.3.1 Vecteurs nutritionnels

Un vecteur nutritionnel a été utilisé pour permettre la prise du traitement anticoagulant oral pour 31 patients (18,1%).

1.3.2 Altération de la forme

Les anticoagulants ont été pour la majorité des cas non altérés c'est-à-dire non écrasés (144 patients soit 84,2%).

Nous avons observé un broyage hors AMM¹⁴ dans 2 observations sur 35 (5,7%) pour la fluindione, dans 16 observations sur 61 (26,3%) pour la warfarine, 1 ouverture de gélule de pradaxa (50%).

1.3.3 Division de la dose

Les anticoagulants oraux ont été majoritairement non divisés (donc pris en une seule fois). En effet seulement deux patients (soit 1,2%) ont pris la dose complète prescrite en plusieurs fois.

1.3.4 Résultats de la prise médicamenteuse

Le traitement a été majoritairement pris en entier (168 patients soit 98,25%).

1.3.5 Temps de la prise

La majorité des médicaments a été prise dans un laps de temps court c'est-à-dire en moins de 20 secondes (129 médicaments soit 75,45%).

1.3.6 Réaction du patient

La réaction du patient a été majoritairement non négative (87,7%) à savoir 140 réactions neutres (81,9%) et 10 positives (5,8%) contre 21 négatives (12,3%).

1.3.7 Négociation

Trois prises médicamenteuses ont dû être négociées avec le patient pour que celui-ci veuille bien prendre le traitement.

Les résultats précédents, correspondant aux 7 variables du critère de jugement principal, sont regroupés dans le Tableau 5 ci-après.

¹⁴ Les résumés des caractéristiques du produit de fluindione et de warfarine précisent que ces derniers ne peuvent être écrasés du fait de leur « *marge thérapeutique étroite* », alors que techniquement le comprimé est une galénique compatible avec un broyage (69).

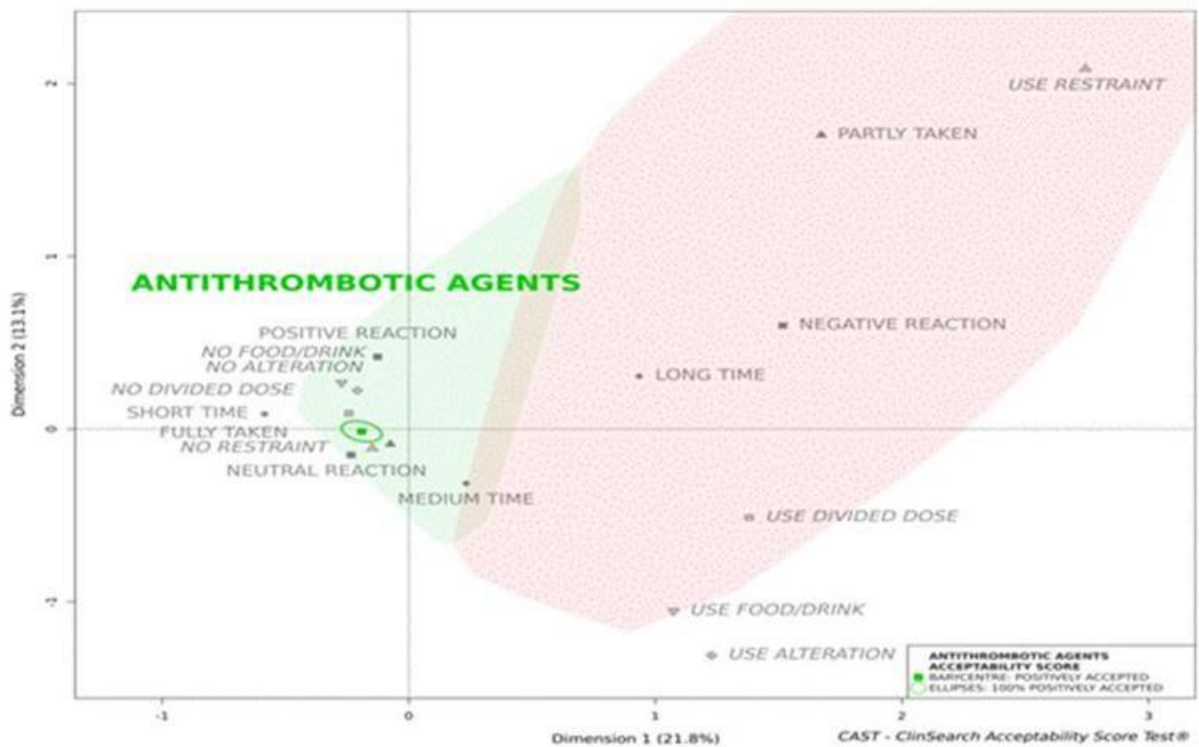
Prise de l'anticoagulant oral	N	%
Vecteur nutritionnel		
▪ Nourriture	31	18,1
- Compote	24	14
- Confiture	0	0
- Eau gélifiée	2	1,2
- Autre	5	2,9
▪ Pas de vecteur	140	81,9
Altération de la forme		
▪ Pas d'altération	144	84,2
▪ Altération	27	15,8
Division de la dose		
▪ Non divisée	169	98,8
▪ Divisée	2	1,2
Résultats de la prise médicamenteuse		
▪ Prise totale	168	98,2
▪ Partiellement	2	1,2
▪ Non pris	1	0,6
Temps de la prise		
▪ Court (≤ 20sec)	129	75,45
▪ Moyen	39	22,8
▪ Long (> 1 min)	3	1,75
Réaction du patient		
▪ Positive	10	5,8
▪ Négative	21	12,3
▪ Neutre	140	81,9
Négociation		
▪ Oui	3	1,75
▪ Non	168	98,25

Tableau 5 : Statistiques descriptives concernant la prise du traitement anticoagulant oral

2 Résultats analytiques

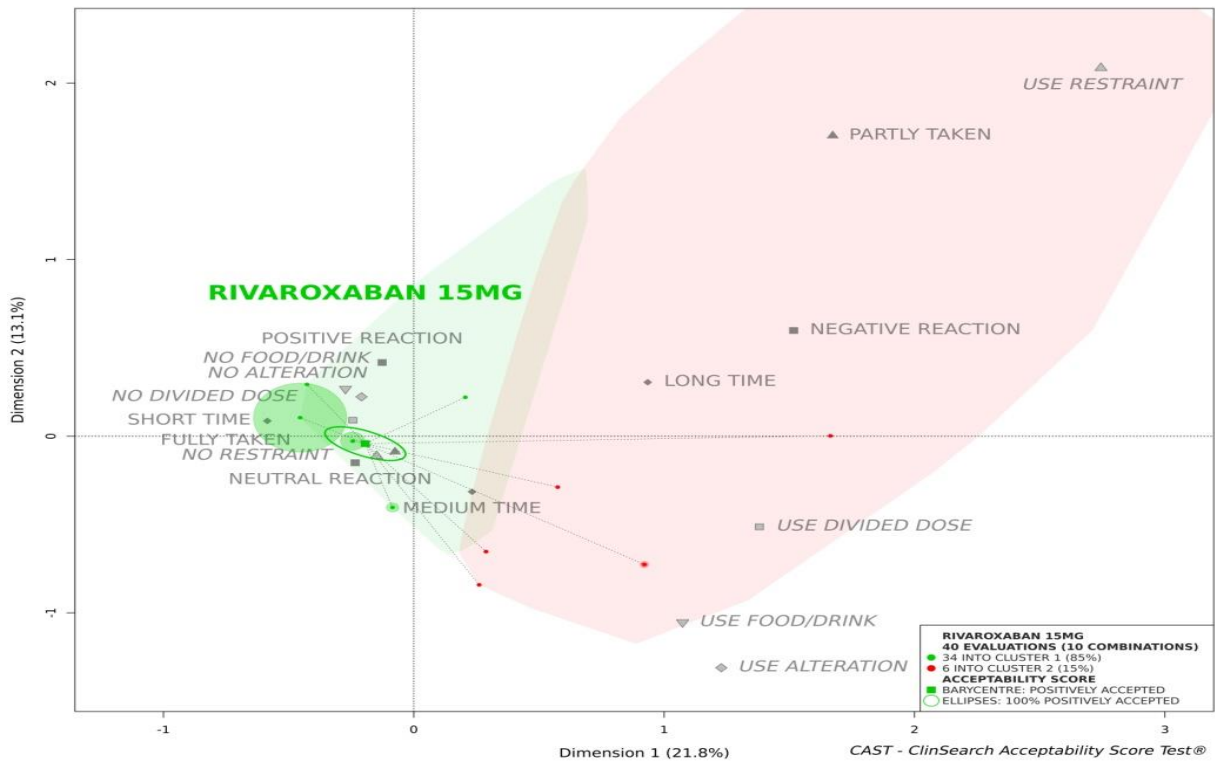
2.1 Objectif principal : acceptabilité des anticoagulants oraux

La Carte 2 ci-dessous rassemble les observations des traitements anticoagulants oraux observés. Le barycentre de ces observations se trouve dans la zone « bien acceptée ».

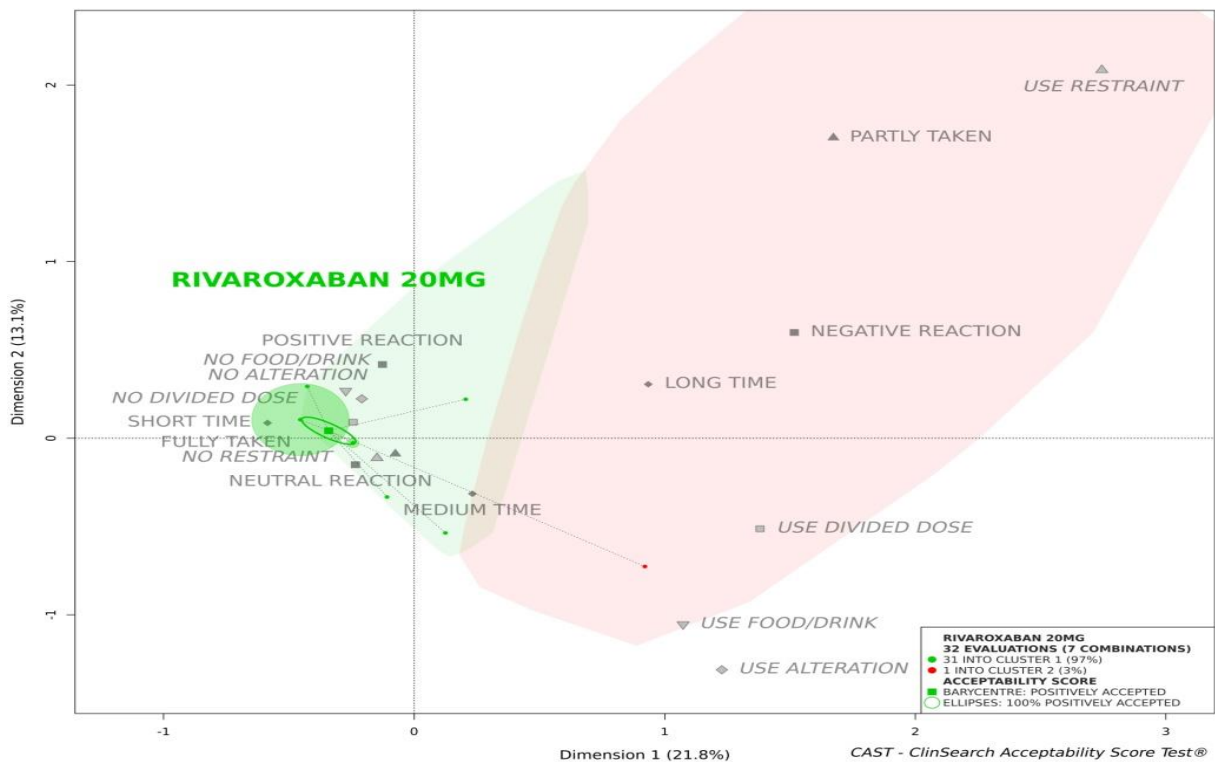


Carte 2 : Acceptabilité globale des anticoagulants oraux dans la population observée (N = 171)

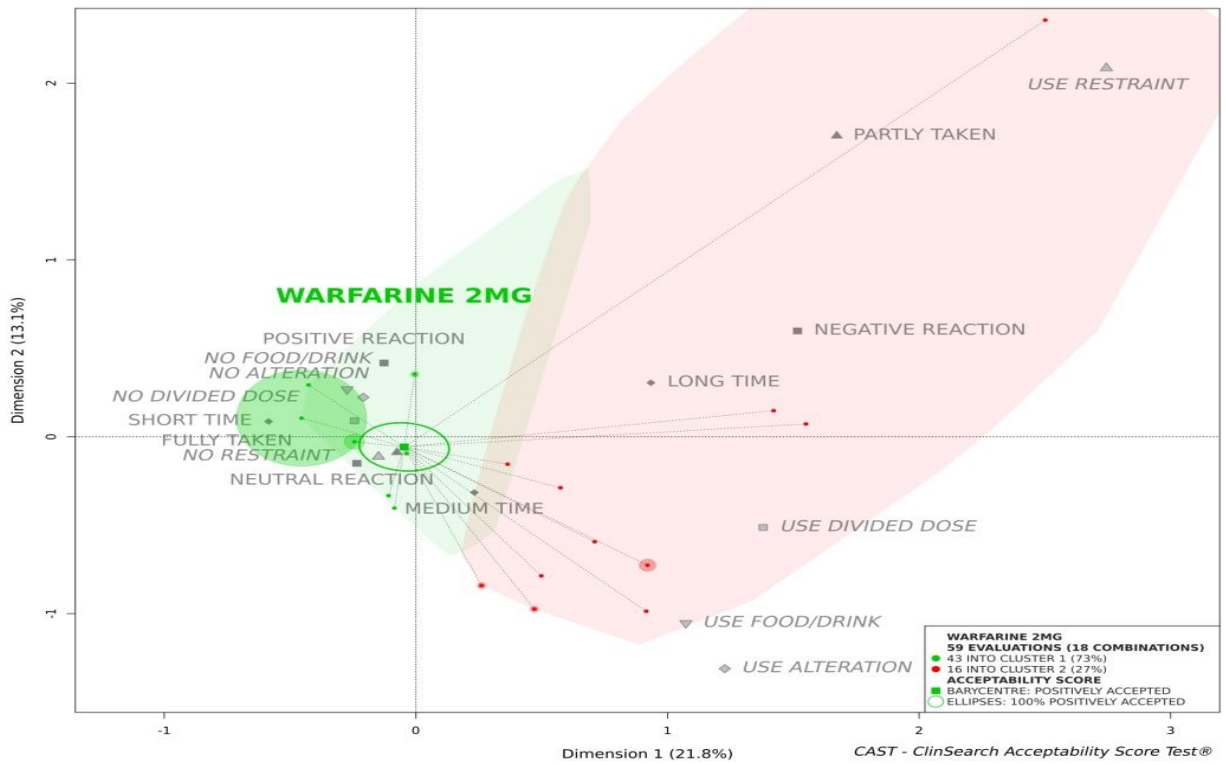
Dans notre étude, les anticoagulants oraux sont donc des médicaments bien acceptés chez les personnes de plus de 65 ans.



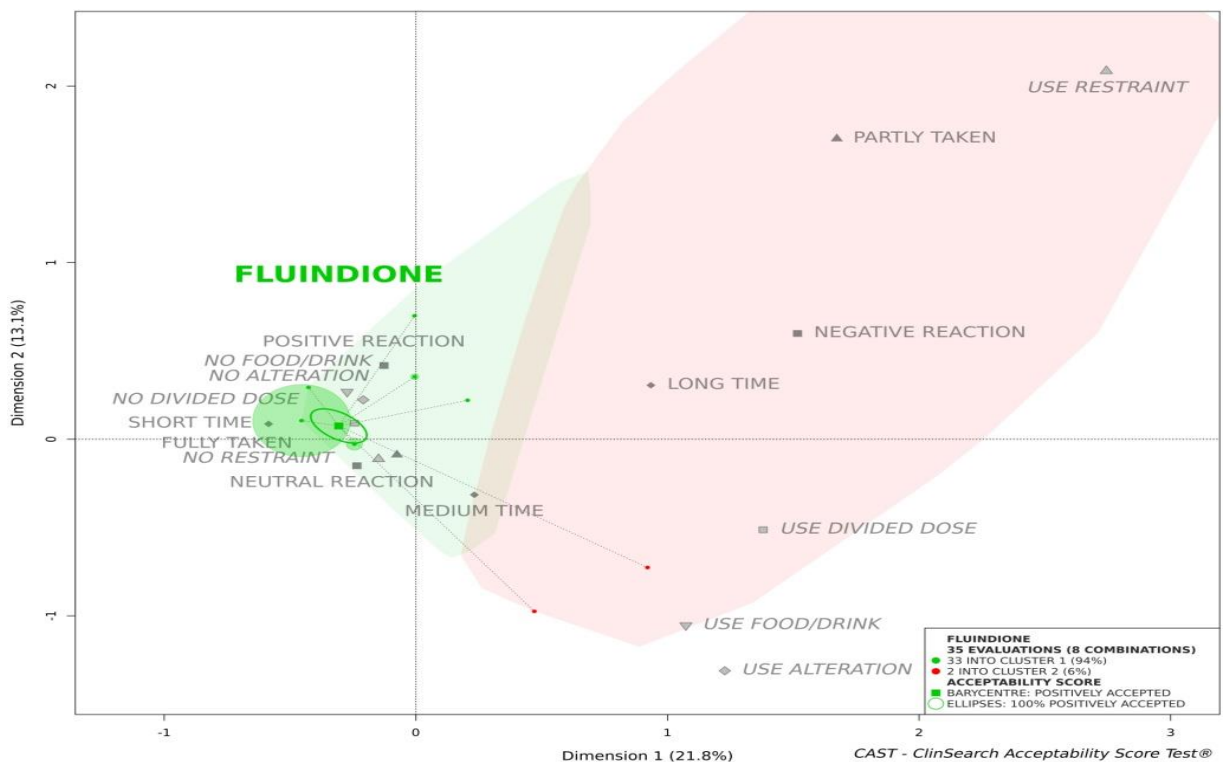
Carte 4 : Acceptabilité du rivaroxaban 15mg chez les patients de plus de 65 ans (N = 40)



Carte 5 : Acceptabilité du rivaroxaban 20mg chez les patients de plus de 65 ans (N = 32)



Carte 6 : Acceptabilité de la warfarine 2mg chez les patients de plus de 65 ans (N = 59)



Carte 7 : Acceptabilité de la fluindione 20mg chez les patients de plus de 65 ans (N = 35)

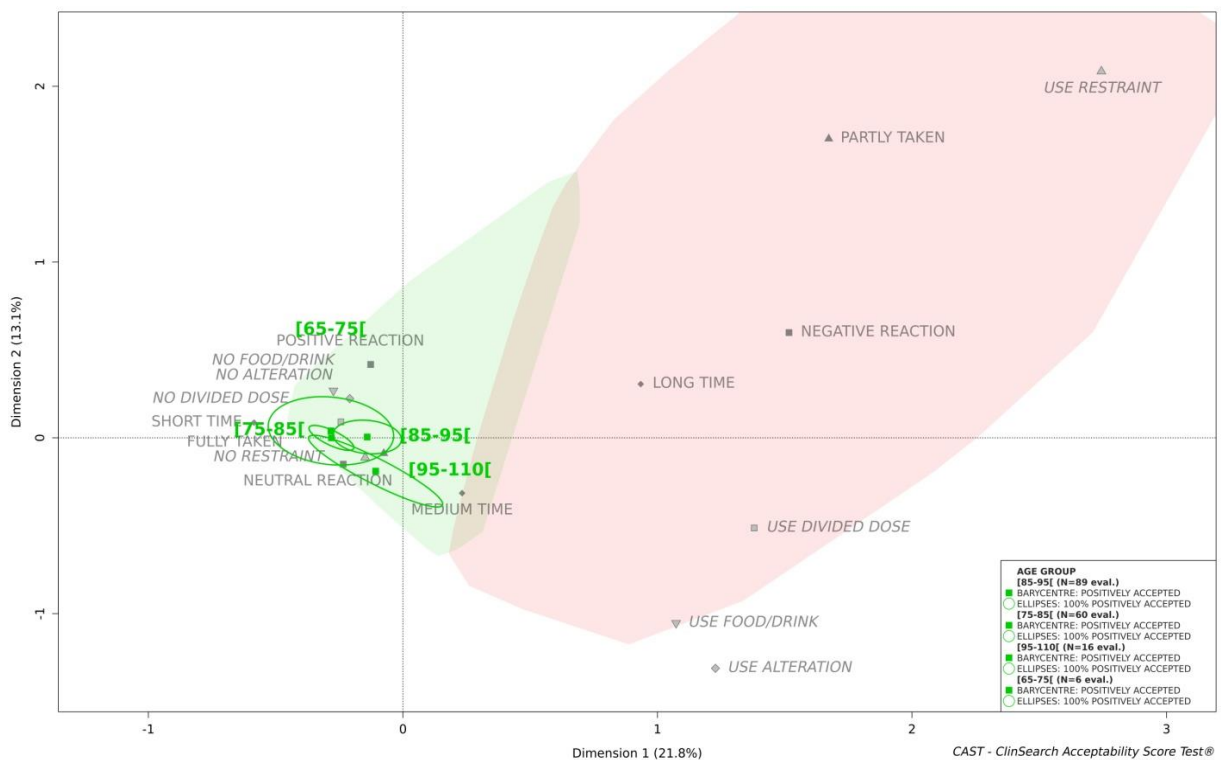
2.2 Objectifs secondaires

2.2.1 Variables cliniques n'affectant pas l'acceptabilité des anticoagulants oraux

2.2.1.1 Âge

Quel que soit l'âge du patient, les barycentres des évaluations montraient une bonne acceptabilité des anticoagulants. Ces résultats sont regroupés sur la Carte 8.

