

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 081

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de MEDECINE GENERALE

par

Camille TESSON

Né le 18/02/1986 à La Roche sur Yon

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2017

Défaut d'observance et polymédication

Etude quantitative en officine chez les patients âgés autonomes

Président : Monsieur le Professeur Eric DAILLY

Directeur de thèse : Madame le Docteur Bénédicte BARBARIN

Membres du jury : Monsieur le Professeur Alain PINEAU

Madame le Docteur Maud JOURDAIN

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Eric DAILLY, Président du jury,

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse, qu'il nous soit permis de vous remercier pour l'intérêt que vous avez porté à notre projet.

A Madame le Docteur Bénédicte BARBARIN, Directeur de thèse,

Dès le début, tu as cru en mon projet. Ta disponibilité, ton écoute et tes conseils avisés m'ont permis de travailler dans la plus grande sérénité. Pour l'investissement qui a été le tien ces trois dernières années, je te transmets ma plus profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Alain PINEAU, Membre du jury,

Vous avez accepté de faire parti de notre jury, qu'il nous soit permis de vous remercier pour la sympathie témoignée envers notre projet.

A Madame le Docteur Maud JOURDAIN, Membre du jury,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de siéger à notre jury.

Au Docteur Jean-Paul CANEVET,

Pour toutes les remarques et conseils avisés que vous avez pu me donner, je vous remercie chaleureusement.

Aux Docteurs en pharmacie ayant accepté de participer à ce travail,

Mesdames BARRE, FERRAND, MOUVIER, PAUVERT et TURBAN

Messieurs BLOHORN, DUMAS, HUBERT, MORIN, ROUXEL et TRANCART

A travers nos nombreux échanges, j'ai eu l'occasion d'apprendre certains aspects de cette profession située au cœur du parcours de soins. Cette riche expérience n'en sera que bénéfique pour mon parcours professionnel.

Pour l'accueil et la disponibilité que vous avez eu à mon égard pendant votre activité, je vous présente ma plus grande reconnaissance.

Aux préparatrices et préparateurs en pharmacie,

Vous avez su convaincre un grand nombre de patients de participer à cette étude. Pour votre collaboration active à ce travail, je tiens à vous témoigner toute ma gratitude.

A François ETCHEVERRIGARAY,

Pour ta relecture attentive et l'intérêt que tu as porté à mon projet, je te transmets mon amitié la plus sincère.

Aux cabinets médicaux d'Ancenis, de la Chabossière, du Landreau et de Nantes,

Pour l'intérêt témoigné tout au long de ce travail, je vous remercie.

A tous mes co-internes des Sables : Franklin, Paul, Laura, Alice, Sylvain, Fanny, Maëlle, Elise, Stéphane, Laurianne (et j'en oublie beaucoup d'autres),

Merci pour tous ces moments passés ensemble.

A mes amis, ma famille, mes parents et mon frère pour le soutien apporté y compris dans les moments difficiles.

A mon grand-père, à qui je dédie ce travail.

ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALD : Affection de Longue Durée
AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
APMG : Attitude Professionnelle des Médecins Généralistes
AVK : Anti Vitamine K
BMQ : Brief Medication Questionnaire
CKD EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSP : Catégorie Socio-Professionnelle
CRIP : Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique
DCI : Dénomination Commune Internationale
DOT : Directly Observed Therapeutic
DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
ESPS : Enquête Santé et Protection Sociale
ET : Ecart-Type
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : Hyper Tension Artérielle
IC : Intervalle de Confiance
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton
IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
LAP : Logiciel d'Aide à la Prescription
MAQ : Medication Adherence Questionnaire
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
MMAS : Morisky Medication-taking Adherence Scale
MMSE : Mini-Mental State Examination
MEMS : Medication Event Monitor System
MPR : Medication Possession Ratio
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
PAQUID : Personne Agée QUID
PCS : Professions et Catégories Sociales
RC : Résultat de Consultation
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SMR : Service Médical Rendu
SMRI : Service Médical Rendu Insuffisant
TEO : Test de l'Evaluation de l'Observance
TSMQ : Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
ABREVIATIONS	5
TABLE DES MATIERES	6
INTRODUCTION	9
POLYMEDICATION	11
1-Définitions	11
A-Approche quantitative et prévalence.....	11
B-Approche qualitative.....	11
2-Modifications liées au vieillissement	14
A-Pharmacocinétique	14
B-Pharmacodynamie.....	16
3-Les Facteurs de la polymédication	17
A-Facteurs liés au patient	17
B-Facteurs liés au(x) prescripteur(s).....	18
C-Facteurs liés aux médicaments et à l'industrie pharmaceutique.....	19
4-Définition retenue pour l'étude	20
OBSERVANCE	21
1-Définitions	21
A-De la compliance à l'observance thérapeutique.....	21
B-De l'observance à l'adhésion thérapeutique	21
C-La non-observance	22
2-Méthodes d'évaluation	23
A-Méthodes directes	23
B-Méthodes indirectes	24
3-Prévalences	26
4-Déterminants influençant l'observance	27
A-Déterminants liés au patient.....	27
B-Déterminants liés aux traitements.....	29
C-Déterminants liés au(x) prescripteur(s).....	30
5-Définition retenue pour l'étude	31
MATERIEL ET METHODES	32
1-Type d'étude	32

2-Objectifs de l'étude.....	32
A-Objectif principal.....	32
B-Objectifs secondaires	32
3-Matériel et méthodes.....	32
A-Cadre de l'étude	32
B-Population cible.....	33
C-Description de l'outil	34
D-Acceptabilité de l'outil.....	34
E-Méthode de collecte des questionnaires.....	35
F-Nombre de sujets nécessaires	35
G-Analyse statistique	36
RESULTATS.....	37
1-Description de la population	37
A-Données sociodémographiques.....	37
B-Polymédication et observance	41
2-Comparabilité entre localités (urbaine, péri-urbaine et rurale)	42
3-Objectif principal : corrélation entre polymédication et défaut d'observance	45
4-Analyse statistique sur les déterminants de l'observance	47
5-Analyse par régression logistique	50
A-Analyse univariée	50
B-Analyse multivariée	51
DISCUSSION	53
1-Résultats principaux.....	53
2-Atouts et limites de l'étude.....	54
A-Mode de recueil des données.....	54
B-Méthode d'évaluation de l'observance utilisée.....	54
C-Données sociodémographiques.....	55
D-Taux de polymédication	56
E-Taux d'observance.....	56
F-Déterminants de l'observance.....	56
3-Critiques et avancées vis à vis de quelques travaux de la littérature	58
4- Hypothèses explicatives et implications dans la pratique courante.....	61
5-Perspectives de recherches.....	63
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAPHIE.....	67
ANNEXES	75

Annexe 1 : MMAS-4 version originale (49).....	75
Annexe 1 bis : MMAS-4 version traduite en français (96).....	75
Annexe 2 : MMAS-8 version originale (42).....	76
Annexe 2 bis : MMAS-8 version traduite en français (55).....	77
Annexe 3 : TEO de Girerd (56).....	78
Annexe 4 : TSQM9 (97)	79
Annexe 5 : BMQ (44)	80
Annexe 6 : Courrier à l'attention des pharmaciens participants à l'étude.....	82
Annexe 7 : Questionnaire de l'étude	83

INTRODUCTION

En France, au 1^{er} janvier 2015, l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) comptabilisait 66.3 millions d'habitants dont 12.2 millions âgés de 65 ans et plus (1). En 2060, l'INSEE prévoit que 26.7 millions des Français soient âgés de 65 ans et plus (2) soit une augmentation de 118%.