Les groupes d'âge limites (65-74 ans et 95-110 ans) n'ont pas atteint le seuil de significativité requis de 30 observations et la totalité des ellipses de confiance des barycentres se croisant, il n'y a pas de différence statistiquement significative d'acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'âge, malgré une tendance à une meilleure acceptabilité chez les patients les plus jeunes.

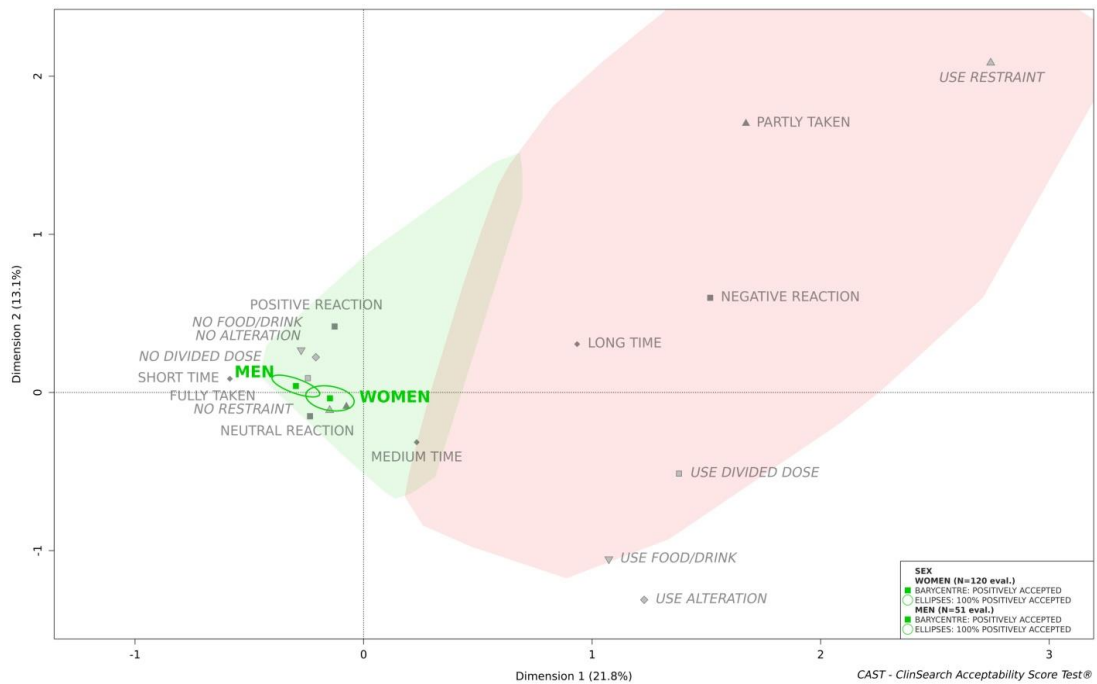


Carte 8 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'âge (N = 171)

2.2.1.2 Sexe

Les anticoagulants étaient bien acceptés quel que soit le sexe du patient. Ces résultats sont regroupés sur la Carte 9.

Les ellipses de confiance des barycentres se croisant, il n'y a donc pas de différence statistiquement significative d'acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction du sexe, malgré une tendance à une meilleure acceptabilité chez les hommes.

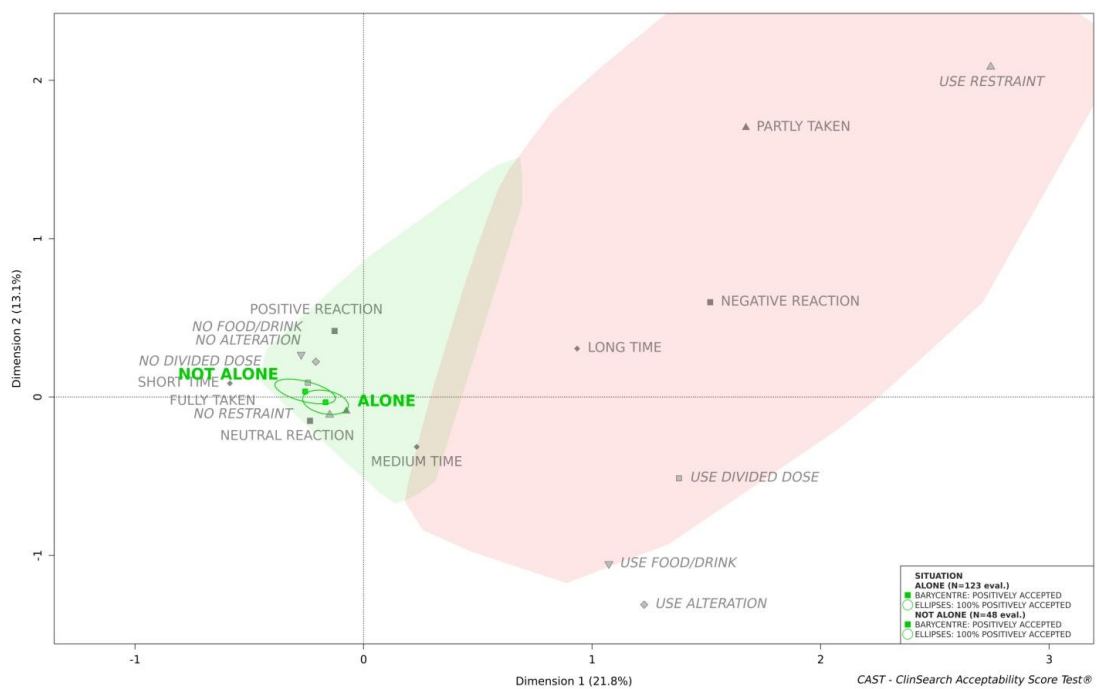


Carte 9 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction du sexe (N = 171)

2.2.1.3 Statut marital

Les anticoagulants étaient bien acceptés quel que soit le statut marital. Ces résultats sont regroupés sur la Carte 10.

Les ellipses de confiance des barycentres se croisant, il n'y a donc pas de différence statistiquement significative d'acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction du statut marital, malgré une tendance à une meilleure acceptabilité chez les personnes vivant en couple ou au sein de leur famille.

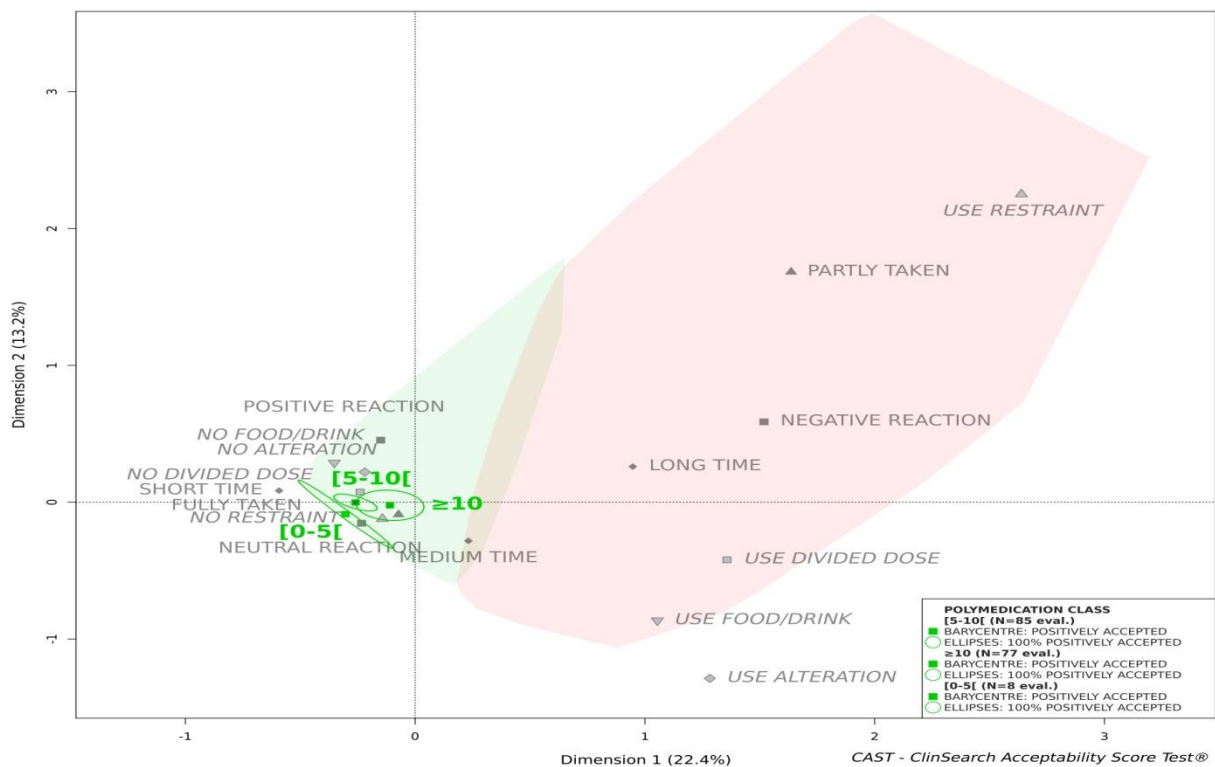


Carte 10 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction du statut marital (N = 171)

2.2.1.4 Polymédication

Le nombre de médicaments du patient semblait ne pas changer le profil d'acceptabilité des anticoagulants, même si on retrouve la tendance statistique suivante : plus le patient avait de médicaments, moins l'acceptabilité semblait bonne.

Du fait d'une faible proportion de patients prenant moins de 5 médicaments, sous le seuil de significativité, on ne peut parler que d'une tendance statistique. Ces résultats sont regroupés sur la Carte 11.



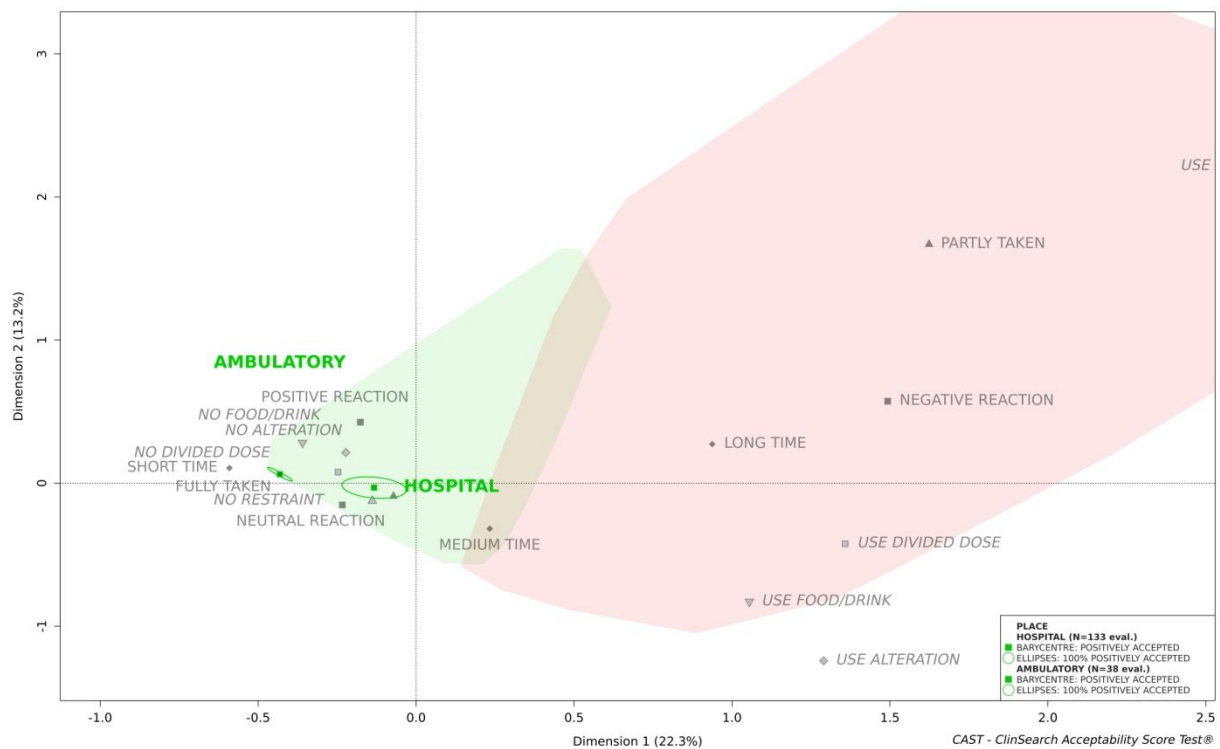
Carte 11 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de la polymédication du patient (N = 170)

2.2.2 Variables cliniques qui modifient l'acceptabilité des anticoagulants oraux

2.2.2.1 Statut du patient (ambulatoire ou hospitalier)

L'acceptabilité des anticoagulants oraux était meilleure chez les patients ambulatoires que chez les patients hospitalisés. Ces résultats sont regroupés sur la Carte 12.

Les ellipses de confiance des barycentres ne se croisant pas, il existe donc une différence statistiquement significative d'acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction du lieu de leur prise en charge au moment de l'inclusion.

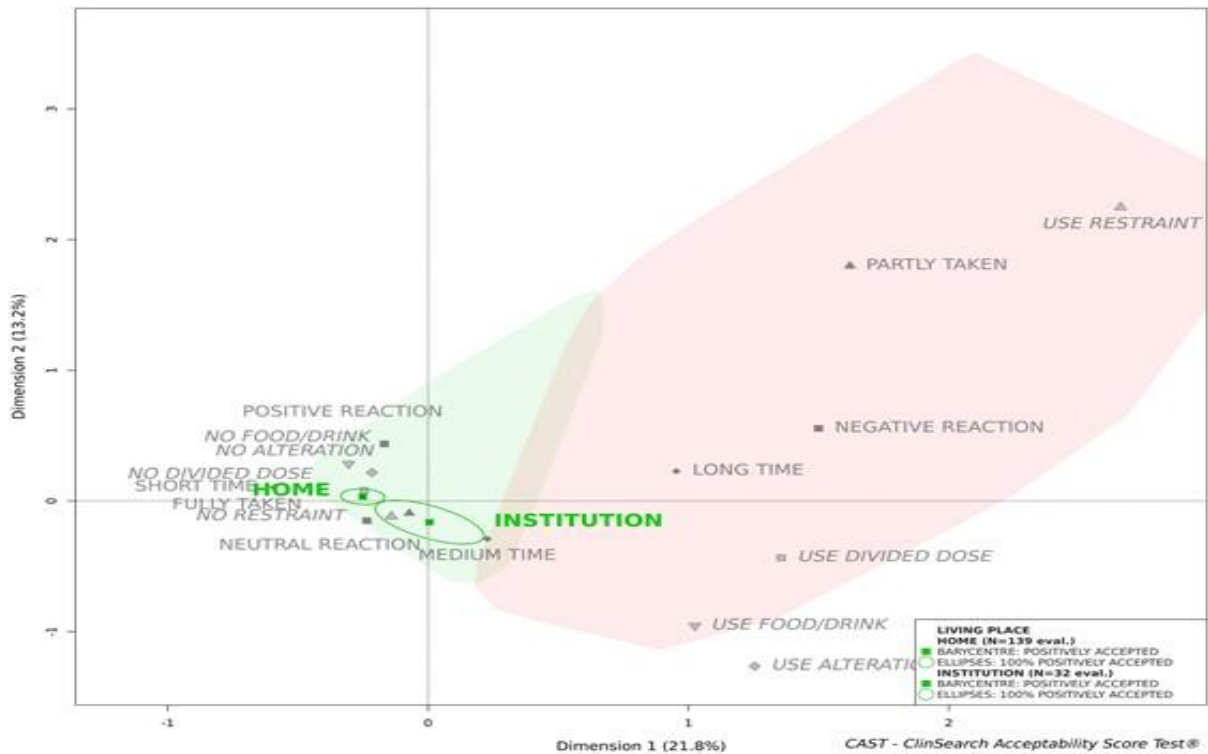


Carte 12 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction du statut du patient (ambulatoire vs hospitalisé, N = 171)

2.2.2.2 Lieu d'habitation

L'acceptabilité semblait meilleure chez les patients vivants à domicile que les patients institutionnalisés. Ces résultats sont regroupés sur la Carte 13.

Même si elle reste bonne dans les deux cas, les ellipses étant clairement distinctes, cela témoigne d'un résultat significatif.



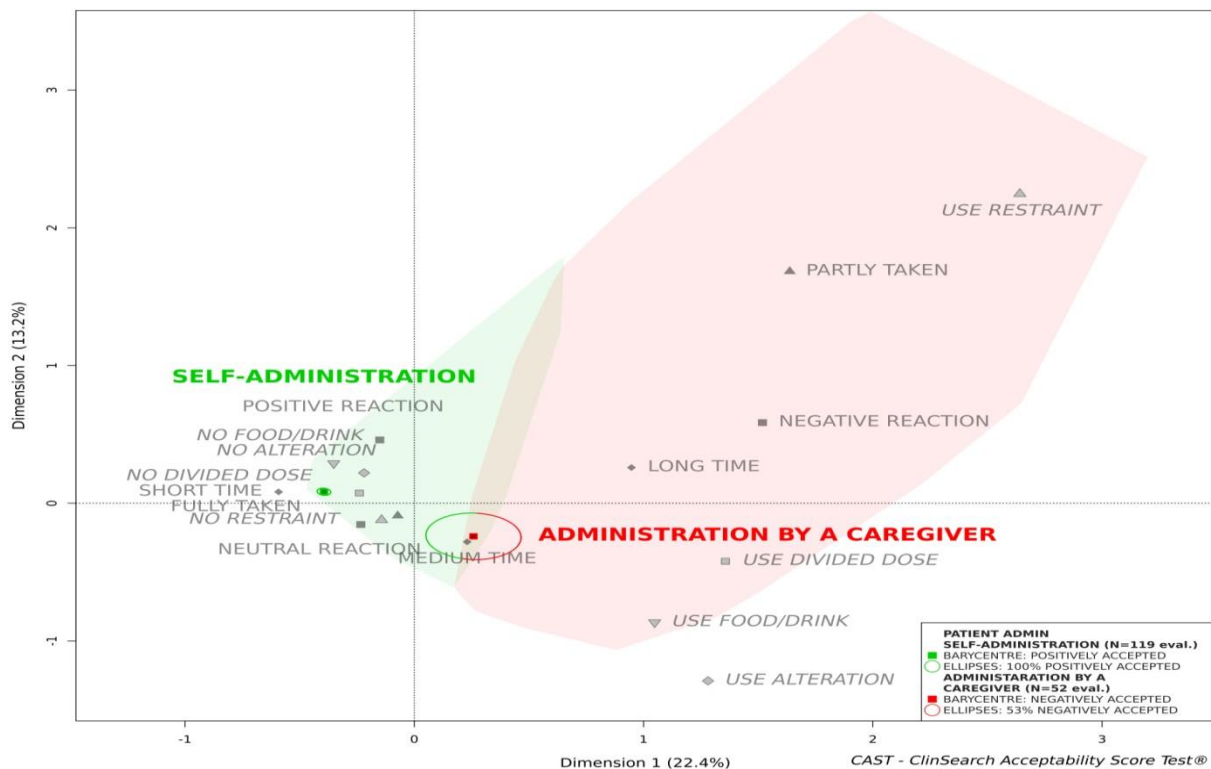
Carte 13 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'institutionnalisation (N = 171)

2.2.2.3 Personne qui administre le médicament

L'acceptabilité était meilleure pour les patients prenant seul leur traitement que pour les patients pour qui l'administration du traitement devait être réalisée par un tiers. Ces résultats sont regroupés sur la Carte 14.

Les ellipses de confiance des barycentres ne se croisant pas, il existe donc une différence statistiquement significative d'acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de la personne qui administre le médicament.

Même si l'acceptabilité était globalement bonne pour les deux groupes de patients, une partie de l'ellipse de confiance des personnes ayant besoin d'une tierce personne chevauche la surface "non acceptée" (partie rouge de l'ellipse).



Carte 14 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'administrateur du traitement (N = 171)

2.2.2.4 Indépendance Fonctionnelle Instrumentale (IADL)

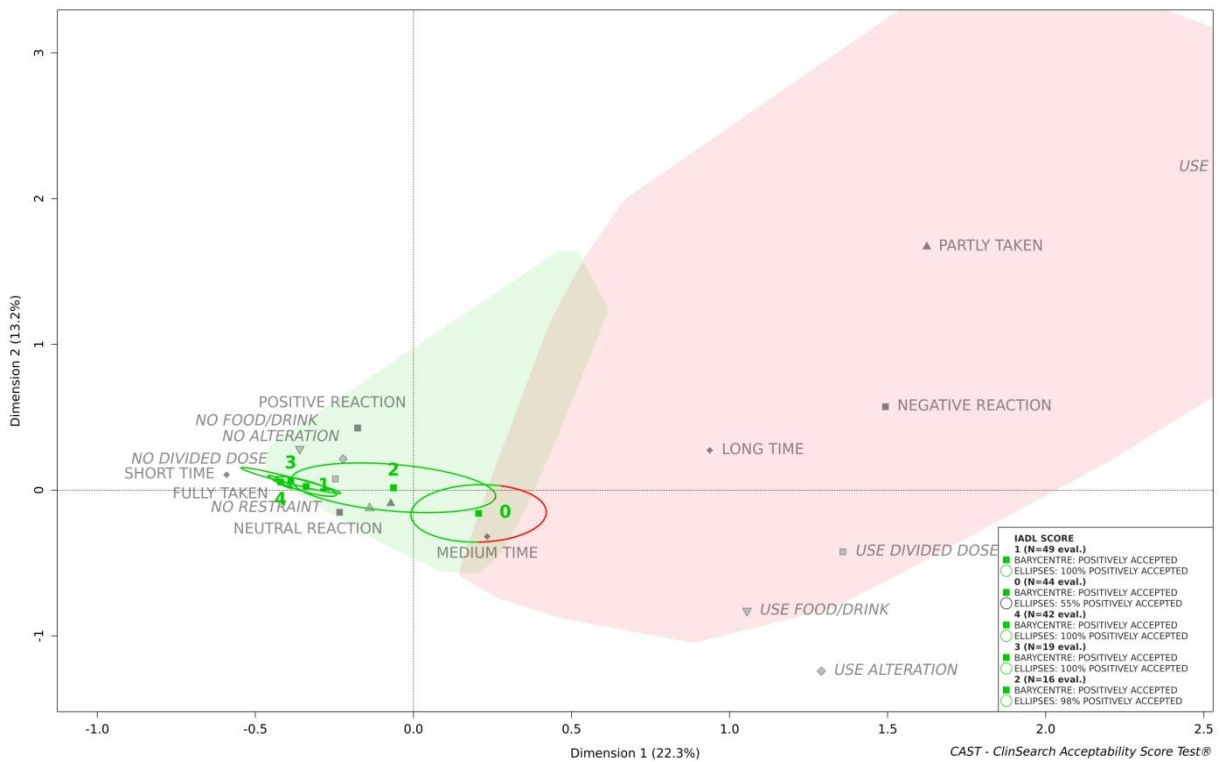
Les traitements anticoagulants oraux étaient mieux acceptés chez les personnes les plus indépendantes par rapport aux personnes ayant des scores IADL perturbés. Ces résultats sont présentés sur la Carte 15. Compte-tenu du manque de données pour 1 observation (0,6%), les cartes sont présentées sur la base de 170 observations avec données complètes.

La Carte 16 résume ces différences : l'acceptabilité des traitements anticoagulants oraux était meilleure chez les personnes ne présentant aucune difficulté dans leur indépendance fonctionnelle instrumentale, avec un score IADL à 4/4 (N = 42), par rapport à celles qui avaient la perte d'indépendance fonctionnelle instrumentale maximale, avec un score IADL à 0/4 (N = 44). Les ellipses de confiance ne se croisant pas, cette différence est considérée comme statistiquement significative. Par ailleurs, 37% des observations des patients présentant un score IADL à 0/4 correspondaient à un profil "non accepté".

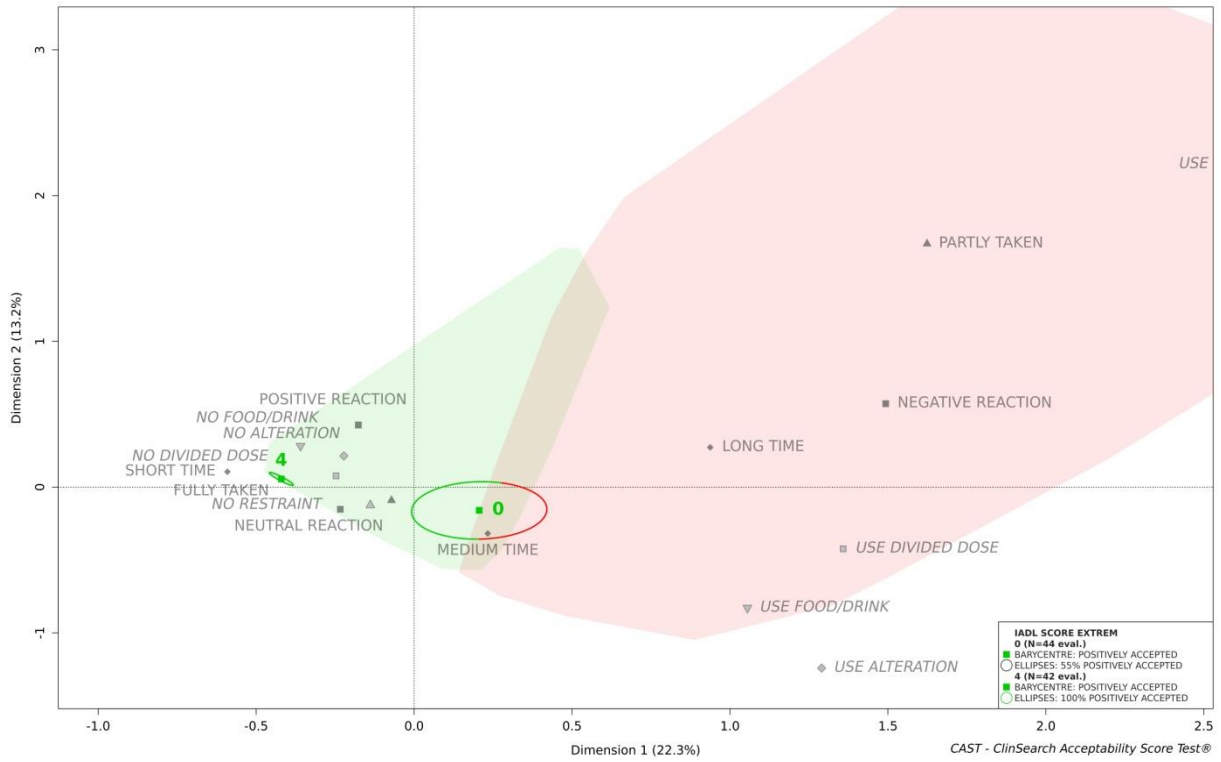
Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'acceptabilité des anticoagulants oraux chez les patients ayant une altération modérée des IADL (scores IADL à 2 et 3) par rapport à toutes les autres situations (scores IADL à 0, 1, ou 4).

On retrouve cette différence lorsqu'on observe chacune des 4 sous-variables cognitives. Ces résultats sont présentés sur les Cartes 17.

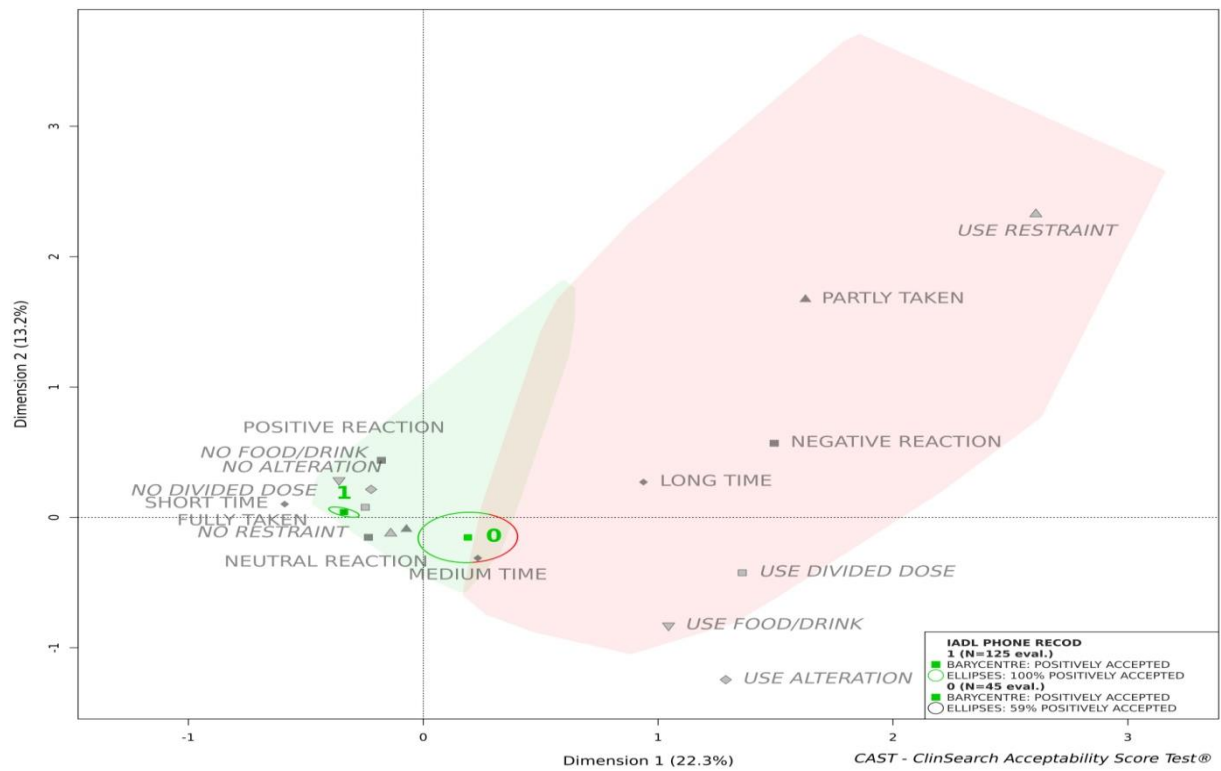
Par ailleurs, une partie des personnes ayant une difficulté dans l'utilisation du téléphone avait même une mauvaise acceptabilité des anticoagulants (illustrée par la partie rouge de l'ellipse de la Carte 17.1).



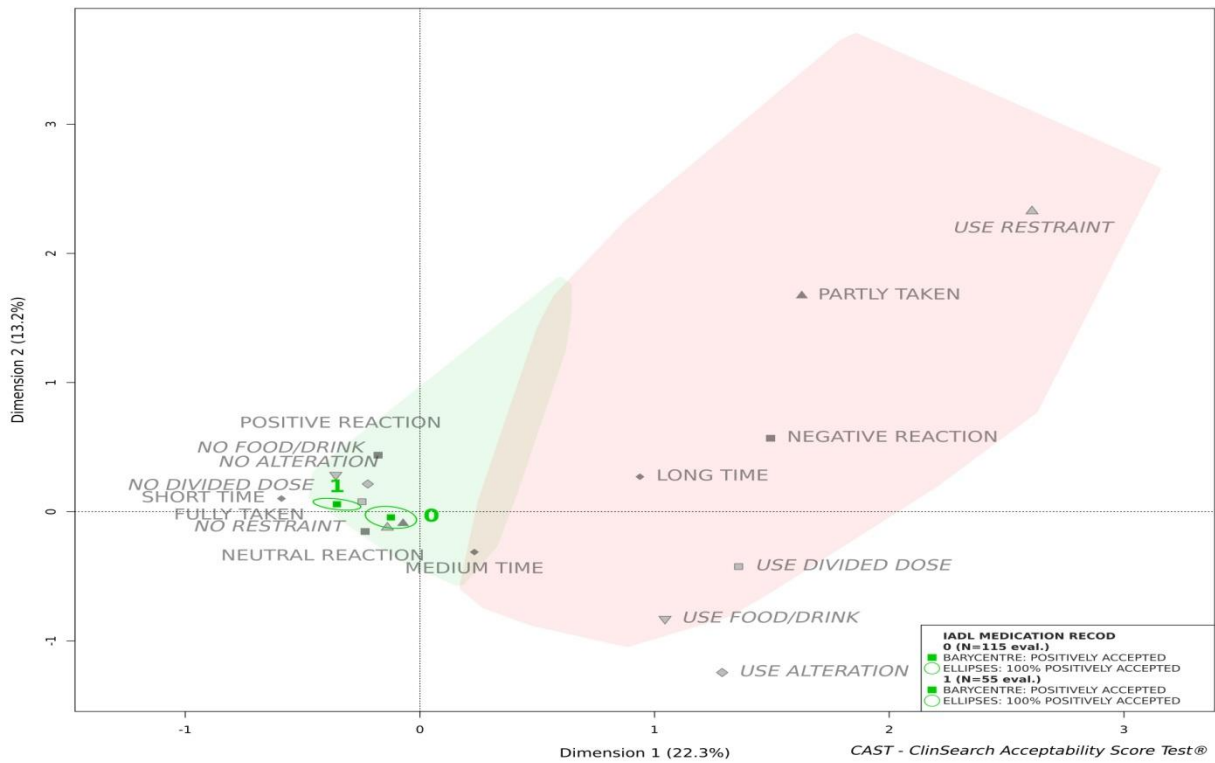
Carte 15 : Acceptabilité en fonction des scores aux quatre items IADL (N = 170)



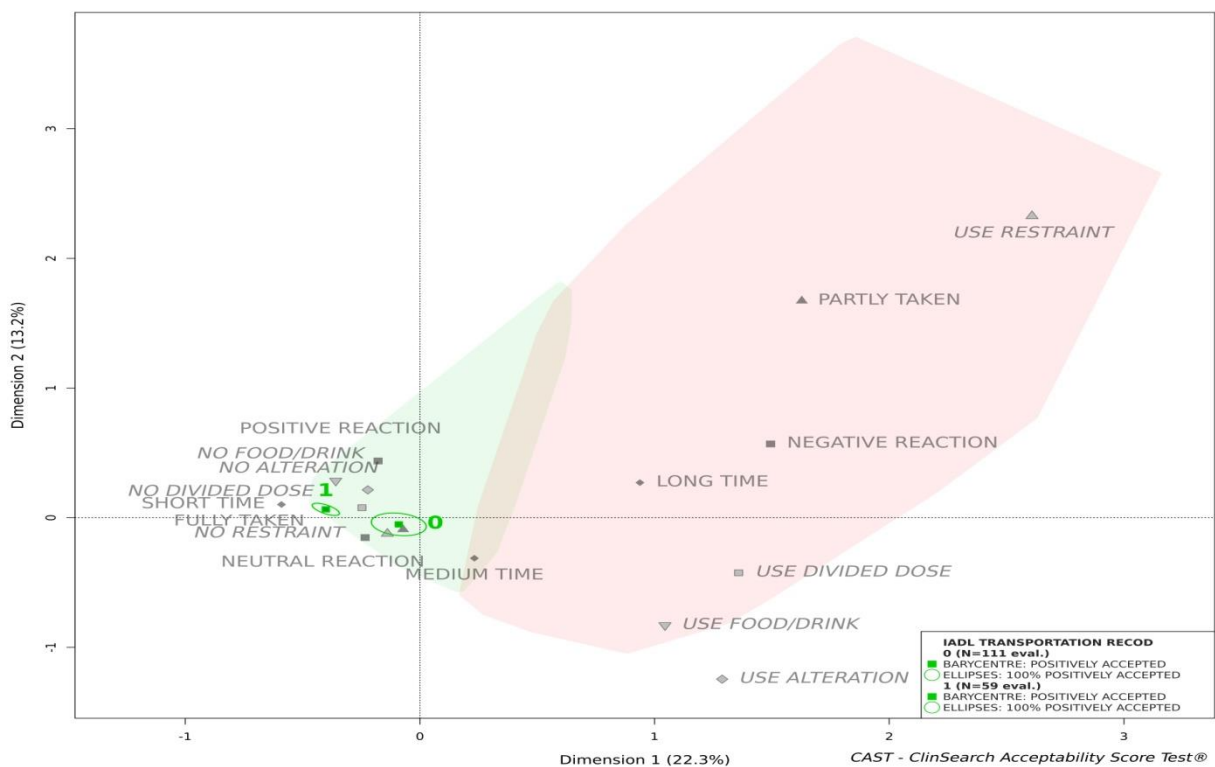
Carte 16 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction des scores extrêmes aux IADL (N = 170)



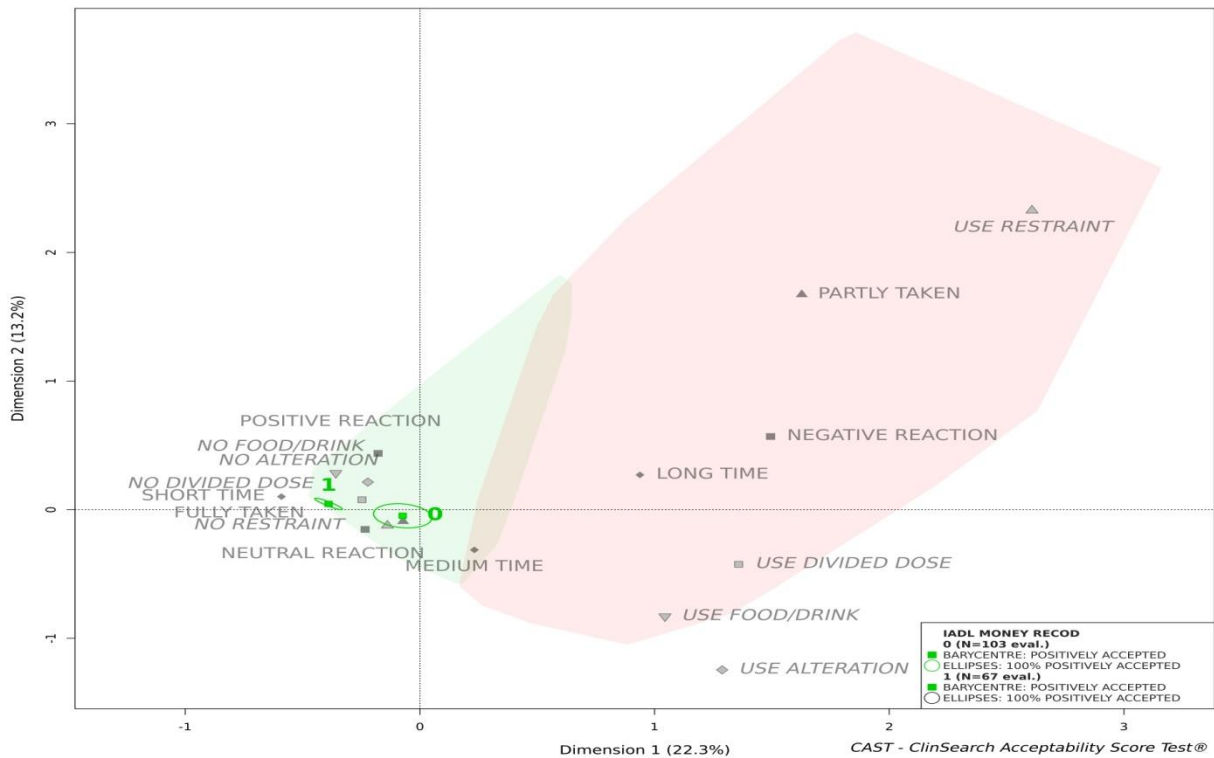
Carte 17.1 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'autonomie à l'utilisation du téléphone (N = 170)



Carte 17.2 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'aptitude à préparer le traitement (N = 170)



Carte 17.3 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'aptitude à utiliser les transports (N = 170)



Carte 17.4 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'aptitude à administrer ses finances (N = 170)

2.2.2.5 Troubles cognitifs

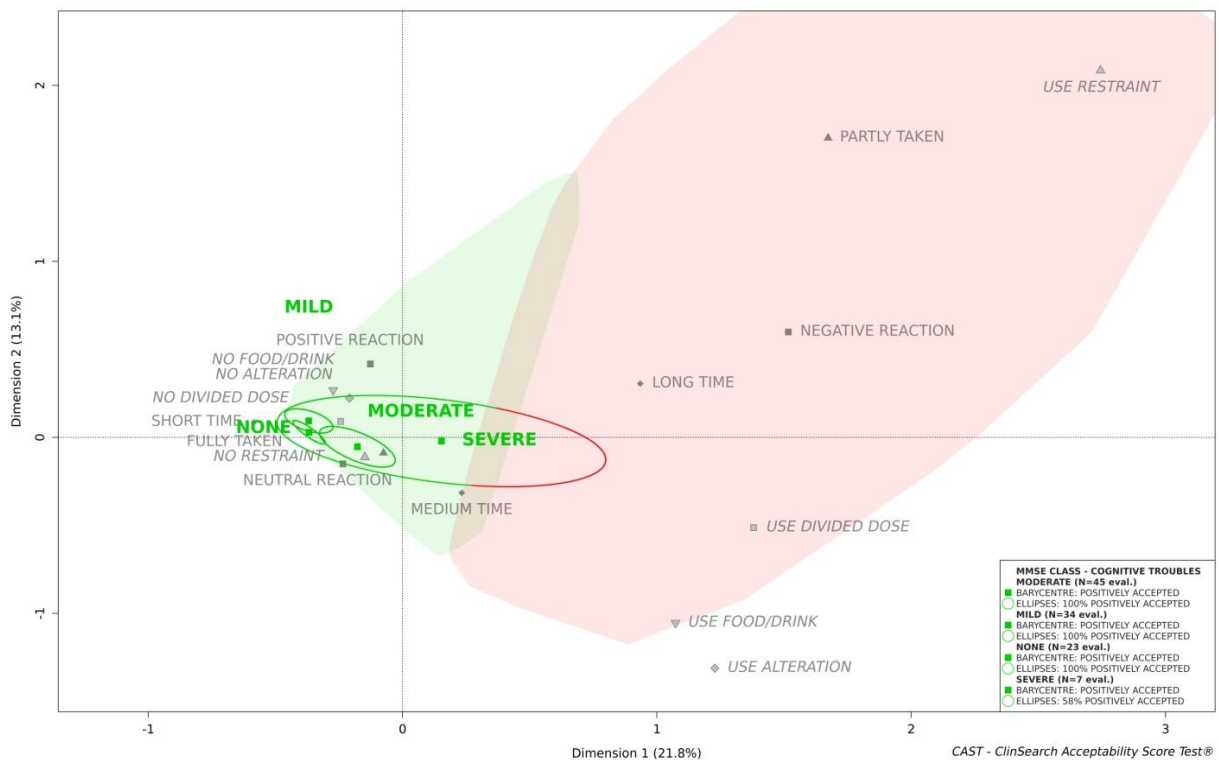
L'acceptabilité était meilleure pour les patients n'ayant pas de trouble neurocognitif par rapport à ceux qui en présentaient. Ces résultats sont regroupés sur la Carte 18.1.

Les ellipses de confiance des barycentres ne se croisant pas, il existe donc une différence statistiquement significative d'acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de la présence ou non d'un trouble neurocognitif.