Cette population de 65 ans et plus, qualifiée de « sujets âgés » par l'OMS (3) est la plus concernée par la polymédication. Selon l'étude PAQUID (Personne Agée QUID) réalisée entre 1988 et 2001 portant sur 3777 patients âgés de plus de 65 ans vivants à domicile en Dordogne et Gironde, 1527 de ces patients (soit 40.5%) prenaient cinq médicaments ou plus (4).

Age, polymédication et polypathologie sont des facteurs de risque reconnus d'accidents iatrogéniques (5). La CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) estime que chaque année en France, 130 000 personnes sont hospitalisées en raison d'un accident ou d'un malaise lié à la prise de médicaments. Cela représente près de 1.2 millions de jours d'hospitalisation soit 320 millions d'euros de dépense de santé (6).

L'augmentation continue des patients âgés polymédiqués amène également à réfléchir sur leur adhésion aux traitements médicamenteux qui leurs sont prescrits. Cette adhésion thérapeutique plus couramment dénommée « observance », constitue un enjeu sanitaire et économique majeur. Selon l'étude IMS-health du CRIP (Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique) réalisée en France, le coût des complications secondaires à une mauvaise observance représenterait un million de journées d'hospitalisation soit plus de neuf milliards d'euros par an. Le coût humain serait estimé à 8000 décès par an (7).

La corrélation entre l'observance et la polymédication, qui peut paraître évidente en pratique clinique courante, n'est cependant pas consensuelle dans la littérature française et internationale. La première difficulté dans la mise en évidence de cette association est caractérisée par la complexité de définir au mieux la polymédication et l'observance thérapeutique. La seconde réside dans la multiplicité des facteurs confondants impliqués dans l'observance pouvant masquer cette corrélation.

Ainsi dans une première partie, seront détaillés les éléments de la littérature permettant de définir au mieux la polymédication tant sur le plan qualitatif que quantitatif.

Dans un second temps, seront abordées les distinctions entre les notions d'observance et d'adhésion thérapeutique. Par la suite, les méthodes de mesures et les déterminants de l'observance classiquement retrouvés dans la littérature seront explicités.

POLYMEDICATION

1-Définitions

Aucune définition consensuelle n'est relatée dans la littérature française ni internationale. Deux approches assez largement décrites permettent d'appréhender la notion de « polymédication ».

A-Approche quantitative et prévalence

Selon un rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie, la polymédication débute dès la prescription de trois médicaments différents pour un même patient (4).

Dans une étude danoise menée par Bjerrum en 1994, la polymédication est définie comme mineure de deux à quatre médicaments journaliers et majeure à partir de cinq médicaments journaliers (8).

En 2001, Jörgensen a montré un plus grand nombre de visites en soins primaires à partir de cinq médicaments journaliers (9). De nombreux autres travaux ont réutilisé ce seuil de cinq médicaments ou plus pour définir quantitativement une polymédication (10–12).

L'étude PAQUID a étudié 3777 patients de plus de 65 ans vivant à domicile en Gironde et en Dordogne, entre 1988 et 2001. En utilisant le seuil de cinq médicaments, environ 40% de ces patients sont considérés comme polymédiqués (4,13).

B-Approche qualitative

Une approche initiée par Fulton en 2005 définissait la polymédication dans la pratique clinique comme « l'utilisation de médicaments qui ne sont pas cliniquement indiqués » (14). Par la suite, trois modalités de prescription sub-optimale chez le sujet âgé ont été décrites. Ces modalités, détaillées ci-dessous, ont été reprises comme indicateurs de qualité pour évaluer les prescriptions médicamenteuses en maison de retraite dans les pays anglo-saxons (15).

a-«Overuse» ou polymédication par excès de traitements

Deux cas de figures sont à différencier dans la polymédication par excès de traitements :

- l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication (l'indication n'a jamais existé ou n'existe plus). Ainsi, selon une enquête nationale de l'assurance maladie en 2000, le taux annuel de remboursement des anxiolytiques et

hypnotiques augmentait avec l'âge alors que la prévalence des syndromes anxieux avait tendance à diminuer (16).

- l'utilisation de médicaments prescrits qui n'ont pas prouvé leur efficacité (Service Médical Rendu Insuffisant ou SMRI ou SMR V). Selon les données issues de l'ESPS 2000 (Enquête Santé et Protection Sociale) de l'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé), parmi les 30 médicaments les plus prescrits en France, huit d'entre eux avaient un SMR insuffisant. Plus de la moitié des dépenses des médicaments avec un SMR insuffisant correspondaient aux veinotoniques (30%) et aux vasodilatateurs cérébraux (25%) (15,17).

b-«Misuse» ou polymédication par prescription inappropriée

Il s'agit de l'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus. En 1991, Beers a recensé ces thérapeutiques inappropriées afin d'établir une liste de médicaments dont la prescription n'était pas recommandée chez la personne âgée (18). Ces critères de Beers ont été révisés par des comités d'experts internationaux en 1997 puis dernièrement en 2003. Cette dernière liste comprenait deux parties : une première concernant 48 médicaments déconseillés chez les personnes âgées indépendamment de critères diagnostiques (« Independent of Diagnoses or Conditions ») et une seconde de 20 médicaments contre-indiqués dans certaines situations pathologiques (« Considering Diagnoses or Conditions ») (19).

Ces critères fréquemment utilisés pour évaluer la qualité des prescriptions et le risque d'accident iatrogénique en maison de retraite, en service hospitalier et en ambulatoire ne sont cependant pas consensuels (15). Ils incluent des médicaments dangereux non prescrits depuis plusieurs années et omettent des médicaments fréquemment utilisés pouvant relever de prescriptions inadéquates chez la personne âgée (20).

En France une révision de critères de Beers a été effectuée par un panel d'experts français, et appliquée dans l'étude des Trois Cités (3C). Réalisée par le moyen d'une cohorte de 9294 patients âgés de plus de 65 ans vivant à domicile, de 1999 à 2001, cette étude a montré que 40% des patients ont utilisé au moins un médicament potentiellement inapproprié : 23.4% étaient des vasodilatateurs cérébraux, 9.2% des benzodiazépines à demi-vie longue (>20h), 6.4% des médicaments ayant une propriété anticholinergique et 5.4% du dextropropoxyphène (retiré du marché depuis 2009). En excluant les vasodilatateurs cérébraux non présents dans la liste initiale de Beers, 21.7% des patients

ont utilisé au moins un médicament inapproprié. Cette révision des critères de Beers était uniquement descriptive (21).

Plus récemment en 2008, Laroche a établi une liste française des traitements inappropriés chez les sujets âgés. Un consensus d'experts pluridisciplinaires a adapté les précédentes listes à la pratique médicale française. Cette liste comportait 34 critères dont 29 médicaments ou classes médicamenteuses inappropriées. Contrairement à la révision des critères de Beers de 2001, pour chaque critère une alternative thérapeutique était proposée par le consensus d'experts, permettant de guider la prescription du praticien en fonction de la situation clinique (22).

c-«Underuse» ou insuffisance de traitements

Elle se définit par l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les patients ayant une ou plusieurs pathologies pour lesquelles une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité (15).

L'« Underuse » semble être corrélé à la polymédication comme le montre une étude Hollandaise menée en 2006. Sur les 150 patients de l'étude, 61% étaient considérés comme polymédiqués (cinq médicaments ou plus). L'insuffisance de traitements a été retrouvée chez 42.9% des patients polymédiqués contre 13.5% des patients non-polymédiqués (moins de cinq médicaments) (23).

Pour autant, une simplification à l'aveugle des ordonnances, n'aboutit pas à une réduction de l'« Underuse ». Une étude Canadienne menée en 2001 chez 93 000 personnes âgées et 55 000 patients bénéficiant de l'aide sociale, consistait à majorer la participation financière des patients dans les thérapeutiques qui leurs sont prescrites. Les résultats avaient mis en évidence une franche diminution de la polymédication mais également une diminution dans la prise des médicaments considérés comme essentiels pour le corps médical (9.1% pour les sujets âgés et 14.4% pour les bénéficiaires de l'aide sociale). La conséquence avait été une augmentation du nombre de passages aux urgences (respectivement 14.2% et 54.2% dans ces deux groupes) (24).

2-Modifications liées au vieillissement

Le vieillissement physiologique est responsable de modifications, plus ou moins importantes selon les personnes, de la biodisponibilité du médicament par des changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ces changements expliquent en partie la plus grande fréquence d'accidents iatrogéniques chez les sujets âgés (25).

A-Pharmacocinétique

La pharmacocinétique peut être résumée comme « les actions faites au médicament par l'organisme ».

Les quatre étapes, que sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, sont touchées par le vieillissement physiologique des différents organes essentiels à chacune de ces étapes.

a-Absorption digestive

L'absorption désigne l'ensemble des processus par lesquels un principe actif passe de son lieu d'administration à la circulation générale. Le vieillissement modifie l'absorption digestive à deux niveaux :

- dans l'estomac où l'atrophie muqueuse conduit à une augmentation du pH responsable d'une diminution de l'hydrolyse acide de certaines prodrogues.
- dans la circulation artérielle où la diminution du débit sanguin splanchnique, associée un ralentissement de la vidange gastrique et de la mobilité intestinale, conduit à une diminution de la résorption digestive (26).

Les études n'ont cependant pas retrouvé de réelle modification de la biodisponibilité des médicaments per os avec l'âge. Ce vieillissement digestif n'aurait donc que peu de retentissement pratique sur la prescription médicale (25).

b-Volume de distribution et le transport protéique

Le volume de distribution correspond au volume vasculaire permettant la diffusion du médicament aux différents organes via un système de transport protéique.

Le vieillissement physiologique conduit à trois grandes modifications du volume de distribution : diminution de la masse maigre, augmentation de la masse grasse et diminution de l'eau totale. Les conséquences sont variables en fonction de l'affinité des médicaments pour les différents solvants.

Pour une même classe médicamenteuse comme les bêta-bloquants, les modifications du volume de distribution lié au vieillissement peuvent avoir des effets

opposés. Par exemple le SOTALOL ®, qui est liposoluble, a tendance être sous-dosé en raison de l'augmentation du volume de distribution causée par l'augmentation de la masse grasse du sujet âgé. Au contraire l'aténolol, composé hydrosoluble, a tendance à être surdosé en raison d'une diminution du volume de distribution causée par la diminution de l'eau totale.

Le transport protéique est principalement effectué par l'albumine dont la concentration diminue surtout chez les patients dénutris (situation fréquente pour les sujets âgés). Pour des médicaments à forte liaison protéique (ex : glibenclamide, warfarine etc.), l'hypoalbuminémie provoque une augmentation de la proportion de leur fraction libre ce qui potentialise le risque de toxicité pendant leur pic de concentration. (25,27).

c-Métabolisme hépatique

Le vieillissement hépatique a deux conséquences sur son métabolisme :

- une diminution de la clairance hépatique par ralentissement du débit sanguin et une diminution de la masse hépatique. « L'effet de premier passage hépatique », qui permet la formation de métabolites inactifs pour certains médicaments (ex : IEC) ou au contraire la transformation d'une prodrogue en un métabolite actif pour d'autres (ex : VERAPAMIL ®), est diminué avec l'âge. Les conséquences peuvent être donc radicalement différentes selon les classes thérapeutiques.
- une baisse de l'activité des cytochromes P450 qui est très variable selon les sujets et relativement peu étudiée (25,27).

d-Elimination rénale

Il s'agit de l'étape la plus étudiée dans l'impact pharmacocinétique du vieillissement physiologique. La réduction du débit de filtration glomérulaire liée à l'âge est multifactorielle (séquelles infectieuses, diminution physiologique de la masse rénale, iatrogénie, néphro-angiosclérose, néphropathie diabétique etc.). Le nombre de néphrons permettant la filtration glomérulaire, la résorption et la sécrétion tubulaire, diminuerait de 30 à 50% entre 20 et 80 ans. Ainsi de nombreux médicaments (Sulfamides, AINS, IEC, Aminosides etc.) voient leur demi-vie augmentée en cas d'insuffisance rénale, ce qui nécessite une adaptation posologique (28).