Carte 18.1 : Acceptabilité en fonction de la présence ou non de troubles cognitifs (N = 169)

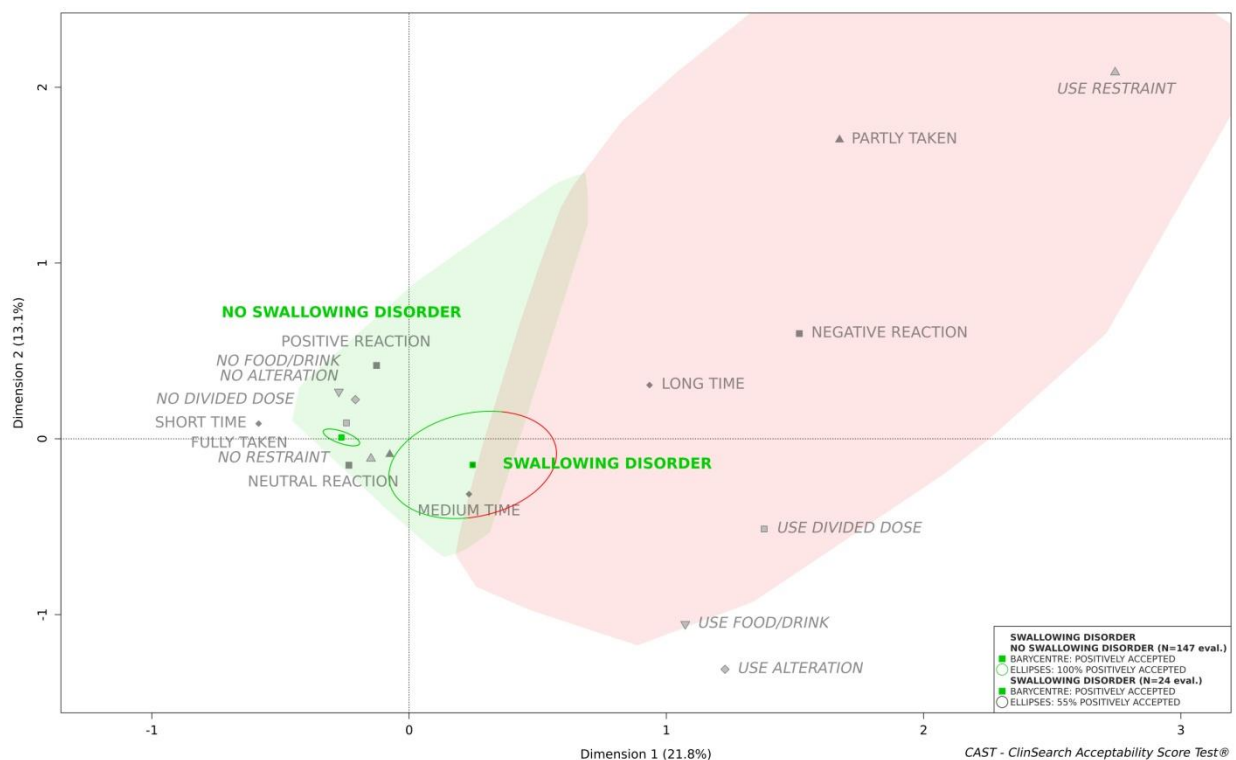
Par ailleurs, on observe une tendance statistique (du fait d'un chevauchement des ellipses de confiance et d'un nombre de patients atteints de troubles cognitifs sévères inférieur au seuil de 30 observations) d'un effet-dose de la sévérité des troubles cognitifs : plus les troubles cognitifs étaient sévères, moins l'acceptabilité semblait bonne (Carte 18.2).



Carte 18.2 : Acceptabilité en fonction du stade de sévérité du trouble neurocognitif (N = 109)

2.2.2.6 Trouble de déglutition

Les patients n'ayant pas de trouble de déglutition semblaient mieux accepter les anticoagulants que les patients atteints de trouble de déglutition, malgré une différence nette de position des barycentres et des ellipses ne se chevauchant pas, on ne peut parler que d'une tendance statistique du fait d'un nombre de patients atteints de troubles de déglutition inférieur au seuil de 30 observations. Notons que 45% des observations réalisées chez des patients ayant des troubles de déglutition se trouvaient dans la partie « non acceptée » de la carte. Ces résultats sont présentés sur la Carte 19.



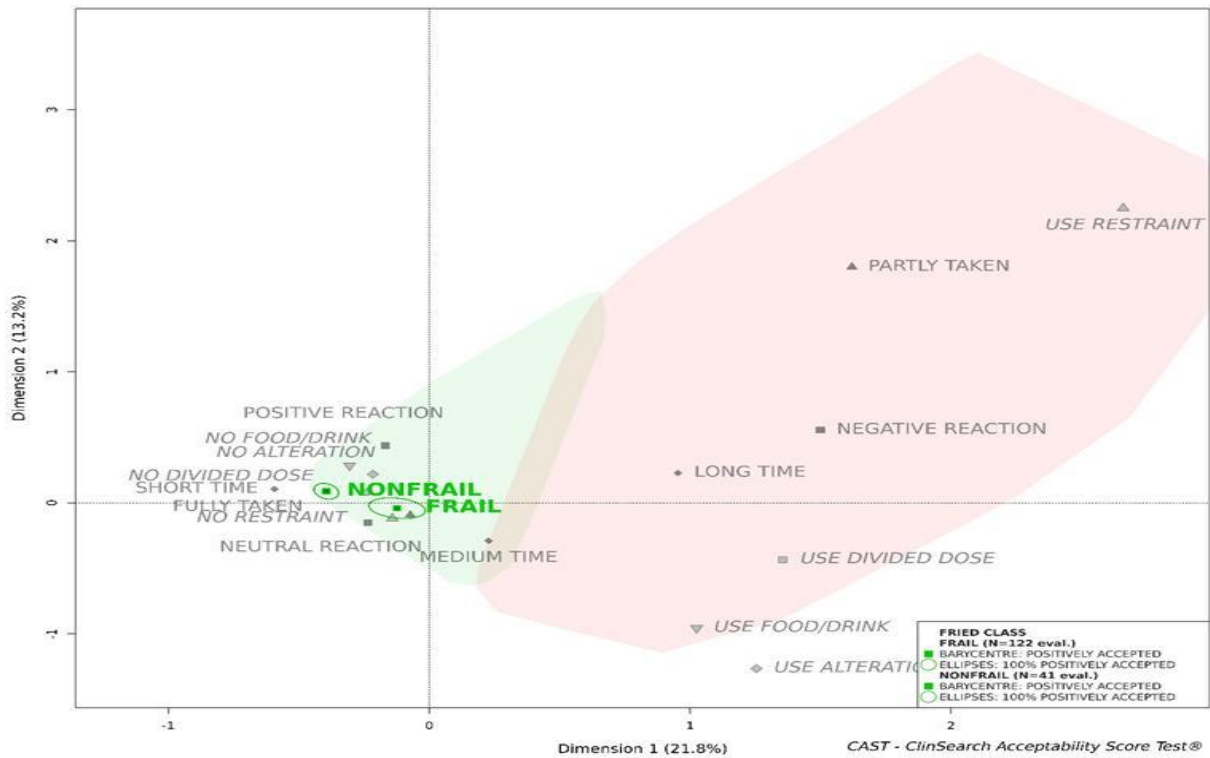
Carte 19 : Acceptabilité des anticoagulants chez les patients ayant des troubles ou non de déglutition (N =171)

2.2.2.7 Fragilité

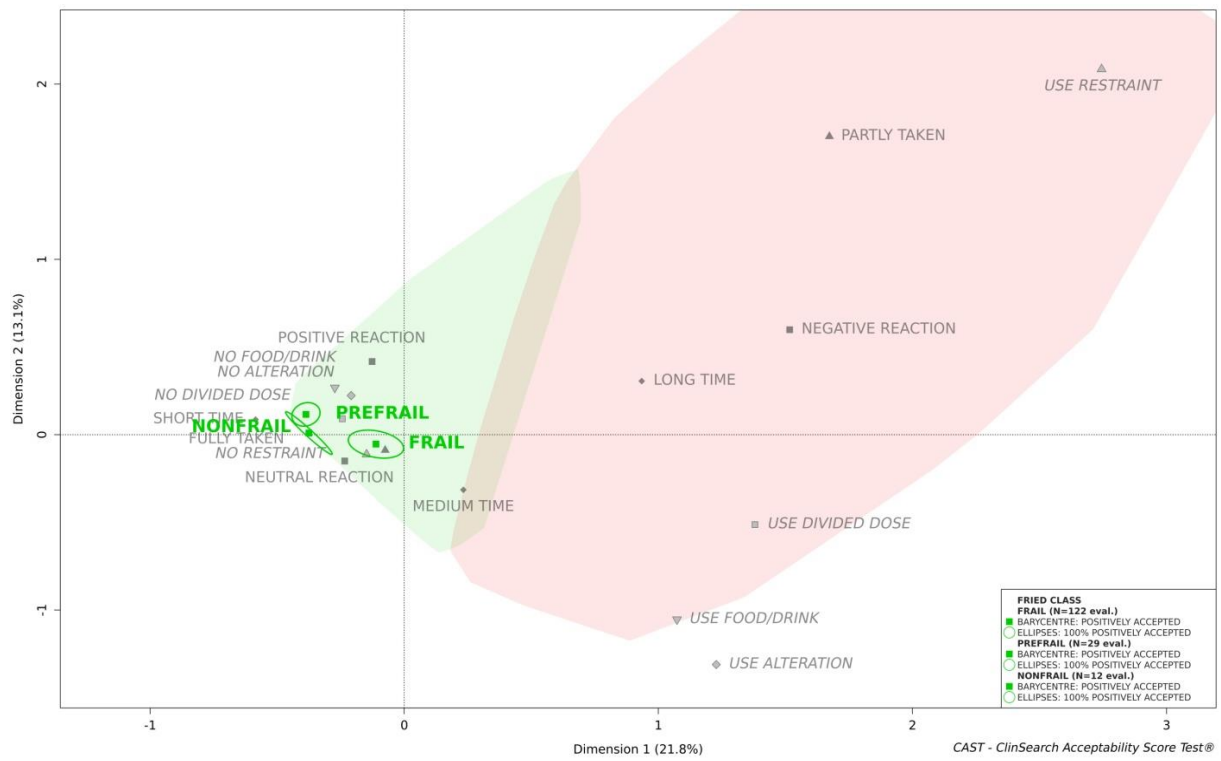
On retrouve une tendance à une acceptabilité des anticoagulants oraux moindre chez les patients présentant un phénotype fragile, par rapport aux patients n'ayant pas ce profil (Carte 20.1).

Le seuil de significativité n'étant pas atteint pour les sous-groupes pré-fragiles et fragiles, on ne peut que constater une tendance à une différence entre le phénotype fragile par rapport aux phénotypes robuste ou pré-fragile (Carte 20.2).

De plus, la distinction d'acceptabilité des anticoagulants en fonction du statut de fragilité n'apparaît pas comme étant linéaire, puisque seule l'ellipse représentant le barycentre des observations réalisées chez des patients présentant les 5 critères de fragilité se distinguait des autres. De même, 47% des observations de ce sous-groupe se situaient dans le cluster « non accepté ». Ces résultats sont synthétisés dans la Carte 20.3.



Carte 20.1 : Acceptabilité des anticoagulants oraux des patients "fragiles" versus "non fragiles" (N = 163)



Carte 20.2 : Acceptabilité en fonction des catégories de fragilité (N = 163)



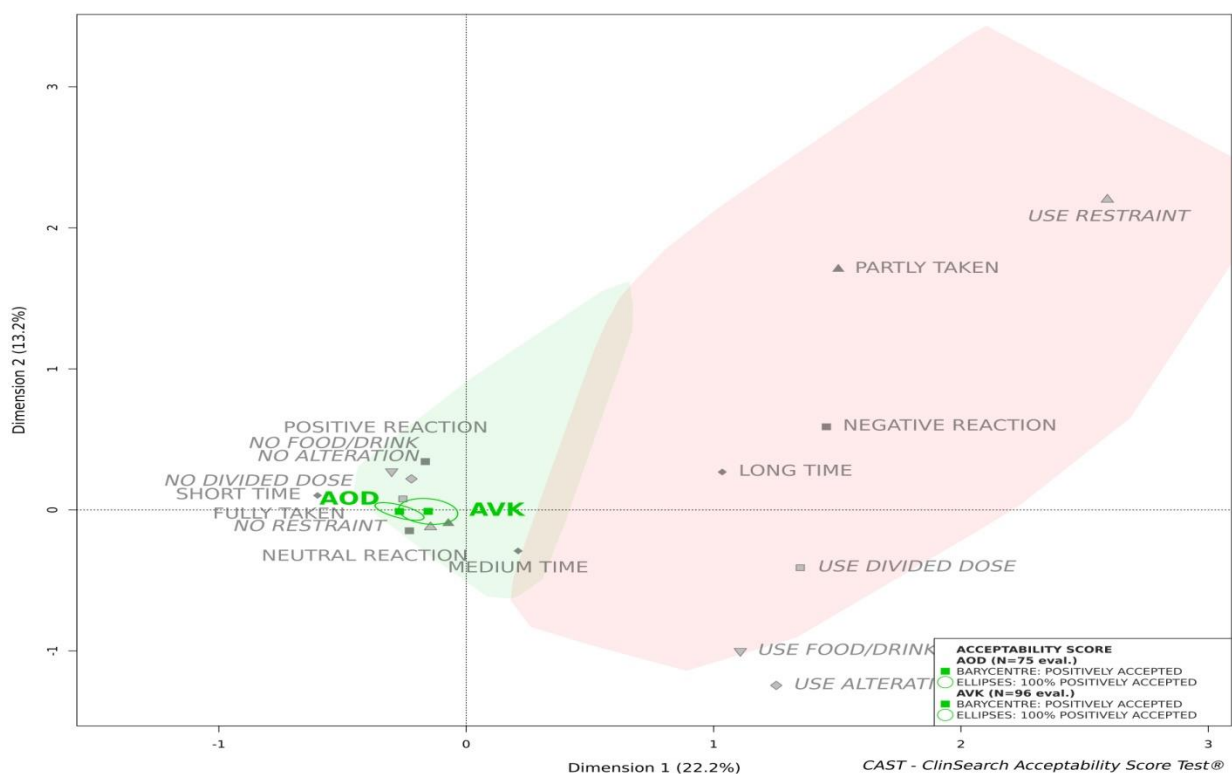
Carte 20.3 : Acceptabilité en fonction des scores de fragilité (N = 163)

2.2.3 Comparaison des profils d'acceptabilité en fonction des différents traitements observés : AOD versus AVK

Nous n'avons pu observer que 2 patients sous dabigatran (inhibiteur du facteur IIa) pendant la période de l'étude, de même que 2 patients sous warfarine 5mg. Ces patients ne peuvent être inclus dans des analyses dédiées, du fait du trop faible effectif et sont ainsi inclus respectivement dans la classe AOD et dans la classe AVK.

Parmi nos observations, le rivaroxaban 20mg semble celui qui a le meilleur profil d'acceptabilité, suivi par la fluindione 20mg, le rivaroxaban 15mg puis la warfarine 2mg, sans qu'on puisse observer de différence statistiquement significative entre ces traitements (Carte 3, page 34).

L'acceptabilité des AOD chez les sujets de plus de 65 ans semble meilleure que celle des AVK, comme le montre la Carte 21 ci-dessous. Les ellipses se chevauchant, cela traduit simplement une tendance et non un résultat statistiquement significatif.



Carte 21 : Acceptabilité des AOD versus AVK chez les patients de plus de 65 ans (N = 171)

1 Rappel des principaux résultats de notre étude

En ce qui concerne notre objectif primaire, au vu des résultats présentés dans la Carte 2 (page 33), notre étude montre que les anticoagulants oraux sont des médicaments dont le profil d'acceptabilité est, de manière statistiquement significative, "accepté", dans notre population d'étude.

En ce qui concerne les objectifs secondaires, nous retrouvons les résultats suivants :

- L'âge, le sexe, le statut marital et la polymédication n'influencent pas l'acceptabilité des anticoagulants (Cartes 8, 9, 10 et 11 respectivement page 37, 38, 38 et 39).

L'acceptabilité des anticoagulants était meilleure, de manière statistiquement significative :

- Chez les patients ambulatoires par rapport aux patients hospitalisés (Carte 12, page 40).
- Chez les patients vivant au domicile par rapport à ceux institutionnalisés (Carte 13, page 41).
- Chez les patients prenant leur traitement seul, par rapport à ceux qui avaient besoin de l'aide d'une tierce personne pour ce faire (Carte 14, page 42).
- Chez les patients présentant un score IADL à 4/4, par rapport à ceux qui avaient un score à 0/4 (Carte 16, page 44) ; néanmoins, la puissance statistique ne nous permettait pas de conclure à une association linéaire inverse.
- Chez les patients ne présentant pas de troubles cognitifs, par rapport à ceux qui en présentaient (Carte 18.1, page 47) ; néanmoins, la puissance statistique ne nous permettait pas de conclure formellement à une association linéaire inverse.
- Chez les patients non-fragiles, par rapport aux patients fragiles (Carte 20.1, page 49) ; néanmoins, la puissance statistique ne nous permettait pas de conclure à une association linéaire inverse.

Nous retrouvons enfin les tendances statistiques suivantes :

- L'acceptabilité des anticoagulants semble moins bonne chez les patients présentant des troubles de déglutition (Carte 19, page 48).
- Les AOD semblent avoir des profils d'acceptabilité meilleurs que les AVK dans notre population (Carte 21, page 51).

2 Faiblesses et Forces de notre étude

2.1 Faiblesses du travail

2.1.1 Risque de biais d'observation

L'observation non participante (tant de l'observateur que des aidants, professionnels ou non) a pu influencer le résultat de la prise du médicament. Néanmoins, bien que le moyen le plus sûr aurait consisté à un enregistrement vidéo pour réaliser une hétéro-évaluation a posteriori, ce dernier comprend des contingences techniques majeures, incompatibles avec les moyens à notre disposition.

De plus, l'hétéro-observation de la réaction du patient, validée par la Food and Drug Administration (70), semble adaptée aux patients présentant des troubles cognitifs, nous permettant de minimiser ce risque de biais.

2.1.2 Risque de biais de mesure à cause d'un vecteur nutritionnel

Le fait d'utiliser comme vecteur nutritionnel de la compote de pomme peut modifier l'acceptabilité du fait du composant sucré de ce dessert. Ce vecteur nutritionnel pourrait donc influencer le résultat du critère de jugement principal.

L'utilisation du vecteur nutritionnel a pu participer à la différence de proportions des réactions positives, neutres et négatives dans notre travail (Tableau 6) : les réactions sont neutres dans 95% des observations sans utilisation du vecteur nutritionnel alors qu'elles sont négatives dans 45,1% des observations lorsqu'un vecteur est utilisé. A l'inverse, la réaction est positive dans 2,8% des observations sans vecteur nutritionnel par rapport à 19,3% des patients avec un vecteur nutritionnel. Le test exact de Fisher utilisé pour comparer ces proportions retrouve une p-valeur < 0,00005.

	Réaction positive	Réaction neutre	Réaction négative
Pas de vecteur nutritionnel	4	129	7
Vecteur nutritionnel utilisé	6	11	14

Tableau 6 : Réaction du patient en fonction de l'utilisation ou non d'un vecteur nutritionnel

Néanmoins, la réaction la plus fréquente dans le groupe « vecteur nutritionnel » est négative. Cela nous invite à nous poser la question des facteurs de confusion sur cette variable :

- L'utilisation d'un vecteur étant souvent liée à la présence de troubles de déglutition, ces derniers survenant plus fréquemment lorsque des troubles cognitifs sévères sont

présents, ne pourraient-ils pas être responsables pour partie de la réaction négative du patient ?

- Le fait de broyer le médicament peut altérer son goût et sa palatabilité, et être possiblement responsable d'une réaction négative.

Nous n'avons pas pu minimiser davantage ce biais de mesure, faute de l'existence d'un vecteur nutritionnel neutre. L'impact de cette mesure dans les résultats finaux est néanmoins minimisé par le recours à une analyse multidimensionnelle, considérant simultanément les différents comportements d'intérêt.

Enfin, cela représente une observation de vie réelle, correspondant à la réalité des pratiques.

2.1.3 Risque de biais de mesure sur les résultats concernant la fragilité

Autant que faire se pouvait, les critères de fragilité étaient mesurés à l'état stable ou observés à l'issue d'une période de rééducation efficace, à distance de tout épisode aigu. Dans le cas contraire, les critères utilisés étaient ceux connus antérieurement à l'hospitalisation, ce qui peut conduire à un biais de mesure par un éventuel biais de mémorisation. Ce dernier a été minimisé par la consultation du dossier médical, avec l'accord préalable des patients.

De plus, la robustesse de cette donnée est formellement attestée pour tous les patients ambulatoires et ceux institutionnalisés (USLD ou EHPAD) soit 34 % des patients.

2.1.4 Réserve sur certains objectifs secondaires

La puissance statistique des résultats concernant certains objectifs secondaires a été insuffisante pour pouvoir conclure, de nombreux sous-groupes n'atteignant malheureusement pas l'effectif seuil défini a priori de 30 observations. Il s'agit des observations réalisées pour le dabigatran, pour les patients présentant une situation de robustesse ou de pré-fragilité selon les critères de Fried, pour les patients ayant des troubles de déglutition, pour des patients présentant une atteinte cognitive sévère et les patients avec des scores IADL de 2 ou 3.

De ce fait, il est impossible d'attester si l'acceptabilité se modifie de manière linéaire vis-à-vis de ces variables. Ces résultats sont néanmoins informatifs dans leur caractère exploratoire et permettent de dégager des tendances statistiques, en particulier lorsque les résultats sont soumis à des effets seuils comme la sévérité des troubles cognitifs, le statut de fragilité ou l'altération des IADL.