La quantification de la fonction rénale est estimée par la clairance de la créatininémie. Trois équations sont actuellement utilisés en France pour calculer cette clairance : CKD-EPI, MDRD et COCKROFT-GAULT. Aucune n'est validée pour les sujets

de plus de 75 ans mais la majorité des études et des précautions d'emploi portant sur la iatrogénie médicamenteuse des sujets âgés utilisent encore la formule de COCKROFT-GAULT. Cette formule sous-estime le débit de filtration glomérulaire et permet donc une adaptation posologique plus précoce comme décrit dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) (25).

Formule de COCKROFT-GAULT :

Chez la femme : $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids (kg)}}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$

Chez l'homme : $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids (kg)} \times 1.25}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$

B-Pharmacodynamie

La pharmacodynamie se résume comme « les actions faites à l'organisme par le médicament ».

Les modifications pharmacodynamiques liées au vieillissement physiologique ont été moins étudiées mais peuvent se résumer en deux points : une diminution du nombre de récepteurs et une modification de la sensibilité des récepteurs. La conséquence est une altération de la régulation de l'homéostasie. Par exemple, la sensibilité réduite des barorécepteurs peut entraîner un risque d'hypotension orthostatique lors de la prise de médicaments antihypertenseurs. Inversement l'hypersensibilité des récepteurs aux psychotropes peut causer des troubles du système nerveux central (28).

3-Les Facteurs de la polymédication

A-Facteurs liés au patient

a-L'âge

La prévalence de la polymédication semble corrélée avec l'âge. Dans l'étude suédoise menée par Jørgensen en 2001, 39% des sujets de plus de 65 ans prenaient cinq médicaments ou plus quotidiennement (9). Les données de l'étude PAQUID viennent appuyer cette hypothèse. Quarante pour cent des patients âgés de plus de 65 ans vivant à domicile prenaient cinq médicaments ou plus (4,13). Bjerrum en 1994 retrouvait également une augmentation de prévalence de la polymédication avec l'âge. Deux tiers des patients de 70 ans et plus prenaient deux médicaments ou plus (polymédication définie comme mineure dans l'étude) (8).

b-Le genre

Le genre féminin serait un facteur de polymédication. Dans l'étude de Bjerrum, la prévalence de la consommation médicale était 50% plus élevée chez les femmes avant 70 ans. La différence n'était plus significative après 70 ans (8). Dans l'étude de Jørgensen, le nombre moyen de médicaments prescrits était de 3.8 pour les hommes contre 4.8 pour les femmes âgés de plus de 65 ans (9).

c-Le nombre de pathologies

La polyopathie conduit à la polymédication selon le professeur Legrain gériatre de l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) dans son rapport HAS (Haute Autorité de Santé) de 2005 (15). Les données d'ESPS 2000 viennent corroborer ses propos. Le nombre de boîtes de médicaments acquises augmentait avec le nombre de maladies déclarées (17).

d-Le type de pathologie

La prévalence de la polymédication majeure selon Bjerrum serait prédominante chez les patients atteints de pathologies cardio-vasculaires, d'anémie et de troubles respiratoires chroniques (8). Les médicaments à visée cardio-vasculaire sont ceux les plus prescrits chez les sujets âgés (15,17).

e-L'automédication

En choisissant un ou plusieurs médicaments pour soigner une affection qu'il a identifiée, le patient va de lui-même augmenter sa prise médicamenteuse (29).

f-Les demandes du malade

Chaque consultation médicale n'aboutit toujours pas à un diagnostic précis mais plutôt à un résultat de consultation (RC) comme décrit dans les années 70 par le Dr Braun. Ce résultat de consultation est associé à une conduite à tenir qui n'est pas systématiquement médicamenteuse (30). En France, les médecins généralistes ressentent une forte pression de prescription par les patients (31). Selon une étude de la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques) en 2005, près de 80% des consultations de médecine générale donnent lieu à la prescription d'au moins un médicament (32).

B-Facteurs liés au(x) prescripteur(s)

a-La difficulté diagnostique

Chez les sujets âgés, plusieurs facteurs entravent la démarche diagnostique du praticien : symptômes imputables au vieillissement physiologique, atypie syndromique et fiabilité des données issues de l'interrogatoire. Cette difficulté diagnostique peut amener le praticien à traiter symptomatiquement la plainte ressentie. Le risque iatrogénique étant plus fréquent chez les sujets âgés, un second traitement symptomatique peut être prescrit pour soulager les effets secondaires causés par le premier. Cette escalade thérapeutique parfois insidieuse participe à la polymédication et implique d'évoquer la iatrogénie comme diagnostic probable à tout nouveau symptôme du sujet âgé (28,29).

b-Le défaut de « dé-prescription »

La « dé-prescription » d'un traitement chronique est souvent vécue par le patient mais également par le médecin comme un cap difficile à passer. Le Dr Richard T. diabétologue, explique dans une tribune de *La Revue Prescrire*, que dé-prescrire peut être perçu comme « un acte violent » par le patient. La dé-prescription casserait tout le processus qui a amené le patient à prendre son traitement (recours à la consultation, confiance dans la décision prise par le médecin, passage à la pharmacie, règlement du médicament, respect de l'observance, contraintes liées aux potentiels effets secondaires,

consultations pour le renouvellement). La relation médecin-patient s'en trouverait fragilisée et seul un dialogue parfois chronophage pourrait permettre de rétablir cette confiance (33).

c-La « non-réévaluation » des traitements

L'informatisation de la profession s'est traduite en pratique par la mise en place d'outils permettant au praticien de faciliter ses prescriptions. Parmi les nombreux logiciels disponibles à ce jour, une majorité est munie d'un module de prescription ou LAP (Logiciel d'Aide à la Prescription) permettant en quelques clics de renouveler le traitement habituel du patient. Cette facilité de prescription a comme défaut d'automatiser la prescription au détriment de la réévaluation des traitements prescrits.

d-Le manque de coordination entre acteurs du parcours de soins

La polypathologie du sujet âgé se traduit généralement par une prise en charge pluridisciplinaire. Le médecin généraliste en tant que coordinateur s'efforce de planifier le suivi du patient tout en hiérarchisant les pathologies dépistées et les conduites à tenir proposées par ses confrères d'autres spécialités. Le pharmacien assure un dernier contrôle avant de délivrer les médicaments au patient. Un manque de communication entre ces acteurs ou une irrégularité de suivi du patient peuvent induire une redondance dans les traitements, voire des associations de traitements contre-indiqués.

C-Facteurs liés aux médicaments et à l'industrie pharmaceutique

a-Les progrès scientifiques et l'évolution des recommandations

La découverte de nouvelles molécules à intérêt thérapeutique ces dernières années a conduit les sociétés savantes à modifier leurs recommandations. A titre d'exemple, les biothérapies, découvertes dans les années 80, ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires notamment en rhumatologie. Ces nouvelles thérapeutiques ont permis de ralentir la destruction articulaire, d'améliorer l'état clinique du patient et de limiter les cures aiguës de corticoïdes. Leur utilisation se fait au long cours et n'est pas dénuée d'effets secondaires notamment infectieux et tumoraux (34).

b-Lobbying pharmaceutique

L'arrivée de nouveaux médicaments sur le marché incite le praticien à s'informer sur leur balance bénéfice risque. Un rapport de 2007 de l'inspection générale des affaires

sanitaires et sociales mettait en garde les médecins généralistes quant à l'influence et l'omniprésence de l'industrie pharmaceutique dans leur méthode d'information (35).

4-Définition retenue pour l'étude

La revue de bibliographie française et internationale, bien que non consensuelle, utilise assez largement le seuil de cinq médicaments ou plus pour définir la polymédication du sujet âgé (1–7).

Cette limite traduit également l'état de santé des sujets âgés puisqu'au delà de celle-ci le nombre visites en soins primaires serait significativement augmenté (9).

Ce seuil de cinq médicaments ou plus a donc été retenu pour définir le plus objectivement possible la polymédication dans cette étude quantitative.

OBSERVANCE

1-Définitions

Trois termes sont fréquemment utilisés comme synonymes : adhésion, observance et compliance. Pourtant leur portée sémantique n'est pas la même.

A-De la compliance à l'observance thérapeutique

L'observance trouve naissance dans le domaine religieux. Sa définition actuelle y fait également référence : « action de pratiquer fidèlement une règle en matière de religion » (36).

Dans le domaine médical, le terme de compliance est le premier à être utilisé à partir de 1975. Il traduisait la soumission et la conformité du patient à la thérapeutique prescrite par un praticien (37).

L'observance thérapeutique est une notion plus récente. En 1979, Haynes la définissait comme « le degré de concordance entre les comportements des patients en terme de prises de médicaments, de suivi d'un régime ou de changement de mode de vie, et les recommandations médicales ou en terme de santé » (38). Cette définition intègre la notion comportementale de l'observance que n'aborde pas la compliance. L'observance thérapeutique est un comportement dynamique, objectivable et mesurable qui concerne les prises médicamenteuses mais également les règles hygiéno-diététiques conseillées et les examens para-cliniques prescrits (39).

Le terme « *the compliance* » largement utilisé dans la littérature anglo-saxonne est donc bien la traduction de l'observance thérapeutique et non de la compliance devenue désuète.

B-De l'observance à l'adhésion thérapeutique

The compliance et *the adherence*, traduits en français par l'observance et l'adhésion, s'utilisent parfois comme synonymes.

Certains auteurs définissent l'adhésion thérapeutique en trois temps dont fait partie l'observance. La première étape, appelée adhésion primaire, correspond à l'initiation du traitement par un patient nouvellement diagnostiqué. La seconde étape est l'observance déjà abordée précédemment. La dernière étape est la persistance qui représente la durée de prise du traitement, calculée entre son initiation et son arrêt. L'adhésion thérapeutique fait alors appel à la participation active du patient dans la stratégie thérapeutique mise en place par le médecin (40).

Pour d'autres auteurs, l'adhésion thérapeutique ne serait que la dimension attitudinale de l'observance thérapeutique. Elle renverrait aux facteurs intrinsèques intervenant sur le comportement d'observance. Ces facteurs motivationnels et psychosociaux, propres à chaque patient, sont difficilement quantifiables contrairement à l'observance thérapeutique (41).

Par exemple, lorsqu'un patient est hospitalisé, l'observance est généralement bonne en raison du nombre important de soignants présents influençant son comportement. Pour autant, les facteurs motivationnels et psychosociaux ne sont pas systématiquement concordants à une bonne adhésion. Une fois sorti, le patient n'est plus influencé par le contexte hospitalier. Son observance peut s'en trouver modifiée en fonction de son adhésion au plan de soin proposé (37).

Les méthodes de mesure permettant d'évaluer l'observance et l'adhésion sont différentes. Le TEO (Test d'Evaluation de l'Observance de GIRERD) et le MMAS (Morisky Medication-taking Adherence Scale) sont utilisés pour évaluer l'observance tandis le TSQM-9 (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) et le BMQ (Brief Medication Questionnaire) sont utilisés pour évaluer certains aspects de l'adhésion thérapeutique (42–46).

C-La non-observance

La non-observance se définit comme le défaut de concordance entre le comportement du patient et ce qui lui a été prescrit (médicaments et règles hygiéno-diététiques). Plusieurs types de défauts sont retrouvés dans la littérature pour caractériser la non-observance : le non respect des doses ou des fréquences de prises, le non respect des horaires et le non respect de la durée du traitement. Les erreurs d'observance peuvent être volontaires (appréhension, sentiment d'inutilité, coût, peur des effets secondaires) ou involontaires (oublis, confusions entre médicaments, erreurs sur la voie d'administration) (29).

Aucun seuil consensuel n'est retrouvé dans la littérature pour caractériser la non-observance. Selon les pathologies étudiées et les méthodes d'évaluation utilisées, les seuils retenus sont différents. Par exemple dans l'hypertension artérielle en utilisant une méthode de comptage de comprimés (**Taux d'observance % = Nombre de comprimés pris/Nombre de comprimés prescrits × 100**), un patient est défini comme non-observant si son taux d'observance est inférieur à 80% (29,47).

2-Méthodes d'évaluation

A-Méthodes directes

a-Dosage biologiques du principe actif ou d'un marqueur

C'est la méthode la plus objective pour mesurer l'observance. Il peut s'agir d'un dosage plasmatique, urinaire, fécal, des phanères, de la sueur ou de l'air expiré (breath-test). Ces dosages sont rarement utilisés pour évaluer l'observance à grande échelle compte tenu de leurs limites : méthode coûteuse, invasive, variabilité métabolique interindividuelle, indisponibilité pour de nombreuses molécules, évaluation de la dernière prise uniquement (46,47).

b-Mesurer l'effet biologique du médicament

Les deux exemples les plus connus sont l'*International Normalised Ratio* (INR) et l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Il existe également une grande variabilité métabolique intra-individuelle notamment au niveau diététique. Une alimentation riche en glucides les mois précédents le dosage de l'HbA1c va contribuer à une augmentation de cette dernière sans que l'observance du traitement ne soit mauvaise. De la même façon une alimentation riche en vitamine K les jours précédents le dosage de l'INR va diminuer ce dernier malgré la bonne prise des anticoagulants (46,47).

c-Utilisation de « mouchards »

Il s'agit de l'utilisation de molécules sans effet thérapeutique permettant de contrôler la bonne prise du médicament auquel elles sont ajoutées. La riboflavine va par exemple colorer les urines (46).

d-Directly Observed Therapeutic (DOT)

Utilisée notamment pour les traitements anti tuberculeux dans les pays en voie de développement, elle consiste en un contrôle visuel par un professionnel de la bonne prise médicamenteuse par le patient. Dans les pays développés, cette méthode est surtout utilisée en addictologie chez les patients en cours de traitement de substitution aux opiacés et en psychiatrie hospitalière (48). Il s'agit de la seule méthode pour s'assurer de la prise effective de la totalité du traitement à une posologie adaptée selon les modalités décrites sur l'ordonnance.