2.1.5 Résultats inattendus

2.1.5.1 Absence d'association linéaire inverse de diverses variables sur l'acceptabilité des anticoagulants malgré des scores statistiquement significatifs

✓ Indépendance Fonctionnelle Instrumentale (IADL)

Nous n'observons pas dans nos résultats d'association linéaire inverse entre le score IADL et l'acceptabilité des anticoagulants, du fait de la faible représentation des patients ayant un score à 2/4, comme le montre la grande taille de l'ellipse de confiance sur la Carte 15, page 43. Seules les observations menées sur des patients ayant un score IADL à 0/4 se démarquent dans les résultats d'acceptabilité. Ces patients, qui sont évalués comme étant les plus dépendants, sont d'ailleurs de manière statistiquement significative plus fréquemment institutionnalisés que ceux évalués plus indépendants : sur les 44 patients ayant un score IADL à 0/4, la proportion de ceux qui résident en institution est plus élevée (18/32, 56,25 %) que la proportion de ceux vivant au domicile (26/139, 18,7 %), p-valeur = 0,00001 (test du Chi-2).

L'hypothèse que nous formulons est que ces patients sont plus fréquemment atteints de troubles cognitifs et/ou de fragilité. Cela est d'ailleurs concordant avec nos observations sur l'acceptabilité des anticoagulants en fonction du profil cognitif, qui connaît des résultats équivalents. Nous notons également que parmi les 44 patients avec un score IADL à 0/4, 15 présentaient des troubles de déglutition, soit 34%.

En ce qui concerne l'évaluation de l'indépendance fonctionnelle, l'utilisation du score ADL n'a pas été rendue possible du fait de la méthodologie de l'étude princeps de laquelle découle notre étude ancillaire, mais nous avons pu néanmoins évaluer l'indépendance fonctionnelle instrumentale (IADL). Bien qu'il ne s'agisse que d'un reflet imparfait de l'indépendance fonctionnelle, cette échelle comprend un avantage a priori, à savoir l'évaluation de la capacité du patient à prendre son traitement correctement, sans introduire de biais de confusion avec notre critère de jugement.

Malgré la cohérence interne de ces résultats, la puissance statistique manque afin de pouvoir mener des comparaisons et nos résultats restent teintés d'un manque de puissance qui permettrait de vérifier une association linéaire inverse entre le degré d'altération fonctionnelle et le profil d'acceptabilité, alors que la Carte 16 (page 44) montre bien une différence d'acceptabilité entre les patients ayant un score à 4/4 et à 0/4.

✓ **Sévérité de l'atteinte cognitive (MMSE)**

Comme nous l'avons vu précédemment, notre étude manque d'observations de patients présentant des troubles cognitifs à un stade sévère et de nombreux patients présentant des troubles n'avaient pas de MMSE de référence à disposition.

Malgré les résultats présentés dans la Carte 18.1 (page 47) qui montrent bien la différence statistiquement significative d'acceptabilité des anticoagulants entre les patients présentant des troubles cognitifs et ceux qui en sont exempts, cela nous empêche de conclure à une association linéaire inverse entre l'acceptabilité des anticoagulants, quoique cette hypothèse puisse être particulièrement pertinente à formuler.

De plus, bien que le MMSE soit une évaluation cognitive globale de référence, les valeurs seuils pour définir la sévérité de l'atteinte cognitive ne tiennent pas compte du niveau socioculturel, ni du retentissement fonctionnel de l'atteinte cognitive. D'autres scores auraient pu être utilisés pour évaluer la sévérité de l'atteinte cognitive des patients, comme par exemple, le score Clinical Dementia Rating (CDR™)(71) qui permet une classification cliniquement pertinente. En effet, ce score associe les aspects cognitifs et les aspects d'indépendance fonctionnelle, ce qui permet de gommer les aspects socioculturels et de tenir compte des facteurs personnels antérieurs du patient.

L'utilisation de ce score en pratique courante ambulatoire de médecine générale n'est néanmoins pas recommandée.

Le besoin de formation pour effectuer une passation fiable et reproductible de ce test et les conditions de propriété intellectuelle de ce test constituent des freins à son utilisation, qui nous ont fait préférer utiliser le score MMSE, score de référence, dans notre étude.

✓ **Fragilité selon les critères de Fried**

Nous n'observons pas non plus dans nos résultats d'association linéaire inverse entre l'acceptabilité et la fragilité selon les critères de Fried.

Malgré une différence statistiquement significative entre les patients non fragiles et les fragiles (Carte 20.1, page 49), la tendance statistique qui pouvait se dégager dans la Carte 20.2 (page 50) semble franchement tirée par la mauvaise acceptabilité des traitements chez les patients présentant les 5 critères de fragilité de Fried (Carte 20.3 page 50).

En dernier lieu, l'utilisation des critères de Fried, bien que très documentée comme reflet de la fragilité (40), a pu constituer une limitation potentielle dans notre travail puisque son

évaluation ne pouvait être systématiquement réalisée suffisamment à distance d'une pathologie aiguë. Pour tenter de limiter le biais de mesure et de mémorisation, nous avons utilisé les données du dossier médical, l'entretien avec le proche aidant ainsi que des mesures réalisées à l'état stable, chez des patients ayant bénéficié d'une période de rééducation compatible avec leur projet de vie.

La mesure la plus défavorable était retenue en cas de divergence, ce qui contribue sans doute à la surestimation de la proportion de patients fragiles dans notre étude. En effet, la prévalence de fragilité était à 74,8% dans notre étude (avec 7,3% de patients robustes et 17,8% de patients pré-fragile) quand différentes études, en fonction des méthodes et des populations, retrouvent une prévalence de la fragilité entre 13% et 17% et la robustesse varie entre 32 et 47%, voire une récente revue de la littérature (72,73) retrouve une prévalence de la fragilité entre 5 et 59%.

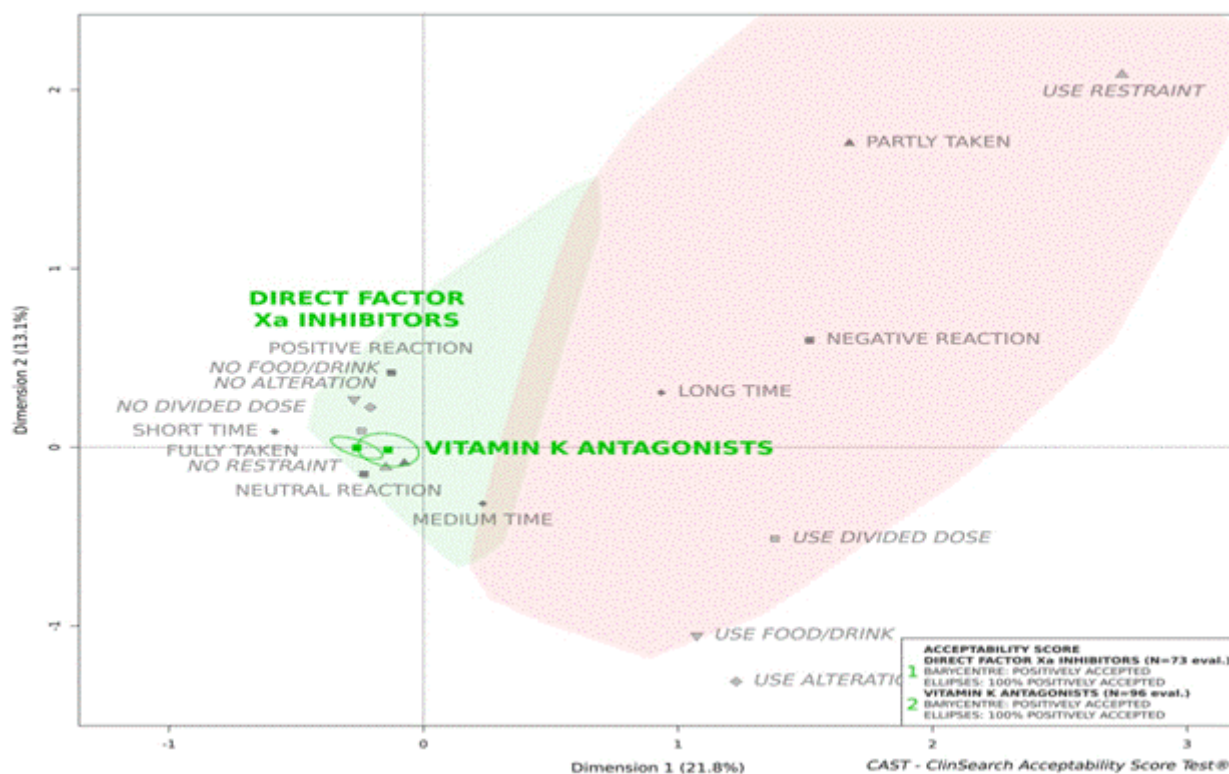
Finalement, nous retenons des différents résultats sur nos objectifs secondaires que les facteurs qui pourraient influencer l'acceptabilité sont davantage la présence d'un ou plusieurs syndromes gériatriques, ce d'autant qu'ils sont sévères ou associés plutôt que le lieu de vie et/ou le fait d'avoir besoin d'aide pour prendre les traitements.

2.1.5.2 Tendances à une différence d'acceptabilité entre les anticoagulants

Même si le profil d'acceptabilité semble différent entre les anticoagulants oraux directs et les anti-vitamines K (Carte 21, page 51), nous n'avons pas la puissance statistique suffisante pour observer une différence statistiquement significative.

De plus, nous avons dans notre effectif peu de patients recevant du dabigatran (N = 2) ou de l'apixaban (N = 0), malgré une période d'inclusion longue. A noter, la Carte 22 (page 58) excluant les 2 observations de patients recevant du dabigatran ne montre pas de tendance statistique à un meilleur profil d'acceptabilité observé chez les patients recevant du rivaroxaban par rapport aux AVK.

Toutefois, on retrouve dans la littérature un impact de la forme galénique des médicaments sur l'acceptabilité : les comprimés ayant une taille inférieure à 8mm ont un meilleur profil d'acceptabilité que ceux dont la taille dépasse 8mm, pour les patients ayant des troubles de déglutition (60). Or, la taille des comprimés de rivaroxaban (6mm quel que soit le dosage) et celles de la warfarine et de la fluindione (9mm pour les deux), pourrait être le facteur explicatif de cette tendance statistique à une différence de profil d'acceptabilité entre ces deux familles de traitement.



Carte 22 : Acceptabilité des Inhibiteurs directs du Facteur Xa versus AVK (N = 169)

2.2 Forces du travail

2.2.1 Taux de participation élevée

Seuls trois patients sur les 174 patients sollicités ont refusé de participer à l'étude.

2.2.2 Qualité du recueil des données

Concernant l'objectif principal : cette méthodologie est exploratoire et n'a pas pour objectif de remplacer une évaluation médico-économique. Néanmoins, la limite de 30 observations pour avoir un seuil de significativité, fixée a priori, a été atteinte pour trois substances (fluindione, rivaroxaban, warfarine).

En dehors de l'appréciation de la sévérité des troubles cognitifs par le score MMSE, chez qui la donnée manquait chez 51 patients (29,8%), aucune des variables étudiées n'avait un taux de données manquantes supérieur à 5%.

2.2.3 Population âgée, fragile

L'âge médian de notre population cible était de 87 ans, ce qui correspond à une population de patients âgés. Ces patients présentaient par ailleurs de nombreuses pathologies et différents profils de vieillissement, dont la plupart ne sont habituellement que peu inclus dans les études¹⁵, ce qui constitue une force de notre travail.

3 Validité externe

3.1 Etude innovante

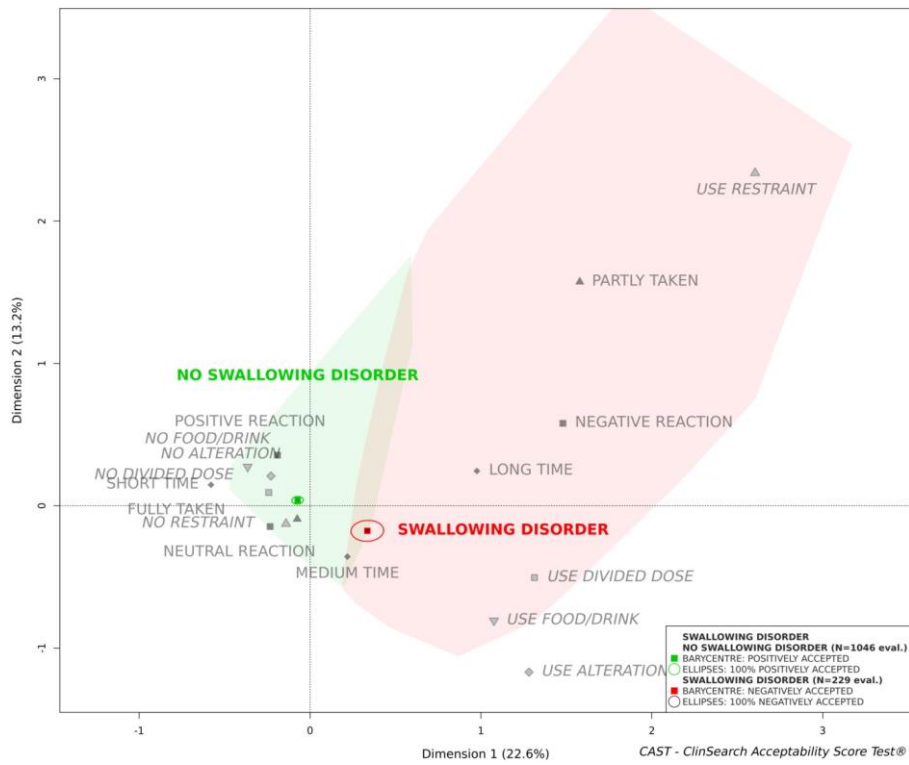
Ce travail est une première étude avec une méthodologie validée sur l'acceptabilité des anticoagulants oraux chez le sujet âgé. Il existe néanmoins de nombreux travaux d'efficacité et de tolérance des anticoagulants chez le sujet âgé (74–77) (par exemple l'étude NACORA (78)).

3.2 Acceptabilité d'un médicament : impact de la galénique

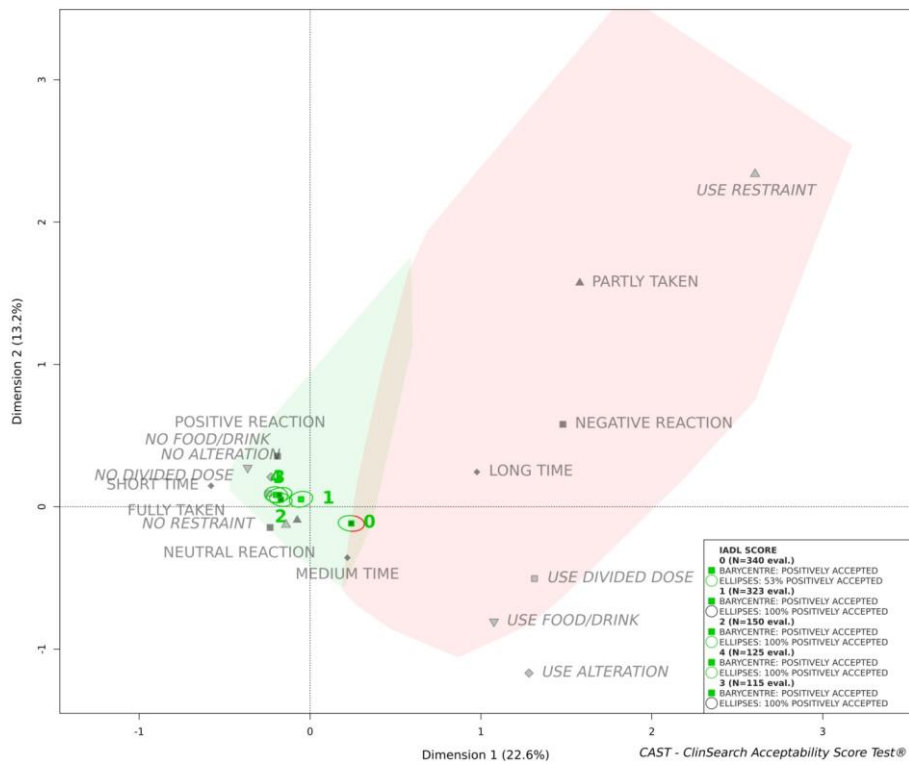
En utilisant les résultats d'évaluation d'acceptabilité d'autres classes thérapeutiques chez des patients âgés, constituant l'étude princeps, nous pouvons retrouver des résultats analogues aux nôtres.

On retrouve des profils d'acceptabilité différents en fonction la présence de certains syndromes gériatriques, comme les troubles de déglutition, les scores aux quatre items IADL et les scores extrêmes aux quatre items IADL, la présence de trouble cognitifs, l'administration par une tierce personne.

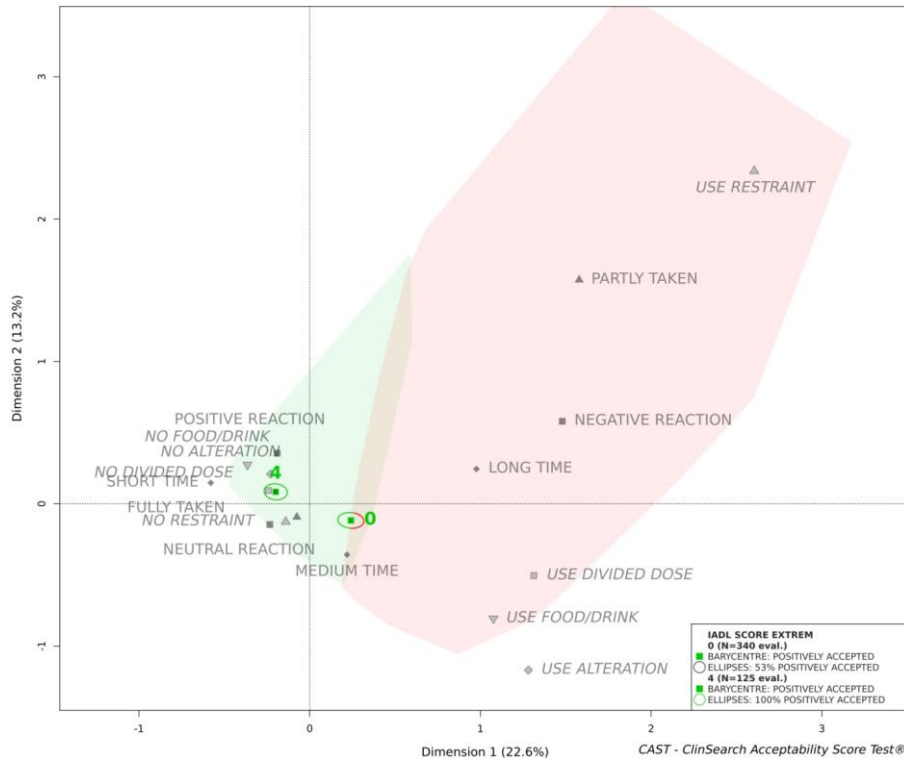
¹⁵ Bien qu'une étude intitulée « SAFIR », menée par le Professeur Hanon Olivier (AP-HP), soit en cours de publication.