B-Méthodes indirectes

a-Questionnaires

D'utilisation très fréquente, les questionnaires constituent la méthode la moins coûteuse et la plus facile à mettre en place pour évaluer l'observance thérapeutique. Les biais sont cependant plus nombreux qu'avec les méthodes directes (biais de déclaration, biais de suggestibilité, biais de mémorisation).

Plusieurs échelles de mesure standardisées existent pour évaluer l'observance mais également certains aspects de l'adhésion thérapeutique. Parmi ces échelles de mesure, quatre d'entre-elles seront détaillées (les deux premières validées pour évaluer l'observance et les deux autres ciblant certains aspects de l'adhésion thérapeutique).

1-Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) ou Medication Adherence Questionnaire (MAQ)

En 1986, la première version du MMAS ou 4-item Morisky (Annexe 1 et 1 bis) évaluait l'observance dans l'hypertension artérielle. Le patient était vu par une infirmière au cours d'un entretien pendant lequel il répondait à des questions fermées au moyen d'un questionnaire intégrant les quatre items du MMAS. S'en suivait une mesure de la tension artérielle (49). En 2008, une seconde version plus longue mais plus sensible, le 8-item Morisky (Annexe 2 et 2 bis), était également validée comme méthode d'évaluation auto-déclarée de l'observance dans l'hypertension artérielle (42). Sa validité a depuis été élargie pour diverses pathologies (diabète (50), maladie de Parkinson (51), ostéoporose (52), infarctus du myocarde (53) et VIH (54)) et dans différentes langues dont le français (55). Bien qu'aucun questionnaire ne soit consensuel, le MMAS est actuellement la méthode auto-déclarative la plus utilisée pour étudier l'observance thérapeutique dans la littérature internationale (44).

2-Echelle de Girerd ou Test de l'Evaluation de l'Observance (TEO)

Une autre échelle auto-déclarative a été validée en 2001 par le professeur Girerd en France (Annexe 3), pour évaluer l'observance thérapeutique dans l'hypertension artérielle au cours d'entretiens médicaux (56). Plus court que le 8-item Morisky, le TEO comporte 6 items à réponse fermée. Bien que repris dans plusieurs travaux français récents (48,57), la portée internationale du TEO de Girerd n'est pas comparable à celle du MMAS de Morisky.

3-Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9)

Le TSQM-9, questionnaire à 9 items, a été validé pour évaluer la satisfaction du patient concernant l'efficacité, la facilité et l'avis général vis à vis de son traitement (45,46) (Annexe 4).

4-Brief Medication Questionnaire (BMQ)

Le BMQ est une auto-évaluation des croyances du patient envers ses traitements ainsi que des obstacles à l'adhésion thérapeutique. Il est composé de onze items (cinq items sur le traitement lui-même, deux sur les croyances, deux sur le rappel et deux sur l'accessibilité) (44,46) (Annexe 5).

b-Contrôle des renouvellements d'ordonnance

Critère souvent étudié en pharmacie, le décalage entre la durée de prescription et les dates effectives de renouvellement des ordonnances est un indicateur plus objectif que le manquement aux rendez-vous de renouvellements constatés par les médecins. Largement utilisée dans la littérature (Médication Possession Ratio ou MPR), cette méthode n'évalue que l'observance des traitements chroniques (7,46,47).

c-Décompte des comprimés restants

Cette méthode consiste à demander au patient de rapporter ses boîtes de comprimés à la consultation pour effectuer un décompte avec le médecin. Facile à réaliser et peu coûteuse cette méthode comporte de nombreux biais qui la rendent peu précise en pratique courante : non applicable aux formes liquides et topiques, non évaluation des prises « si-besoin », dissimulation possible des comprimés, oubli/jetage des boîtes, possiblement vécu comme intrusif pour le patient (29,46,48).

f-Visualisation des armoires à pharmacie lors de visites

De la même façon, le décompte des comprimés peut se faire par un professionnel de santé pendant une visite à domicile. Les biais sont similaires au décompte au cabinet excepté pour la dissimulation des comprimés qui s'avère plus compliquée pour le patient.

d-Systèmes d'enregistreurs

Depuis 1986, un nouvel outil appelé MEMS (Medication Event Monitor System) permet d'apprécier l'observance thérapeutique. Ce système de pilulier électronique étudie trois aspects de l'observance : l'observance totale, l'observance quotidienne et l'intervalle

inter-doses. Un micro-processeur au niveau du bouchon enregistre l'heure et la date exacte du retrait du médicament mais elle ne garantit pas une prise correcte. Le patient peut également se sentir observé par ce dispositif et modifier ses habitudes de prise médicamenteuse pendant l'étude. Réservee à la recherche clinique en raison de son coût, cette méthode reste un bon outil de mesure de l'observance notamment des traitements aigus comme les antibiotiques (58).

e-Evaluation de la réponse thérapeutique

Réalisable pendant l'examen clinique, cette méthode combinée à une autre peut permettre de dépister un défaut d'observance de la part du patient (56).

Par exemple dans l'HTA, une augmentation marquée et répétée des chiffres tensionnels peut faire évoquer un problème d'observance. La réalisation d'un questionnaire pourrait alors appuyer cette hypothèse.

3-Prévalences

La prévalence de la non-observance varie assez largement selon la méthode utilisée pour l'estimer et la pathologie étudiée. Par exemple dans l'hypertension artérielle, en utilisant le TEO, Girerd retrouvait 34% des patients ayant un problème d'observance (10% non-observants et 24% avec un minime problème d'observance) (56). Cette prévalence était estimée à 84% en utilisant le MMAS de Morisky chez les patients hypertendus (32% non-observants et 52% observants modérés) (49). Pour les patients atteints du VIH, en utilisant aussi le MMAS, la prévalence de la non observance chutait à 29% (54).

4-Déterminants influençant l'observance

A-Déterminants liés au patient

a-Données sociodémographiques

1-Age

Les données ne sont pas consensuelles sur l'influence qu'aurait l'âge sur l'observance thérapeutique. Certaines études avançaient l'hypothèse qu'un âge avancé amènerait à une augmentation de la consommation médicamenteuse et donc potentiellement à une diminution de l'observance (59). D'autres études montraient que l'âge serait associé à une meilleure observance (60). La majorité des travaux ne retrouvaient pas de corrélation significative entre l'âge et l'observance (61).

2-Genre

La problématique est la même pour le genre. Seules quelques publications associaient le genre masculin à une meilleure observance (60). Pour un grand nombre d'études, aucune corrélation n'était mise en évidence (61).

3-Niveau socio-économique

Un niveau d'étude élevé et les professions intellectuelles seraient pour certains auteurs des facteurs de mauvaise observance (47,62).

La solitude serait également un autre facteur de mauvaise observance. Le suivi des proches (conjoint, famille, auxiliaire de vie, infirmière...) permettrait au patient de mieux suivre les prescriptions de son médecin (63).

Les difficultés économiques pourraient aussi être associées à une mauvaise prise médicamenteuse notamment à cause d'une couverture sociale incomplète limitant le recours aux soins (64).

b-Etat pathologique

1-Symptômes

La perception de symptômes par le patient le conduirait à être plus observant car il en tirerait des bénéfices immédiats. Au contraire un patient asymptomatique (stade précoce d'une maladie chronique, prophylaxie, prévention primaire, etc.) aurait plus de difficultés à prendre correctement ses médicaments (48).

Dans le cadre d'une maladie aiguë, l'amélioration rapide des symptômes serait corrélée à un arrêt précoce du traitement (58,63).

2-Gravité

La sévérité de la maladie ainsi qu'un mauvais pronostic amélioreraient l'observance thérapeutique (15,47). Cette corrélation est cependant d'interprétation délicate en raison de facteurs confondants comme la représentation de la maladie par le patient qui sera détaillé ci-dessous (65).

3-Durée

L'observance d'une maladie dite « chronique » serait plus difficile à assurer par le patient. Un phénomène de lassitude, la non-acceptation de la durée du traitement et l'absence de résultats probants en seraient certains facteurs explicatifs (47,48,66).

Dans le cadre de ces pathologies chroniques, plus de la moitié des patients arrêteraient leur traitement dès la première année (67).

c-Représentations du patient

1-Représentations du traitement

Les représentations du traitement par le patient ne sont pas systématiquement associées à une connaissance scientifique exacte de son indication. Par exemple un patient asthmatique peut utiliser son traitement de fond uniquement en cas de gêne aiguë car il l'associe à sa maladie et donc aux symptômes ressentis.

L'observance peut faire défaut en cas de représentations négatives associées aux médicaments telle que la méfiance, la dépendance, la dangerosité ou encore l'inutilité. Cela peut se traduire par le phénomène de « vacances thérapeutiques » lié à une décontextualisation de la pratique de soin. Le patient arrête son traitement pendant un voyage ou des vacances pour ne pas habituer son corps aux médicaments (37).

Certaines représentations ont été significativement corrélées à une mauvaise observance selon un travail récent de Masson : avoir des pensées négatives vis à vis de son traitement, penser avoir trop de médicaments et trouver son traitement contraignant (48).

2-Représentations de la maladie

Les représentations de la maladie par le patient s'interprètent en fonction du stade d'acceptation de celle-ci. Au même titre que le deuil, l'acceptation d'une maladie chronique fait suite à un long processus de maturation qui comprend six stades ou états : le choc, la dénégation ou déni, la révolte, le marchandage, la dépression et l'acceptation (68). Ce processus n'est pas un parcours obligatoire et linéaire pour le patient mais plus

un ensemble de points de repère pouvant évoluer en fonction des faits de vie et de l'évolution de la maladie.

De nombreux travaux retrouvent une corrélation négative entre un état dépressif et l'observance thérapeutique (37,39,61,64,65).

B-Déterminants liés aux traitements

a-Nombre de médicaments

Selon plusieurs revues systématiques françaises et anglo-saxonnes, l'augmentation du nombre de médicaments serait corrélée à une baisse de l'observance thérapeutique (47,61,69). Cependant quelques travaux ont retrouvé un résultat contraire avec une amélioration de l'observance chez des patients prenant de multiples médicaments (60,70). D'autres travaux n'ont pas montré de lien significatif (48,71,72).

b-Nombre de prises

Egalement mise en évidence dans les revues systématiques de la littérature, la fréquence des prises journalières diminuerait l'observance (47,61,69) en particulier à partir de trois prises par jour (73) et notamment sur les prises du midi et du soir (43). L'utilisation en mono-prise de certains traitements améliorerait l'observance par exemple dans le diabète (74). Cette mesure reste encore difficile à mettre en place en cas de déséquilibre de la maladie causale.

c-Effets secondaires

Les effets secondaires sont associés à une diminution de l'observance (47,61,69). La lecture de la notice induirait une anxiété chez le patient susceptible de modifier sa représentation du médicament et potentiellement son observance. Informer oralement des principaux effets secondaires avant la prise du médicament, permettrait à certains patients de mieux les supporter (47).

d-Conditionnement

Le conditionnement est l'ensemble des éléments matériels (boîtes, plaquettes, sachets, dispositifs doseur, notices, etc.) destiné à protéger le médicament tout au long de son parcours (75). Chez les sujets âgés, un conditionnement inadapté diminuerait l'observance (47,61). Par exemple, un flacon muni d'un bouchon de sécurité est beaucoup plus difficile à ouvrir pour un sujet âgé atteint d'arthrose digitale que pour un sujet jeune.

De la même façon la complexité d'utilisation des inhalateurs, la taille des gélules et la dureté des comprimés sécables et des blisters sont autant d'autres obstacles à une bonne observance des sujets âgés.

e-Efficacité

L'efficacité du traitement semblerait également être souvent associée à une bonne observance (47,61). Cette notion renvoie également à la représentation par le patient de l'efficacité perçue du traitement et donc de la présence ou non de symptômes. L'efficacité effective d'un traitement antihypertenseur peut ne pas être ressentie comme telle par le patient.

C-Déterminants liés au(x) prescripteur(s)

La problématique de la non-observance perçue par les prescripteurs n'est pas un phénomène nouveau. Hippocrate disait en son temps : « *Les malades mentent souvent lorsqu'ils disent qu'ils prennent leurs médicaments* ».

Le médecin traitant est un coordonnateur des soins. Certaines de ses attitudes sont reconnues pour faciliter l'observance du patient comme l'écoute, les conseils, l'entretien d'une bonne relation, la mise en place d'un projet de soin, la formation médicale continue et la surveillance de l'efficacité du traitement (65).

a-La relation médecin-patient

Initialement décrite comme paternaliste, la relation médecin-patient est devenue une relation de partenariat souple, mouvante et empathique, qui permettrait une meilleure observance thérapeutique (70).