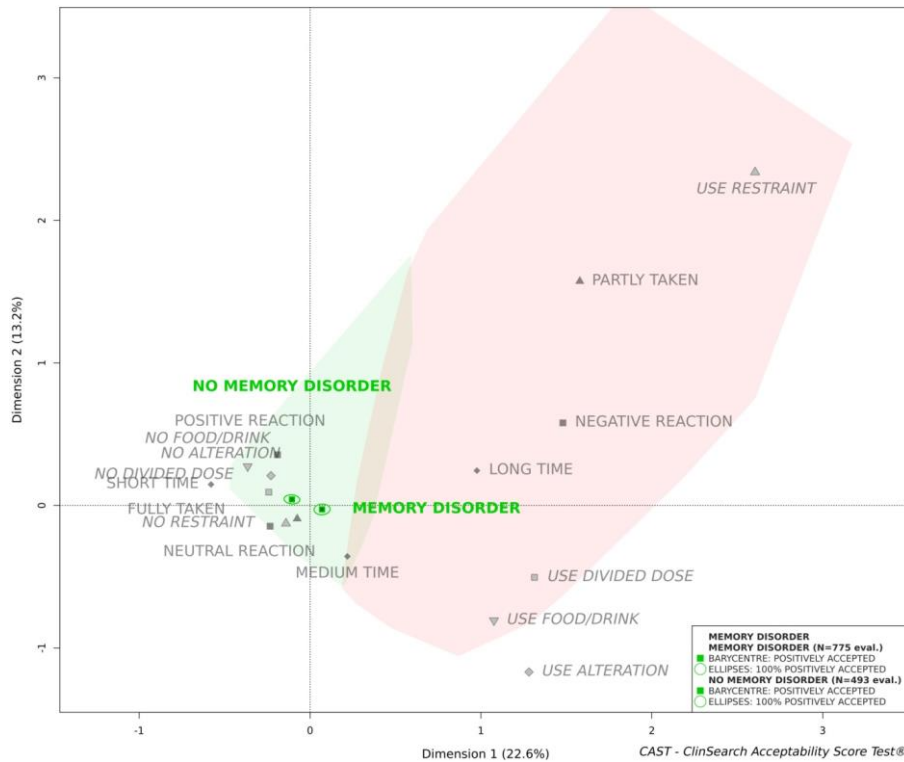
Carte 23 : Acceptabilité des médicaments oraux en fonction de la présence ou non de trouble de déglutition (N = 1295)



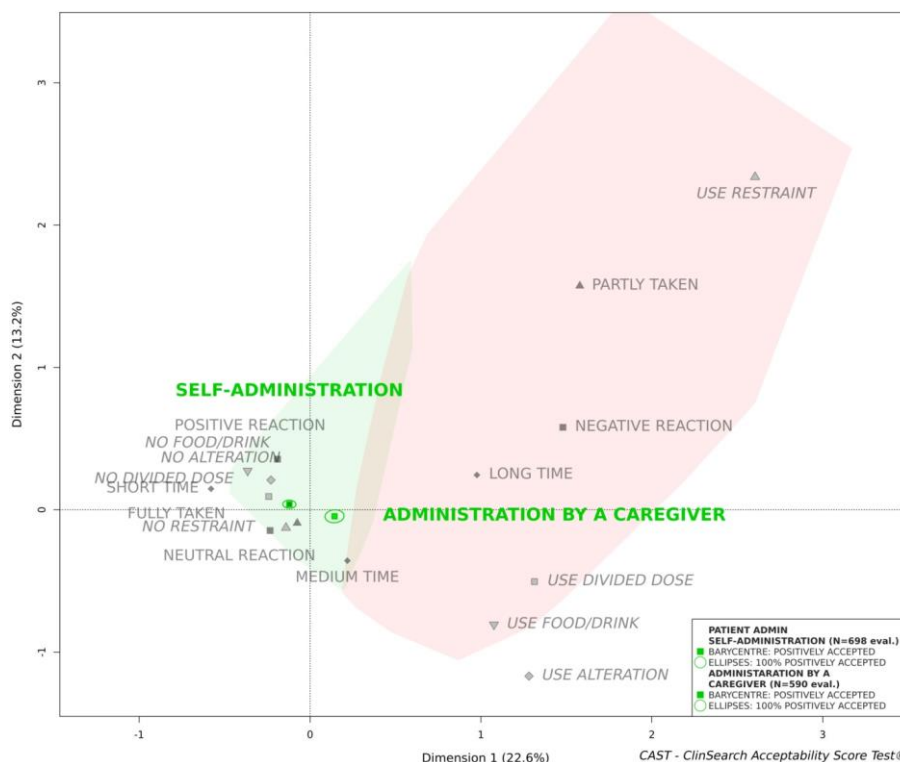
Carte 24 : Acceptabilité des médicaments oraux en fonction des scores aux IADL (N = 1295)



Carte 25 : Acceptabilité des médicaments oraux en fonction des scores extrêmes aux IADL (N = 1295)



Carte 26 : Acceptabilité des médicaments oraux en fonction de la présence ou non de troubles cognitifs (N = 1295)

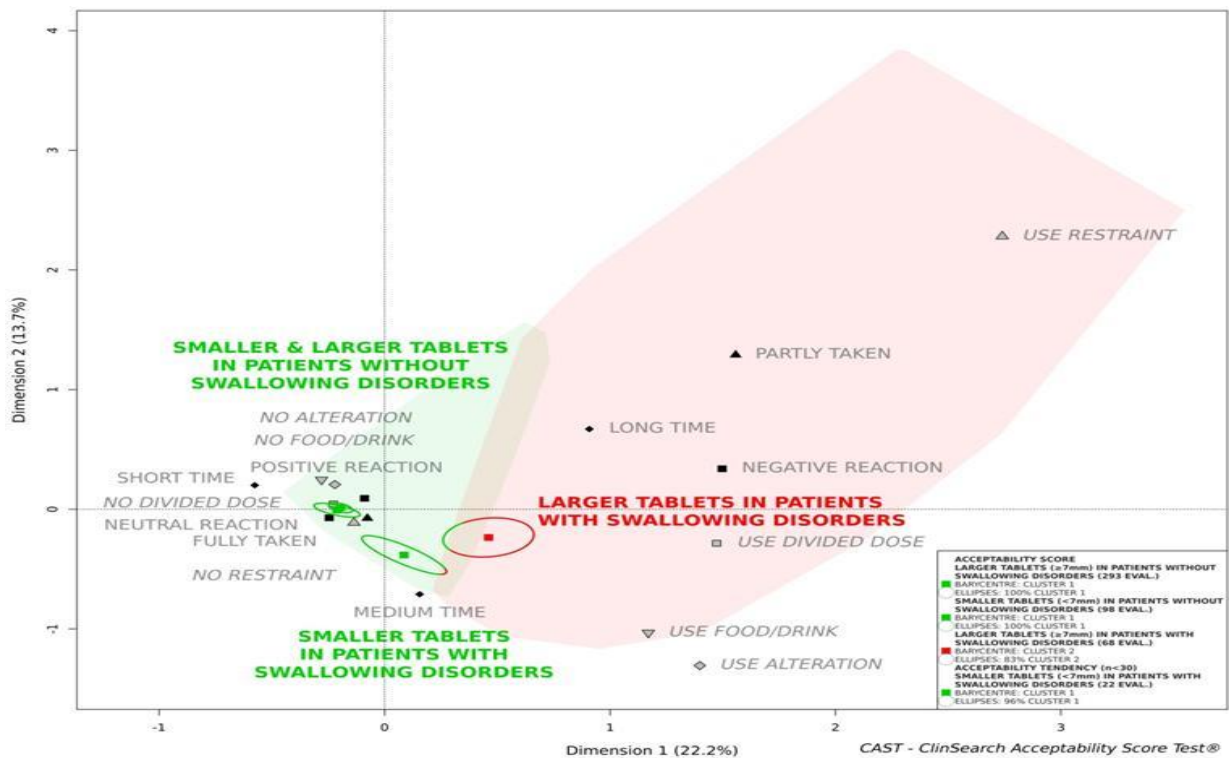


Carte 27 : Acceptabilité des médicaments oraux en fonction de l'administration ou non par une tierce personne du traitement (N = 1295)

Les profils d'acceptabilité en fonction de la présence de troubles de déglutition et de la forme galénique sont représentés dans la Carte 28 (page 63) : la taille des comprimés n'influence pas le profil d'acceptabilité chez les patients ne présentant pas de trouble de déglutition.

En revanche, le profil d'acceptabilité des petits comprimés (taille < 8 mm) est meilleur que celui des gros comprimés chez des patients présentant des troubles de déglutition.

Enfin, le fait que les critères d'âge, de sexe, de lieu et de mode de vie ne modifient pas le profil d'acceptabilité tend à confirmer que la notion d'âge physiologique, tenant compte de l'impact des comorbidités et la présence de syndromes gériatriques, est plus importante que celle d'âge civil.



Carte 28 : Acceptabilité en fonction de la taille du comprimé et de la présence ou non de trouble de déglutition

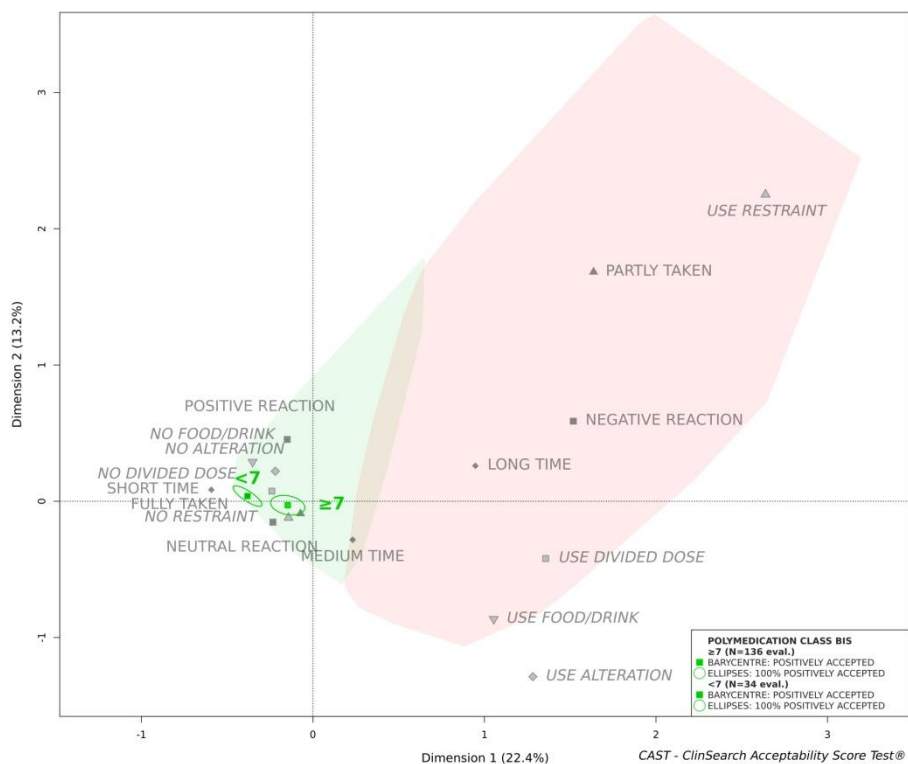
(N = 1295)

3.3 Polymédication

Selon la Carte 11 (page 39), nous n'avons pas pu conclure à une différence statistiquement significative de l'impact du nombre de traitements sur l'acceptabilité, en prenant comme définition acceptée de la polymédication, définie a priori dans notre méthodologie, comme la prise de strictement plus de 4 traitements. Néanmoins, une analyse post-hoc de notre travail conduit à retrouver une différence de score d'acceptabilité lorsque le nombre de médicaments dépasse 7 traitements quotidiens (Carte 29, page 64). De plus, le manque d'observations pour des patients prenant strictement moins de 5 traitements ne permet pas d'observer une association linéaire inverse entre l'acceptabilité et le nombre de traitements.

Toutefois, on retrouve une analyse de l'impact de la polymédication qui pourrait influencer l'acceptabilité (79) : en provoquant une xérostomie, une dysgueusie ou des troubles olfactifs, la polymédication pourrait ainsi modifier l'acceptabilité.

Quoiqu'il en soit, la polymédication étant associée à la fragilité et cette dernière étant associée à une acceptabilité moindre des traitements (80), l'intrication de ces deux syndromes gériatriques est susceptible de diminuer l'acceptabilité des traitements.



Carte 29 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de la polymédication (N = 171)

4 Généralisation des résultats : difficultés de recrutement de patients en cabinets de ville

Notre méthodologie d'inclusion la plus large possible permet de ne pas ignorer une partie de la population âgée de plus de 65 ans, afin d'être représentative de la pratique courante.

Alors que le nombre de médecins généralistes en région parisienne diminue (-0,4% entre 2017 et 2018 (81)) et que la population âgée de plus de 65 ans augmente dans le même temps, nous aurions pu retrouver une utilisation plus grande de ces traitements en médecine générale et ainsi, augmenter la proportion de patients totalement ambulatoires.

Malgré une période d'inclusion longue et de multiples relances, nous ne sommes pas parvenus à inclure davantage de patients dans notre étude. Des travaux menés en ville sur des patients ambulatoires retrouvent que la primo-prescription d'une thérapeutique anticoagulante est néanmoins réalisée par le médecin généraliste dans 11,9% des situations (82).

Malgré nos tentatives, nous ne sommes pas parvenus à recruter davantage de cabinets de médecins généralistes pour augmenter le recrutement, avec des limitations éthiques quant aux moyens d'entrer en contact avec les patients sans rompre le secret professionnel. Il a été néanmoins évoqué ce genre de limites en pratique de recherche ambulatoire : le recours à des Assistants de Recherche Clinique Ambulatoires pourrait être une solution à cette limitation (83).

Cette limitation en matière de recrutement, est sans doute l'explication à la sur-représentation des patients fragiles dans notre population d'étude, ce d'autant que le lieu de recrutement principal, un hôpital de référence en matière de prise en charge gériatrique, peut contribuer à la sur-représentation de patients fragiles et polymédicamentés avec environ 10 médicaments.

Hormis sur ce critère, notre population d'étude ne diffère pas de la population cible : nous retrouvons une majorité de femmes, vivant à domicile et une prévalence des troubles de déglutition conforme à la littérature (18,84).

5 Perspectives et hypothèses supplémentaires

5.1 Analyse médico-économique

Les données sur l'efficacité et la tolérance ne manquent pas sur les anticoagulants même en matière d'années de qualité de vie gagnées (85–87). Néanmoins, compte-tenu de l'utilisation chronique de ces traitements en situation thérapeutique, nous nous posons la question de la prise en compte de l'ensemble des surcoûts liés à la préparation par un tiers (professionnel), à la modification d'apparence (broyage), à la surveillance biologique (INR, fonction rénale, ...), au temps de professionnel de santé passé à ajuster les posologies à la situation clinique (soit à l'INR, soit à la fonction rénale) dans ces études, que l'on peut de surcroît corrélérer à une meilleure acceptabilité et donc potentiellement, à une meilleure expérience de qualité de vie.

L'intégration des données d'acceptabilité aux données d'analyse médico-économique pourrait être un élément intéressant à apporter à la notion de qualité de vie.

Notons qu'un projet de recherche proche de ces ambitions a vu le jour (Projet MIKADO) : étude médico-économique de comparaison de deux stratégies de traitement anticoagulant (AVK vs AOD) chez les sujets âgés résidant en EHPAD sur une durée de 3 mois (88).

5.2 Faire évoluer la pharmacopée (galénique et emballage)

L'Union Européenne a comme volonté de prendre en compte l'acceptabilité des médicaments chez les personnes de plus de 65 ans dans la procédure d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Bien qu'il existe plusieurs trajectoires de vieillissement (en particulier le vieillissement réussi et le vieillissement pathologique, comprenant des syndromes gériatriques), la balance bénéfico-risque des traitements anticoagulants a été évaluée comme étant favorable y compris chez des patients vulnérables (89): leur acceptabilité est donc un enjeu important.

La question des propriétés physico-chimiques (stabilité, modification de conformation moléculaire avec mélange à d'autres produits, par exemple un vecteur nutritionnel ou

d'autres médicaments broyés) et des propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants broyés hors AMM n'a pas encore été résolue. Cela pose déjà la question éthique, pour le prescripteur, du choix entre un traitement dont l'acceptabilité est améliorée par une modification galénique hors AMM par rapport à un traitement dont l'acceptabilité est moindre mais avec une voie d'administration conforme à son AMM. La double tâche d'une modification des AMM existantes, tenant compte de ces données et de l'obtention des AMM à venir constituera un enjeu majeur pour les patients de demain.

À la lumière de notre étude, il nous apparaîtrait efficient que les médicaments les plus utilisés chez les sujets âgés soient développés dans une forme galénique adaptée, permettant d'éviter les éventuelles altérations répétées de forme et/ou qu'ils soient associés à un vecteur universel qui optimise l'acceptabilité des médicaments sans altérer ses propriétés pharmacocinétiques.

De plus, la diminution de la polymédication par l'optimisation d'associations fixes fréquemment utilisées serait potentiellement un avantage pour l'acceptabilité et l'observance des traitements, sous réserve d'une éventuelle possibilité d'adaptation des posologies à la fonction rénale, le cas échéant (90,91). Notons qu'un travail d'identification des principes actifs dont la galénique semble mal acceptée par les patients est en cours à l'AGEPS.

L'impact, pour les cliniciens, est ainsi double : à la fois, pouvoir tenir compte des critères limitant l'acceptabilité (tels que nous l'avons identifié dans notre étude : la fragilité, les troubles de déglutition, les troubles cognitifs, ...) et aussi de connaître (ou présenter au patient) la galénique la mieux acceptée et la plus adaptée à la situation présentée par le patient.

5.3 Un véritable enjeu de médecine générale : (re)mettre le patient au cœur de la prise en charge

Enfin, notre travail permet de repenser le paradigme de l'observance : par le biais de l'acceptabilité, elle devient, plutôt qu'une donnée culpabilisante, un moyen de renforcer l'empowerment du patient sur son traitement et sa propre santé.

En posant la question de l'acceptabilité plutôt que celle de l'observance, on pourrait ainsi renforcer la relation médecin-patient et augmenter la place du patient dans la prise en charge de sa propre santé.

En se saisissant de cette question, le médecin traitant, pivot de la prise en charge du patient dans son parcours de soins, serait le plus à même d'aider le patient au choix (autant que faire se peut) du traitement médicamenteux le mieux accepté en tenant compte de la situation clinique, ce qui pourrait renforcer, dans le même temps, l'observance et l'efficacité des traitements ainsi que la relation médecin-patient.

Conclusion

La population âgée de plus de 65 ans, qui devient de plus en plus nombreuse, polymédiquée et exposée à un risque iatrogène majeur, est l'objet d'un intérêt croissant de l'AEM. En effet, depuis 2014, l'acceptabilité des médicaments est devenue une facette incontournable de l'évaluation de l'observance médicamenteuse. Cette dernière nécessite d'être évaluée pour des traitements à marge thérapeutique considérée étroite ou à risque iatrogène fréquent.

En posant la question de l'acceptabilité des anticoagulants chez la population âgée de plus de 65 ans, en France, nous réalisons une innovation conceptuelle.

Notre méthodologie de travail, exploratoire, permet néanmoins de répondre à la question de l'acceptabilité des anticoagulants chez les patients âgés de plus de 65 ans à Paris : nous pouvons conclure que les anticoagulants oraux sont des médicaments dont le profil d'acceptabilité est, de manière statistiquement significative, "accepté", dans notre population d'étude.

Bien que nous ne puissions conclure à une différence d'acceptabilité des anticoagulants qui soit statistiquement significative, nous retrouvons une tendance à une acceptabilité moindre de ces traitements lorsque des syndromes gériatriques tels que troubles cognitifs, troubles de déglutition, altération à au moins une des 4 IADL cognitives et/ou profil de fragilité "fragile" sont présents, en comparaison avec les patients ne présentant pas ces syndromes.

De plus, il apparaît que les AOD tendraient à être mieux acceptés que les AVK (potentiellement du fait de la taille plus faible de ces comprimés) dans notre population. Nous pouvons également exclure, dans notre travail, certains paramètres comme influençant l'acceptabilité des anticoagulants, tels que l'âge, le genre, le statut marital et la polymédication.

Notre travail, pensé comme un travail de recherche sur une thématique de médecine générale, centrée sur une prise en charge holistique du patient, nous autorise à repenser le paradigme de l'observance : par le biais de l'acceptabilité, elle devient, plutôt qu'une donnée culpabilisante, un moyen de renforcer l'empowerment du patient sur son traitement et sa propre santé. Des données d'évaluation médico-économique de moyen ou long terme tenant compte de l'acceptabilité, permettraient d'évaluer plus finement le gain des différentes stratégies en matière d'années de vie de qualité potentiellement gagnées.

Bibliographie

1. Eurostats. (page consultée le 20.03.2019). Structure de la population par grande tranche d'âge, UE-28, 2017-2080 [en ligne]. <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php>.
2. INSEE. (page consultée le 19.03.2019). Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050. [en ligne]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280826>.
3. European Medicine Agency. (page consultée le 18.03.2019). Concept paper on the need of a reflection paper on the quality requirements of medicines for older adults, 2013. [en ligne]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-reflection-paper-quality-aspects-medicines-older-people-first-version_en.pdf.
4. Union Européenne. (page consultée le 10.06.2018). Agence européenne des médicaments. [en ligne]. https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr.
5. European Medicine Agency. (page consultée le 20.03.2019). Concept paper on the need for a reflection paper on quality aspects of medicines for older people, 2013. [en ligne]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-reflection-paper-quality-aspects-medicines-older-people-first-version_en.pdf.
6. European Medicine Agency. (page consultée le 20.03.2019). Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population (Draft), 2017. [en ligne]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-pharmaceutical-development-medicines-use-older-population-first-version_en.pdf.
7. Van Riet-Nales DA, Hussain N, Sundberg KAE, Eggenschwyler D, Ferris C, Robert J-L, et al. Regulatory incentives to ensure better medicines for older people: From ICH E7 to the EMA reflection paper on quality aspects. *Int J Pharm.* 30 oct 2016;512(2):343-51.
8. Hanning SM, Lopez FL, Wong ICK, Ernest TB, Tuleu C, Orlu Gul M. Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences. *Int J Pharm.* 30 oct 2016;512(2):355-9.
9. Messina R, Becker R, van Riet-Nales DA, Stegemann S. Results from a preliminary review of scientific evidence for appropriateness of preparations, dosage forms and other product design elements for older adult patients. *Int J Pharm.* 30 janv 2015;478(2):822-8.

10. Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, et al. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs*. oct 2014;74(16):1871-89.
11. European Medicine Agency. Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials. 2018.
12. European Medicine Agency. (page consultée le 20.03.2019). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, 2013. [en ligne]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf.
13. Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique.
14. European Medicine Agency. (page consultée le 18.03.2019). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use (Draft), 2011. [en ligne]. https://www.federfarma.bergamo.it/PDF/Corsi/DRAFT_GL_PEDIATRIC_USE.pdf.
15. Ruiz F, Vallet T, Pensé-Lhéritier A-M, Aoussat A. Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population. *J Pharm Pharmacol*. avr 2017;69(4):406-16.
16. Lacaille S. Observance des traitements médicamenteux. Thèse. Paris: CHU Bichat; 2002.
17. Hughes CM. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drugs Aging*. 2004;21(12):793-811.
18. Baijens LW, Clavé P, Cras P, Ekberg O, Forster A, Kolb GF, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1403-28.
19. Murry T, Carrau RL, Chan K. *Clinical Management of Swallowing Disorders*. Plural Publishing Inc. Fourth Edition; 2016. 312 p.
20. Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, et al. Difficultés à avaler des formes posologiques orales solides dans une population de médecine générale: prévalence, causes et relation avec les formes posologiques. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 avril; 69 (4): 937-48.
21. Liu F, Ghaffur A, Bains J, Hamdy S. Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: A nested pilot validation questionnaire based observational study. *Int J Pharm*. 30 oct 2016;512(2):374-81.
22. Stegemann S, Ternik RL, Onder G, Khan MA, Van Riet-Nales DA. Defining Patient Centric Pharmaceutical Drug Product Design. *AAPS J*. 1 sept 2016;18(5):1047-55.
23. Fodil M, Nghiem D, Colas M, et al. Assessment of Clinical Practices for Crushing Medication in Geriatric Units. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(8):904-8.

24. Caussin M, Mourier W, Philippe S et al. L'écrasement des médicaments en gériatrie : une pratique « artisanale » avec de fréquentes erreurs qui nécessitait des recommandations. *Rev Med Interne*. 2012;33(10):546-51.
25. Paradiso LM, Roughead EE, Gilbert AL, et al. Crushing or altering medications: what's happening residential aged-care facilities? *Australas J Ageing*. 2002;21:123–1270.
26. Stegemann S, Gosch M, Breitzkreutz J. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. *Int J Pharm*. 1 juill 2012;430(1-2):197-206.
27. HCAAM 2015. (page lue le 25.02.2018). Nombre moyen de pathologies et traitements en fonction de l'âge en 2011. [en ligne]. http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/document_9_-_personnes_agees_etat_de_sante_et_dependance_-_quelques_elements_statistiques_.pdf.
28. WHO (Japon, Centre OMS de développement de la santé, 2004). « A glossary of terms for community health care and services for older persons ». In *Aging and Health Technical Report*.
29. Cour des comptes. Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale septembre 2003. [en ligne] <http://www.ccomptes.fr/Cour-des-comptes/publications/rapports/secu2003/introduction.htm>.
30. Legrain S. HAS Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé: Consommation, Prescription, latrogénie et Observance. 2005.
31. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 5 mars 2003;289(9):1107-16.
32. Insee. (page consultée le 18.03.19). Personnes vivant seules dans leur logement selon l'âge et le sexe en 2015 [en ligne]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381512#tableau-Donnes>.
33. Mouchoux C, Lépine MA, Goubier-Vial C, Wesolowski S. Fluidione : sa forme galénique est-elle adaptée à la personne âgée ? 12e congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, Saint-Malo 2008.(communication affichée).
34. Sefouni M, Dugast P, Goupil F, Metahri M. Contrôle de sécabilité du Previscan par uniformité de masse. Journée d'étude de la pharmacie hospitalière 2006 (communication affichée).
35. Pautas E, Despres J, Peyron I, Golmard J-L, Grange J, Koenig N, et al. Divisibility of warfarin and fluidione tablets tested in elderly patients and their family circle. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. juin 2011;9(2):171-7.
36. Soullier N. L'implication de l'entourage et des professionnels auprès des personnes âgées à domicile. *Études et Résultats*. 2011 n°771.

37. Lecroart A, Froment O, Marbot C, Roy D. Projections des populations âgées dépendantes. DRESS. N°43. septembre 2013. [consulté le 20.03.2019]. Disponible sur internet: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/article43.pdf>.
38. Forette F. Prévenir la dépendance : le défi de la longévité. Bull Acad Natl Med. 2009 février; 193 (2): 455-68; discussion 468-71.
39. Rolland Y, Benetos A, Gentric A, Ankri J, Blanchard F, Bonnefoy M, et al. [Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology]. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. déc 2011;9(4):387-90.
40. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):146-56.
41. Questions d'économie de la santé. (page consultée le 20.03.2019). Fragilité des personnes âgées et consommation de médicaments : polymédication et prescriptions inappropriées. [en ligne]. <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/230-fragilite-des-personnes-agees-et-consommation-de-medicaments.pdf>.
42. Santé publique France, bulletin hebdomadaire épidémiologique. (page consultée le 20.03.2019). Fragilité et consommation de médicaments en population âgée. [en ligne]. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/16-17/pdf/2017_16-17_3.pdf.
43. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Article 36: Art. L. 4130-1.
44. Observatoire national des seniors. (page consultée le 20.03.2019). Les enjeux de la longévité. [en ligne]. <http://observatoirenationalcnior.over-blog.com/2014/04/professeur-francoise-forette-hopital-broca-universite-paris-v-les-enjeux-de-la-longevite.html>.
45. N Bentzen. Wonca Dictionary of General/Family Practice, Wonca International Classification Committee, Månedsskrift for Praktisk Lægegerning. 2003.
46. HAS. (page lue le 20.03.2019). Documents Fiche points clés et solutions - Comment repérer la fragilité en soins ambulatoire. juin 2013. [en ligne]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parours_fragilite_vf.pdf.
47. Nikolaus T, Kruse W, Bach M, Specht-Leible N, Oster P, Schlierf G. Elderly patients' problems with medication. An in-hospital and follow-up study. Eur J Clin Pharmacol. 1996;49(4):255-9.
48. Rapport thématique : les anticoagulants en France en 2012, Etat des lieux et surveillance ANSM. 2012.
49. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) Actualisation, Rapport Juillet 2012.

50. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37, 2893–2962.
51. Rapport ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : états des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014.
52. Drouin L, Gegu M, Mahe J, et al. Observance du traitement anticoagulant oral chez le sujet âgé à l'ère des anticoagulants oraux directs. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 2017.
53. ENEIS : étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins. DREES. Fascicule Etudes et Résultats n°398. 2005.
54. EMIR. Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux, 2007.
55. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (étude ARISTOTLE). *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
56. AGEPS. (page consultée le 30.09.2019). Missions de l'AGEPS. [en ligne]. <http://ageps.aphp.fr/missions-de-letablissement-2/>.
57. ClinSearch. (page consultée le 30.09.2019). A propos de nous. [en ligne]. <https://www.clinsearch.net/index.php>.
58. Vallet T. Conception d'un outil d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments. [Mémoire de thèse. Sciences des Métiers de l'ingénieur]. Institut des sciences et technologies, Paris Institute of Technology. Arts et Métiers Paristech. 2017.
59. Vallet T, Belissa E, Laribe-Caget S, et al. A Decision Support Tool Facilitating Medicine Design for Optimal Acceptability in The Older Population. *Pharm Res*. 2018;35(7):136.
60. Belissa E. Acceptabilité des traitements chez les patients âgés de 65 ans ou plus, suivis à l'hôpital ou en EHPAD. [Thèse de pharmacie, Paris V]. 2017.
61. Perquy I, Belissa E, Vallet T, Ruiz F, Chevallier A, et al. Acceptabilité des anticoagulants chez les personnes de plus de 65ans. *L'ANNÉE GÉRONTOLOGIQUE VOLUME 31, 2017 TOME II, communication orale 01-3 p4*.
62. Recommandation de bonne pratique: Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. HAS. Décembre 2011.
63. Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Mini-Mental State Examination: une méthode utile pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. *Presse Med*. 1999 12 juin;28(21):1141-8.
64. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/28-29/pdf/2016_28-29_5.pdf.

65. Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Letenneur L. Four Instrumental Activities of Daily Living Score as a predictor of one-year incident dementia. *Age Ageing*. nov 1993;22(6):457-63.
66. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc*. nov 1992;40(11):1129-34.
67. Vallet T. Acceptabilité des médicaments dans les populations vulnérables. *Actualités pharmaceutiques*. avril 2019. Volume 58. numéro 585. page 39-41.
68. Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software*. 2008;25(1):1-18.
69. Fodil M, Fillette A, Trivale C. Considérations sur l'écrasement des comprimés en gériatrie. *Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* Volume 13, numéro 73 , février 2013 , pages 35-40.
70. Food & Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009.
71. Burke WJ, Miller JP, Rubin EH, Morris JC, Coben LA, Duchek J, et al. Reliability of the Washington University Clinical Dementia Rating. *Arch Neurol*. janv 1988;45(1):31-2.
72. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-1492.
73. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(10):1089-1096.
74. Wehling M, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging*. 2017;34(7):499-507.
75. Hanon O, Vidal J-S, Le Heuzey J-Y, Kirchhof P, De Caterina R, Schmitt J, et al. Oral anticoagulant use in octogenarian European patients with atrial fibrillation: A subanalysis of PREFER in AF. *Int J Cardiol*. 1 avr 2017;232:98-104.
76. Rouaud A, Hanon O, Boureau A-S, Chapelet G, Chapelet GG, de Decker L. Comorbidities against quality control of VKA therapy in non-valvular atrial fibrillation: a French national cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119043.
77. Hanon O. Novel oral anticoagulants and atrial fibrillation in the elderly. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. déc 2013;11(1 Suppl):34-40.

78. CNAMTS. Etude « en vie réelle » du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. 23juin2014.
79. Abgrall A : influence de la polymédication sur l'état nutritionnel de la personne âgée, analyse de ces en milieu hospitalier: quels enseignements pour le pharmacien d'officine? [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Nantes : UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques; 2015.
80. Saum KU et al. La polypharmacie est-elle associée à la fragilité chez les personnes âgées? Résultats de l'étude de cohorte ESTHER. J Am Geriatr Soc. 2017.
81. Conseil national de l'ordre des médecins. (page lue le 18.03.2019). Synthèse activité régulière : Variation des effectifs d'actifs réguliers entre 2017 et 2018 à l'échelle régionale p6. [en ligne]. https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cnom_atlas_2018_synthese_activite_reguliere.pdf.
82. Meader M : Etude descriptive de la prescription des anticoagulants oraux dans les cabinets de médecine générale. [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine générale]. Faculté de médecine de Toulouse; 2016.
83. Dehondt A. La recherche en médecine générale : un moyen de formation et d'amélioration de sa pratique. [Thèse doctorat en Médecine Générale]. Lille: Université Lille 2; 2017.
84. Carrère A, Dubost CL. Etat de santé et dépendance des seniors. Insee. Seniors. France, portrait social, édition 2016. [en ligne]. 20.11.2018, [consulté le 06.06.2019]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3646032?sommaire=3646226>.
85. Hohnloser SH, Cappato R, Ezekowitz MD, Evers T, Sahin K, Kirchhof P, et al. Patient-reported treatment satisfaction and budget impact with rivaroxaban vs. standard therapy in elective cardioversion of atrial fibrillation: a post hoc analysis of the X-VerT trial. Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. févr 2016;18(2):184-90.
86. Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, Liberato NL. Apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis. Clin Drug Investig. janv 2014;34(1):9-17.
87. Ruiz Vargas E, Sposato LA, Lee SAW, Hachinski V, Cipriano LE. Anticoagulation Therapy for Atrial Fibrillation in Patients With Alzheimer's Disease. Stroke. déc 2018;49(12):2844-50.
88. APROB. (page consultée le 18.03.2019). Projet MIKADO. [en ligne]. <http://www.aprobasso.fr/projets-de-recherches/projet-de-recherche-mikado>.

89. Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JI, Miller DR, Zhao S, Rose AJ. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *J Am Geriatr Soc.* févr 2017;65(2):249-56.
90. Laba TL, Howard K, Rose J, et al. Patient Preferences for a Polypill for the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Annals of Pharmacotherapy.* 2015;49(5)528-539.
91. Ostovaneh MR, Poustchi H, Hemming K, et al. Polypill for the prevention of cardiovascular disease (PolyIran): study design and rationale for a pragmatic cluster randomized controlled trial. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2015;22(12):1609-17.
92. Powell Lawton M, PhD, Elaine M. Brody, ACSW. *Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living.* Lawton Gerontol.1969.

Tableaux et Cartes

I. Tableaux

Tableau 1 : Présence d'au moins une limitation fonctionnelle importante selon l'âge et le type de limitation, INSEE, enquête vie quotidienne et santé (France, 2007).....	11
Tableau 2 : Les différents profils d'acceptabilité	23
Tableau 3 : Caractéristiques de la population.....	28
Tableau 4 : Proportion des traitements anticoagulants oraux observés.....	30
Tableau 5 : Statistiques descriptives concernant la prise du traitement anticoagulant oral ..	32
Tableau 6 : Réaction du patient en fonction de l'utilisation ou non d'un vecteur nutritionnel	53

II. Cartes

Carte 1: Explication d'une carte d'acceptabilité	24
--	----

1/ Objectif principal :

Carte 2 : Acceptabilité globale des anticoagulants oraux dans la population observée	33
Carte 3 : Acceptabilité des anticoagulants oraux chez les patients de plus de 65 ans.....	34

Carte d'acceptabilité de chaque anticoagulant oral :

Carte 4 : Acceptabilité du rivaroxaban 15mg chez les patients de plus de 65 ans.....	35
Carte 5 : Acceptabilité du rivaroxaban 20mg chez les patients de plus de 65 ans.....	35
Carte 6 : Acceptabilité de la warfarine 2mg chez les patients de plus de 65 ans.....	36
Carte 7 : Acceptabilité de la fluindione 20mg chez les patients de plus de 65 ans	36

2/ Objectifs secondaires :

A. Variables qui n'affectent pas l'acceptabilité des anticoagulants oraux :

Carte 8 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'âge.....	37
Carte 9 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction du sexe.....	38
Carte 10 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction du statut marital.....	38
Carte 11 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de la polymédication du patient	39

B. Variables qui affectent l'acceptabilité des anticoagulants oraux :

Carte 12 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction du statut du patient.....	40
Carte 13 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'institutionnalisation.....	41
Carte 14 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de l'administrateur du traitement	42
Cartes 15 : Acceptabilité en fonction des scores aux quatre items IADL.....	43
Carte 16 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction des scores extrêmes aux IADL	44
Cartes 17 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction des différents items IADL....	44
Cartes 18 : Acceptabilité en fonction de la présence ou non de troubles cognitifs	47
Carte 19 : Acceptabilité des anticoagulants chez les patients ayant des troubles ou non de déglutition	48
Cartes 20 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de la fragilité	49

C. Acceptabilité des AOD versus AVK :

Carte 21 : Acceptabilité des AOD versus AVK chez les patients de plus de 65 ans	51
---	----

3/ Discussion

Carte 22 : Acceptabilité des Inhibiteurs directs du Facteur Xa versus AVK.....	58
Carte 23 : Acceptabilité des médicaments oraux en fonction de la présence ou non de trouble de déglutition	60
Carte 24 : Acceptabilité des médicaments oraux en fonction des scores aux IADL.....	60
Carte 25 : Acceptabilité des médicaments oraux en fonction des scores extrêmes aux IADL	61
Carte 26 : Acceptabilité des médicaments oraux en fonction de la présence ou non de troubles cognitifs.....	61
Carte 27 : Acceptabilité des médicaments oraux en fonction de l'administration ou non par une tierce personne du traitement	62
Carte 28 : Acceptabilité en fonction de la taille du comprimé et de la présence ou non de trouble de déglutition	63
Carte 29 : Acceptabilité des anticoagulants oraux en fonction de la polymédication	64

Annexes

1	Le questionnaire.....	79
2	IADL (Instrumental Activities of Daily Living).....	83
3	Fried.....	85

1 Le questionnaire

Page 1

ETUDE SUR L'ACCEPTABILITE DES MEDICAMENTS CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 65 ANS

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à cette recherche dont l'objectif est de mieux comprendre les paramètres qui facilitent ou limitent la prise d'un médicament, pour **améliorer l'acceptabilité des médicaments**.

L'intérêt des résultats de cette étude dépendra de **la sincérité et de l'exactitude de vos réponses**. Si vous ne savez pas ou ne voulez pas, répondre à une question, il est donc préférable de ne pas y répondre et de passer à la question suivante pour ne pas fausser les résultats de l'étude.

Le questionnaire concerne le **1^{er} médicament pris par le patient après l'inclusion dans l'étude**, soit la remise de ce coupon.

Identifiant patient :

Date : |__| |__| 2017

Ce questionnaire concerne la prise du médicament (Nom + dosage + formulation) :

.....

Dose prescrite :

Fréquence de prise :

LA PERSONNE QUI OBSERVE LA PRISE DE MEDICAMENT

- Vous êtes ? Un professionnel de santé Un tiers (conjoint, personne de l'entourage...)

LA PRISE DE MEDICAMENT

- Qui s'est occupé de la **préparation** du médicament (sortir un comprimé de son emballage, fractionner un comprimé, reconstituer une solution buvable...)?
 Le patient Un aidant (conjoint, personne de l'entourage...) Un professionnel de santé
- Un **préparateur** (pharmacien(ne), infirmier(e)...) avait-il manipulé le médicament au préalable (reconditionner, écraser, diluer...)? Oui Non
- Qui s'est occupé de l'**administration** du médicament ?
 Le patient Un aidant (conjoint, personne de l'entourage...) Un professionnel de santé
- **Où** la prise du médicament a-t-elle eu lieu ? A domicile A l'hôpital Autre
- A quel **moment de la journée** la prise du médicament a-t-elle eu lieu ?
 Petit-déjeuner Matinée Déjeuner Après-midi
 Dîner Soirée Au coucher Nuit

LES OBSERVATIONS

- Quelle a été la réaction du patient lors de la prise de médicament ?



- Quel a été le résultat de la prise de médicament ?

- Toute la dose prescrite a été prise
- Une partie de la dose prescrite a été prise
- La dose prescrite n'a pas été prise (impossible de l'avaler, recraché...)

- Quel a été le temps de préparation de la dose de médicament prescrite, sans prendre en compte les manipulations antérieures d'un éventuel préparateur (à 10 secs près) ?

| | minute(s) | | seconde(s)

- Cochez cette case si la notice a été consultée durant ce laps de temps.

- Quel a été le temps d'administration de la dose de médicament prescrite (à 10 secs près) ?

| | minute(s) | | seconde(s)

LES METHODES UTILISEES POUR PERMETTRE LA PRISE

Cochez aucune, une ou plusieurs cases

La dose prescrite de médicament a dû être...

- ... prise en plusieurs parties (ex : prise en plusieurs cuillères, plusieurs morceaux avalés successivement)

Précisez : | |

- ... modifiée avant administration (ex : dose prescrite de comprimé fractionnée ou réduite en poudre, gélule ouverte)

Précisez : | |

- ... mélangée dans une boisson ou un aliment (ex : une cuillère de soupe, un pot de compote, un verre de jus de pomme)

Précisez : | |

- ... prise avec de l'eau gélifiée (ex : avec une cuillère d'eau gélifiée, mélangée dans un pot d'eau gélifiée aromatisée à la fraise)

Précisez : | |

- ... administrée en utilisant un dispositif non fourni avec le médicament (ex : seringue d'administration orale d'un autre médicament)

Précisez : _____

- ... administrée par une autre voie/mode que celle prévue par la notice (ex : administration orale d'une solution injectable, comprimé orodispersible avalé)

Précisez : _____

Le patient...

- ... a pris une boisson ou un aliment pour masquer le goût ou avaler plus facilement (ex : manger un biscuit juste après la prise, boire un verre de lait juste avant la prise)

Précisez : _____

- ... s'est forcé ou s'est opposé

- Autre

Précisez : _____

LE RESSENTI

Selon la(es) personne(s) en charge(s) de la préparation et de l'administration du médicament, ce dernier dans sa forme actuelle (couleur, taille, goût, texture, voie d'administration, emballage, dispositif doseur, etc)...

- ... se reconnaît facilement

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

- ... se prépare facilement

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

- ... se prend facilement

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

- Avez-vous des remarques complémentaires sur la préparation et la prise de ce médicament ?

LE PATIENT

- Quel est le sexe du patient ? Homme Femme
- Quel est l'âge du patient ? _____ ans
- Le patient vit : Seul En couple
- Le patient est-il traité avec ce médicament pour la première fois ? Oui Non
- Le patient souffre-t-il d'autre(s) maladie(s) / handicap(s) comme des troubles moteurs ou cognitifs qui ne sont pas lié(s) à la prise du médicament observé ?

- Combien d'autre(s) médicament(s) le patient prend-t-il ? _____

- Le patient présente-t-il les troubles suivants ?
 - Trouble de la déglutition : Oui Non
 - Affections musculaires ou rhumatologiques des membres supérieurs : Oui Non
 - Trouble de la mémoire : Oui Non

- Capacité à utiliser le téléphone :
 - Le patient se sert du téléphone de sa propre initiative, cherche et compose les numéros
 - Le patient compose un petit nombre de numéros de téléphone bien connus
 - Le patient répond au téléphone mais n'appelle pas
 - Le patient est incapable d'utiliser le téléphone

- Moyen de transport :
 - Le patient peut voyager seul et de façon indépendante (par les transports en commun ou avec sa propre voiture)
 - Le patient peut se déplacer seul en taxi, pas en autobus
 - Le patient peut prendre les transports en commun s'il est accompagné
 - Le patient se limite au taxi ou à la voiture, en étant accompagné
 - Le patient ne se déplace pas du tout

- Responsabilité pour la prise de médicaments :
 - Le patient s'occupe lui-même de la prise de ses médicaments : dose et horaires
 - Le patient peut prendre ses médicaments lui-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance
 - Le patient est incapable de prendre ses médicaments lui-même

- Capacité à gérer son budget :
 - Le patient est totalement autonome (gérer le budget, faire les chèques, payer des factures...)
 - Le patient se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer son budget à long terme
 - Le patient est incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour

2 IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

Pour l'IADL, nous avons utilisé la cotation proposée par Lawton (1970), (92)(table 2 - items A, F, G & H).

OBJECTIF

Les 4 items de l'échelle I.A.D.L de Lawton permettent de dépister les sujets qui présentent une démence non encore diagnostiquée, ou qui la développeront dans l'année.

DESCRIPTIF

Ces 4 items explorent l'autonomie ou le degré de dépendance du sujet par rapport à 4 activités pratiques de la vie quotidienne. La cotation est basée sur les réponses du patient et/ou en tenant compte de l'avis de la personne vivant avec lui au quotidien.

Dans un deuxième temps, la cotation de chacun des items est simplifié en codage binaire 0 ou 1.

Codez 0 : tout item pour lequel le sujet est dépendant.

Codez 1 : tout item pour lequel le sujet est autonome.

CAPACITE A UTILISER LE TELEPHONE

1. Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc.
2. Je compose un petit nombre de numéros bien connus.
3. Je réponds au téléphone, mais n'appelle pas.
4. Je suis incapable d'utiliser le téléphone.

MOYEN DE TRANSPORT

1. Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en communs ou avec ma propre voiture).
2. Je peux me déplacer seul(e) en taxi, mais pas en autobus.
3. Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e).
4. Je ne me déplace pas du tout.

PRISE DE MEDICAMENTS

1. Je m'occupe moi-même de la prise (dose et horaires).
2. Je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et doses à l'avance.
3. Je suis incapable de les prendre moi-même.

GERER SON ARGENT

1. Je suis totalement autonome (budget, chèques, factures).
2. Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme.
3. Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.

RESULTATS

L'IADL permet d'observer le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne, et ainsi apprécier l'autonomie de la personne âgée.

Chaque catégorie obtient un score de 0 ou 1. Le score total est donc compris entre 0 et 4.

Si les 4 items sont perturbés, 37 % sont atteints de démence et 30 % la développeront dans l'année.

À l'inverse, un score de 0/4 révèle que l'autonomie pour les activités instrumentales de la vie quotidienne est préservée.

ASSESSMENT OF OLDER PEOPLE

181

Table 2. Instrumental Activities of Daily Living Scale.

Score	Male			Female		Score	Male		Score	Female	
	% Correct	% Error		% Correct	% Error		% Correct	% Error		% Correct	% Error
1	64		5.2 A. Ability to use telephone	1	68	4.8					
			1. Operates telephone on own initiative—looks up and dials numbers, etc.	1							
1			2. Dials a few well-known numbers.	1							
1			3. Answers telephone but does not dial.	1							
0			4. Does not use telephone at all.	0							
							27				
15			5.2 B. Shopping	15		3.0					
1			1. Takes care of all shopping needs independently.	1							
0			2. Shops independently for small purchases.	0							
0			3. Needs to be accompanied on any shopping trip.	0							
0			4. Completely unable to shop.	0							
			C. Food Preparation		20	2.4					
			1. Plans, prepares and serves adequate meals independently.	1							
			2. Prepares adequate meals if supplied with ingredients.	0			35				
			3. Heats and serves prepared meals, or prepares meals but does not maintain adequate diet.	0				1			
			4. Needs to have meals prepared and served.	0				0			
			D. Housekeeping		51	7.1					
			1. Maintains house alone or with occasional assistance (e.g., "heavy work-domestic help").	1							
			2. Performs light daily tasks such as dishwashing, bedmaking.	1				1			
			3. Performs light daily tasks but cannot maintain acceptable level of cleanliness.	1							
			4. Needs help with all home maintenance tasks.	1				1			
			5. Does not participate in any housekeeping tasks.	0							
							54				
			E. Laundry								
			1. Does personal laundry completely.	1							
			2. Launders small items—rinses socks, stockings, etc.	1							
			3. All laundry must be done by others.	0							
			4.1 F. Mode of Transportation						30		10.0
			1. Travels independently on public transportation or drives own car.	1							
			2. Arranges own travel via taxi, but does not otherwise use public transportation.	1							
			3. Travels on public transportation when assisted or accompanied by another.	1							
			4. Travel limited to taxi or automobile with assistance of another.	0							
			5. Does not travel at all.	0							
			4.1 G. Responsibility for own Medications						38		9.5
			1. Is responsible for taking medication in correct dosages at correct time.	1							
			2. Takes responsibility if medication is prepared in advance in separate dosages.	0							
			3. Is not capable of dispensing own medication.	0							
			5.2 H. Ability to Handle Finances.						52		10.0
			1. Manages financial matters independently (budgets, writes checks, pays rent, bills, goes to bank), collects and keeps track of income.	1							
			2. Manages day-to-day purchases, but needs help with banking, major purchases, etc.	1							
			3. Incapable of handling money.	0							

Rep. = .96 N = 97

Rep. = .93 N = 168

Rep. = .96 N = 97

Rep. = .93 N = 168

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living. Nurs Res. 1970;19(3):278.

3 Fried

Questionnaire utilisé lors de cette étude

❖ **Perte de poids** involontaire $\geq 4,5\text{Kg}$ en 12 mois ou 5% du poids 12 mois avant :

Oui Non

❖ **Épuisement** :

La semaine passée, combien de fois avez-vous ressenti l'état suivant ?

« *Tout ce que j'ai fait m'a demandé un effort* »

Rarement (< 1jour) Parfois (1-2 jours) Souvent (3-4 jours) La plupart du temps

« *Je ne pouvais pas aller de l'avant* »

Rarement (<1jour) Parfois (1-2jours) Souvent (3-4 jours) La plupart du temps

Réponse « souvent » ou « la plupart du temps » à l'une au moins des 2 questions :

Oui Non

❖ **Sédentarité** :

Niveau d'activité physique

1 Aucune activité physique ;

2 Plutôt sédentaire : quelques courtes promenades OU autres activités physiques d'intensité très légère (sans transpiration et en pouvant parler) ;

3 Exercice physique d'intensité légère (promenades, danse, pêche ou chasse, courses sans voiture) au moins 2 à 4 heures /semaine ;

4 Exercice physique d'intensité modérée (jogging, marche en montée, natation, jardinage, vélo) pendant 1 à 2 heures /semaine OU exercice d'intensité légère plus de 4heures /semaine ;

5 Exercice physique d'intensité modérée de plus de 3heures/semaine (transpiration mais en pouvant parler) ;

6 Exercice physique intense plusieurs fois par semaine.

Réponse 1 ou 2 : Oui Non

❖ **Faiblesse musculaire :**

Force de préhension inférieure aux normes (dynamomètre main si disponible):

Oui Non

Ou Incapacité de se lever 5 fois de sa chaise sans s'aider des bras :

Oui Non

Faiblesse musculaire : Oui Non

❖ **Vitesse de marche :**

Temps de marche pour faire 4m : <3,2sec >3,2sec

Vitesse inférieure à 0,8m/s soit temps >3,2sec : Oui Non

AU TOTAL :

Si 0 critère : **ROBUSTE**

Si 1-2 critère(s) : **PRÉ-FRAGILE**

Si ≥3 critères : **FRAGILE**

Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):146-56.

Publications

1. Articles publiés

Vallet T, Belissa E, Laribe-Caget S, Chevallier A, Chedhomme F-X, Leglise P, Piccoli M, Michelon H, Bloch V, Meaume S, Grancher A-S, Bachalat N, Boulaich I, Abdallah F, Rabus M, Rwabihama J-P, Ribemont A-C, Lachuer C, **Perquy I**, Lechowski L, Delahaye A, Depoison M, Orven Y, Guinot C, Gibaudix S, Michel C, Mahiou A, Belbachir S-A, Trouvin J-H, Dufaÿ-Wojcicki A, Boudy V, Ruiz F. A Decision Support Tool Facilitating Medicine Design for Optimal Acceptability in The Older Population. *Pharmaceutical Research*. Mai 2018.

Impact factor : 3,335

Belissa E, Vallet T, Laribe-Caget S, Chevallier A, Chedhomme F-X, Abdallah F, Bachalat N, Belbachir S-A, Boulaich I, Bloch V, Delahaye A, Depoison M, Dufaÿ Wojcicki A, Gibaud S, Grancher A-S, Guinot C, Lachuer C, Lechowski L, Leglise P, Mahiou A, Meaume S, Michel C, Michelon H, Orven Y, **Perquy I**, Piccoli M, Rabus M, Ribemont A-C, Rwabihama J-P, Trouvin J-H, Ruiz F, Boudy V. Acceptability of oral liquid pharmaceutical products in older adults: palatability and swallowability issues. *BMC Geriatrics*. [Revised article under review].

2. Résumé publié

Résumé accepté pour une communication orale pour les 37èmes Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) le 27 Novembre 2017 à Paris :

Perquy I, Belissa E, Vallet T, Ruiz F, Chevallier A, Chedhomme FX, Rigaud AS, Hanon O, Boudy V, Piccoli M, Groupe Rencontres Galénique et Gériatrie (R2G). Acceptabilité des anticoagulants oraux chez les personnes de plus de 65 ans. *L'ANNÉE GÉRONTOLOGIQUE* VOLUME 31, 2017 TOME II, communication orale 01-3 p4.

Acceptabilité des anticoagulants chez les personnes de plus de 65 ans

Perquy I¹, Belissa E^{1,2}, Vallet T³, Ruiz F³, Chevallier A⁴, Chedhomme FX⁴, Groupe R2G⁵, Hanon O^{1,4}, Rigaud AS^{1,4}, Boudy V^{1,2}, Piccoli M^{1,4}

1 Université Paris Descartes

2 AGEPS - Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris (APHP)

3 ClinSearch

4 Hôpital Broca – APHP

5 Rencontres Galénique et Gériatrie

Introduction :

Si le taux d'observance des anticoagulants semble supérieur au taux d'observance habituel (entre 26 et 59 % d'après la HAS), estimé entre 71 et 88 % respectivement pour les anticoagulants oraux directs (AOD) et les Anti-vitamine K (AVK), les effets indésirables de ces traitements sont la première cause d'hospitalisation pour iatrogénie. Or, l'acceptabilité a été identifiée, notamment par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), comme un des facteurs d'observance des médicaments.

A l'initiative de l'AGEPS, cela a inspiré un groupe de travail (Rencontres Galénique et Gériatrie), qui avec le partenariat de la société ClinSearch, a pu mettre en place une large étude observationnelle sur l'acceptabilité des médicaments en milieu hospitalier, conduite dans 9 centres hospitaliers. La méthodologie et les résultats dans la population générale sont précisés dans des travaux dédiés.

Une étude ancillaire menée à Broca, visait à évaluer le profil d'acceptabilité des anticoagulants chez le sujet âgé de 65 ans et plus. Les objectifs secondaires s'intéressaient à identifier, d'une part une éventuelle différence d'acceptabilité en fonction de la présence de certains syndromes gériatriques et d'autre part une différence d'acceptabilité entre AVK et AOD.

Méthode :

Tous les patients de plus de 65 ans, hospitalisés ou en hôpital de jour, ayant un traitement anticoagulant entre le 02/11/2016 et le 31/03/2017 et donnant leur accord pour l'étude étaient inclus.

La prise du médicament anticoagulant était observée et un questionnaire standardisé était renseigné après hétéro-évaluation de ce médicament, pris en premier et à part, lorsqu'il y avait plusieurs médicaments. L'analyse statistique a été réalisée en correspondances multiples.

Résultats :

Sur la période, 157 sujets ont accepté de participer à l'étude, 69 % étaient des femmes d'âge moyen de 87 ans résidant majoritairement au domicile (79,6 %) ou en institution (15,9 %).

Il y avait des troubles cognitifs chez 47 % des sujets dont 20,4 % à un stade léger, 23,6 % à un stade modéré et 3,8 % à un stade sévère. Parmi les 157 sujets, 23 présentaient des troubles de déglutition (14,6 %).

Les traitements observés étaient RIVAROXABAN 20 et 15 mg (respectivement 19,1 et 23,6 % des sujets), WARFARINE 2mg (36,3 %) et FLUINDIONE 20 mg (18,5 %).

Ces traitements ont été classés dans le profil «Accepté» dans 83,5 % des cas et dans le profil «Non accepté» dans 16,5 % des cas.

Dans nos résultats secondaires, une moins bonne acceptabilité des anticoagulants a été retrouvée en présence de troubles cognitifs, ce d'autant plus que l'atteinte était sévère, en présence d'un syndrome de fragilité (par rapport aux sujets pré-fragiles ou robustes), en présence de troubles de déglutition ou lorsque le score IADL (Lawton) était élevé, traduisant une perte d'indépendance fonctionnelle plus importante.

De plus, une meilleure acceptabilité a été observée si le patient prenait lui-même le médicament plutôt que s'il lui était administré par un tiers.

Enfin, les AOD semblaient un peu mieux acceptés que les AVK, même si aucune différence significative n'a pu être observée.

Conclusion:

Les anticoagulants sont des traitements qui sont bien acceptés chez les patients âgés. La présence de syndromes gériatriques est associée à une acceptabilité moindre de ces médicaments, ce qui pourrait justifier, pour améliorer l'acceptabilité des médicaments dans cette population vulnérable, de travailler sur des reconditionnements avec des vecteurs universels.

Remerciements au groupe de travail R2G : F Abdallah (J. Dupuytren, AP-HP), N Bachalat (J. Dupuytren, AP-HP), V Bloch (F. Widal, AP-HP), I Boulaich (J. Dupuytren, AP-HP), M Depoison (Vaugirard, AP-HP), S Gibaud (Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien), C Guinot (F. Widal, AP-HP), C Lachuer (J. Dupuytren, AP-HP), S Laribe-Caget (Rothschild, AP-HP), P Leglise (J. Dupuytren, AP-HP), C Michel (R. Muret, AP-HP), H Michelin (Ste Périne, AP-HP), M Rabus (J. Dupuytren, AP-HP), AC Ribemont (J. Dupuytren, AP-HP), JP Rwabihama (J. Dupuytren, AP-HP), JH Trouvin (AGEPS, AP-HP).

3. Article de la thèse en vue d'une publication

Adressé pour relecture.

4. Poster

Poster présenté le 14 juin 2019 au congrès des jeunes gériatres à Lyon :

Acceptabilité des anticoagulants oraux chez les personnes de plus de 65 ans à Paris

I. Perquy, T. Valet, E. Belissa, F. Ruiz, A. Chevallier, FX. Chedhomme, AS. Rigaud, O. Hanon, V. Boudy, M. Piccoli, Groupe Rencontres Galénique et Gériatrie (R2G)

INTRODUCTION

METHODE

RESULTATS DESCRIPTIFS

RESULTATS ANALYTIQUES

DISCUSSION

Agence Européenne du Médicament

- Une personne sur cinq aura plus de 65 ans en 2050¹.
- Pas d'obligation légale pour le développement des médicaments pour personnes âgées².
- Réflexion sur la qualité des médicaments à visée gériatrique avec prise en compte des besoins spéciaux des personnes âgées³ (car nombreux obstacles à l'observance du sujet âgé).
- Acceptabilité identifiée comme un des facteurs d'observance⁴.

Anticoagulants chez le sujet âgé

- Utilisation fréquente : 14% des plus de 65 ans exposés⁵ / Traitement à vie dans 80%⁶
- Risque d'effets indésirables graves: Premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves⁷ / 5000 accidents mortels sous AVK par an⁸

Inspire un groupe de travail « Rencontres Galénique et Gériatrie » (R2G) qui a pour objectif de cartographier l'acceptabilité des médicaments des patients de plus de 65 ans.

Objectifs d'un centre particulier (Hôpital Broca) :

- Acceptabilité des anticoagulants oraux
- Objectifs secondaires: La présence de syndromes gériatriques modifie-t-elle l'acceptabilité des anticoagulants ? Les AVK et les AOD ont-ils des acceptabilités comparables ?

Critères

- Inclusion :** Tout patient de 65 ans ou plus avec un traitement anticoagulant oral.
- Exclusion :** Refus ; Voie parentérale.

Recueil des données

- Données cliniques du patient :** Age / Nombre de médicaments / Mode de vie, IADL cognitives / Comorbidités: Troubles cognitifs (MMSE), Troubles de déglutition, Fragilité (FRIED).
- Observation de la prise médicamenteuse :** Méthode utilisée pour l'administration / Durée de la prise / Réaction du patient par hétéro-évaluation / Effectivité de la prise médicamenteuse.

Critère de jugement principal

Carte d'acceptabilité des anticoagulants oraux chez les personnes de plus de 65 ans par Analyses des Correspondances Multiples réalisées par Clnsearch:

- Barycentre des évaluations du médicament, associée à une ellipse de confiance à 90%.
- Deux profils d'acceptabilité:

PROFIL « Accepté »	PROFIL « Non Accepté »
Non institutionnalisés	Institutionnalisés
Non hospitalisés	Hospitalisés
Non polymédiqués	Polymédiqués
Non fragiles	Fragiles
Non cognitifs	Cognitifs
Non déglutition	Difficultés de déglutition
Non fragilité	Fragilité



Données cliniques des patients

Données cliniques	N	%
Sexe	147	100
70% de femmes		
Majoritairement seuls et à domicile		
79% de troubles cognitifs		
71% de patients fragiles		

Traitement observés

Traitement	N	%
Majoritairement du rivaroxaban (43%)		
Puis warfarine (35%)		
Et enfin fluindione (20%)		

Observations de la prise médicamenteuse

Résultat de la Prise



Réaction du Patient



Méthode utilisée pour l'Administration



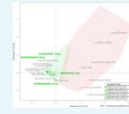
Durée de la Prise



Objectif principal :

Acceptabilité des anticoagulants

Acceptés dans 84% des cas



Objectifs secondaires

> **Après ajustement, pas de différences d'acceptabilité en fonction de:**

- Age
- Sexe
- Statut marital
- Polymédication

> **Moins bonne acceptabilité de manière statistiquement significative:**

- Patients institutionnalisés (vs vivant à domicile)
- Patients hospitalisés (vs ambulatoire)
- Troubles cognitifs (ce d'autant plus que l'atteinte était sévère)
- 4/4 IADL altérées
- Syndrome de Fragilité (par rapport aux sujets pré-fragiles ou robustes)
- Prise administrée par un tiers (vs par le patient lui-même)

> **Tendance statistique à une meilleure acceptabilité:**

- Pas de troubles de déglutition
- AOD vs AVK

Quelques cartes:



Points forts de l'étude:

- Première étude** sur l'acceptabilité des médicaments chez le sujet âgé, sur un **médicament aux conséquences iatrogènes potentiellement graves**.
- Bonne acceptabilité des anticoagulants** dans une population recrutée à 77 % via l'hôpital.
- Médicaments observés semblant **conformes aux habitudes gériatriques** en matières d'anticoagulants oraux (peu de Dabigatran).
- Méthodologie solide** pour l'analyse de l'acceptabilité mais **besoin d'une analyse médico-économique (INR)**.
- Concordance des résultats** avec les autres centres.

Points faibles de l'étude:

- Difficulté du recrutement de patients en **cabinet de médecine générale**.
- Limite inhérente à hétéro-observation** de la réaction du patient mais adaptée à une population souvent atteinte de troubles cognitifs.
- Risque biais de mesure** : à cause d'un vecteur nutritionnel, sur la mesure de la fragilité.
- Réserve sur objectifs secondaires du fait du faible effectif.**

Perspectives

Travailler sur des formes galéniques adaptées favorisant l'acceptabilité des médicaments en présence de ces syndromes gériatriques, par exemple, avec un vecteur universel.

CONCLUSION

Les anticoagulants oraux sont des traitements bien acceptés chez les patients âgés.
La présence de syndromes gériatriques pourrait être associée à une acceptabilité moindre de ces médicaments.

Bibliographie:

1. INSEE 2006.	4. AMM 2011.
2. Concept paper 2013. Reflection Paper 2017.	5. ANSM 2012.
3. Ruiz et al. 2017.	6. ANSM 2012.
	7. INRS 2008.
	8. BARR 2007.

14/06/2019 Première journée annuelle des jeunes gériatres. # prévention. Lyon.



Acceptabilité des anticoagulants oraux chez les personnes de plus de 65 ans à Paris

Introduction

L'acceptabilité des médicaments a été identifiée comme un des facteurs d'observance des médicaments. Cela a inspiré un groupe de travail à l'initiative de l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé avec le partenariat de la société ClinSearch, qui a mené une large étude observationnelle sur l'acceptabilité des médicaments. Une étude ancillaire menée à Broca avait pour objectif principal d'évaluer le profil d'acceptabilité des anticoagulants oraux chez le sujet de plus de 65 ans. Les objectifs secondaires étaient de comparer les profils d'acceptabilité en fonction de la présence de syndromes gériatriques ainsi que celle des AVK vs AOD.

Méthodes

Étaient inclus les patients de plus de 65 ans acceptant de participer et ayant un traitement anticoagulant oral. Un questionnaire standardisé selon la méthode CAST était renseigné après hétéro-évaluation de la prise médicamenteuse. Une Analyse des Correspondances Multiples définissait deux profils d'acceptabilité (accepté/non accepté).

Résultats

Sur 5 mois, 171 patients (dont 120 femmes) ont été inclus, d'âge moyen 86,5 ans, 139 vivant au domicile, 135 avaient des troubles cognitifs, 24 des troubles de déglutition et 122 étaient fragiles. Les traitements pris étaient rivaroxaban (n = 73), warfarine (n = 61) et fluindione (n = 35). Dans 84 % des observations, le profil était « accepté ». La présence de syndromes gériatriques était statistiquement associée à une acceptabilité moindre. Le profil d'acceptabilité était meilleur si le patient prenait son traitement seul. Les AOD tendaient à être mieux acceptés que les AVK.

Conclusion

Les anticoagulants sont des traitements bien acceptés chez les sujets de plus de 65 ans.

Mots clés : acceptabilité, observance, anticoagulants, médecine générale, personne âgée.

Acceptability of oral anticoagulants in people over 65 in Paris

Introduction

Acceptability of drugs has been identified, as one of the factors of medication compliance. On the initiative of the AGEPS (Agence Générale des Équipements et Produits de Santé), a working group with the partnership of the company ClinSearch, was able to set up a large observational study on the acceptability of drugs. An ancillary study conducted at Broca hospital was to evaluate the acceptability profile of oral anticoagulants for patients over 65 years old. The secondary objectives were to compare the acceptability profiles according to the presence of geriatric syndromes as well as that of AVK vs DOAC.

Methods

All patients over 65 with anticoagulant therapy agreeing to the study were included. A standardized questionnaire according to the CAST method was provided after the hetero-evaluation of the drug intake. Multiple correspondence analysis defined two acceptability profiles (accepted / not accepted).

Results

Over 5 months, 171 patients (including 120 women) were included, with a mean age of 86.5 years, 139 living at home, 135 with cognitive impairment, 24 with swallowing disorders and 122 with were fragile. The treatments taken were rivaroxaban (n = 73), warfarine (n = 61) and fluindione (n = 35). In 84% of the observations, the profile was "accepted". The presence of geriatric syndromes was statistically associated with lower acceptability. The acceptability profile was better if the patient took his treatment alone. DOAC tended to be better accepted than VKA.

Conclusion

Anticoagulants are well-accepted treatments for people over 65 years old.

Key words: acceptability, compliance, anticoagulants, general practice, elderly.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06