Selon Decety, deux définitions permettraient de cerner au mieux le concept d'empathie essentielle à une « bonne relation médecin-patient ». La première définit l'empathie comme « un sentiment de partage et de compréhension affective qui témoigne des mécanismes intersubjectifs propres à l'espèce humaine ». La seconde la compare à « une émotion particulière ou une attitude qui conduit à des comportements pro-sociaux et altruistes » (76). L'empathie est donc un partage d'émotions qui procure au prescripteur une source de connaissances sur l'état psychologique du patient. Ainsi il peut mettre en place des mécanismes adaptatifs en réponse aux représentations du patient envers sa maladie et ses traitements.

La corrélation entre une bonne connaissance des traitements, une bonne observance et une relation médecin-patient de qualité (évaluée par le score APMG :

Attitude Professionnelle des Médecins Généralistes) a été mise en évidence dans un travail récent de Bizouard (57).

b-Les convictions

La conviction du médecin dans la réussite du traitement renforcerait par elle-même la conviction du patient ainsi que son observance (47,77). La notion de fonction apostolique du médecin décrite par Balint en est l'illustration : « La mission ou fonction apostolique signifie d'abord que chaque médecin a une idée vague mais presque inébranlable du comportement que doit adopter un patient lorsqu'il est malade » (78). Les convictions personnelles du médecin souvent ignorées par lui-même, ont une grande portée vis à vis de son patient.

L'imprécision diagnostique et l'absence de conviction sur une thématique trahissent une incertitude du médecin. La relation médecin-patient s'en trouve altérée avec une communication très souvent réduite pouvant faire hésiter le patient et altérer son adhésion au projet de soins (47,77).

c-La disponibilité

Inhérente à une relation médecin-patient de qualité, la disponibilité du médecin et la durée de consultation sont des données importantes. Une écoute active et bienveillante nécessaire à l'empathie du médecin ne peut se concevoir lors d'une consultation courte (47,48).

5-Définition retenue pour l'étude

Au terme de cette revue de littérature sur l'observance thérapeutique, le MMAS de Morisky dans sa seconde version à huit items, nous est apparue comme la méthode la plus facile à mettre en place avec une validité internationale reconnue pour évaluer l'observance thérapeutique (44).

MATERIEL ET METHODES

1-Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale, observationnelle et multicentrique réalisée au moyen d'un questionnaire administré par un investigateur en officine pharmaceutique.

2-Objectifs de l'étude

A-Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de montrer une corrélation entre la polymédication et le défaut d'observance chez les sujets âgés autonomes.

B-Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient de déterminer les facteurs indépendants du défaut d'observance parmi les déterminants testés.

3-Matériel et méthodes

A-Cadre de l'étude

L'étude s'est déroulée du 1er décembre 2015 au 22 mars 2016 dans six officines tirées au sort dans la Loire-Atlantique et la Vendée par l'intermédiaire du site de la CPAM (<http://annuaire.sante.ameli.fr>).

Après avoir effectué une première randomisation de trois pharmacies dans chaque département, aucune d'entre elles ne se situait en milieu urbain. Une seconde randomisation a été réalisée pour ajouter une pharmacie par chef lieu. Cette seconde randomisation visait à améliorer l'homogénéité de l'échantillon recueilli. Les pharmacies randomisées, acceptant de participer à ce travail, recevaient un courrier récapitulatif du cadre de l'étude avec les critères d'inclusion et d'exclusion des patients éligibles (Annexe 6).

Les pharmacies randomisées ont été les suivantes :

- Pharmacies en Loire-Atlantique :
 - Pharmacie de CHAUVE, 1 Rue d'Arthon en Retz 44320 CHAUVE
 - Pharmacie TURBAN BARRE, Place de l'Eglise St Pierre 44400 REZE
 - Pharmacie de JOUE SUR ERDRE, 137 Rue du Bocage 44440 JOUE SUR ERDRE
- Puis pour Nantes :
 - Pharmacie de l'ERDRE, 28 Rue du Pitre Chevalier 44000 NANTES
- Pharmacie en Vendée :
 - Pharmacie de la Vallée, 21 Rue George Clémenceau 85220 L'AIGUILLON SUR VIE
 - Pharmacie Plaisance, 106 Rue Georges Clémenceau 85340 OLONNE SUR MER
 - Pharmacie BLOHORN MOUVIER, 45 Avenue Georges Clémenceau 85110 CHANTONNAY
- Puis pour La Roche sur Yon :
 - Pharmacie de Rivoli, 187 Boulevard Rivoli 85000 LA ROCHE SUR YON

B-Population cible

Les critères d'inclusion retenus ont été :

- Hommes et femmes
- 65 ans et plus
- Au moins un médicament prescrit depuis plus de 6 mois
- Consentant à répondre au questionnaire

Les critères d'exclusion retenus ont été :

- Patient non autonome dans la prise de son traitement (traitement ou pilulier géré par un proche, distribution des traitements par IDE)
- Patient institutionnalisé
- Patient non francophone

C-Description de l'outil

Le support principal de cette étude était un questionnaire hétéro-administré anonyme comportant 19 items (Annexe 7).

La première partie de ce questionnaire répertoriait les données sociodémographiques propres à chaque patient éligible (âge, genre, niveau d'étude, ancienne profession exercée).

La seconde partie était la version traduite et validée du MMAS-8 de Morisky (Annexe 2 bis), méthode d'évaluation de l'observance thérapeutique choisie pour cette étude.

La troisième partie comptabilisait le nombre de médicaments prescrits et pris quotidiennement par le patient depuis plus de six mois. Les médicaments à visée homéopathique et les médicaments pris dans le cadre d'une automédication ont été exclus du décompte.

Enfin la dernière partie concernait certains déterminants de l'observance retrouvés dans la littérature internationale (nombre de prises quotidiennes, utilisation d'un pilulier, présence d'effets secondaires, penser être malade, penser connaître son traitement, penser avoir trop de médicaments et problèmes de conditionnement) (61).

D-Acceptabilité de l'outil

Avant le début de l'étude, le questionnaire a été testé sur une dizaine de patients dans une pharmacie volontaire de Nantes (Centre Commercial Beaulieu). Le but de ce premier recueil était d'appréhender le temps de remplissage du questionnaire, la bonne compréhension des questions par les patients ainsi que la capacité pratique de recueillir les informations nécessaires à l'analyse du biais de non réponse.

A la suite de ce premier recueil, le temps de remplissage du questionnaire variait entre 3 et 7 minutes. La forte affluence de cette pharmacie située dans une grande surface n'a pas permis un recueil des données sociodémographiques des patients non volontaires pour l'étude.

La question 16 « pensez-vous avoir trop de médicaments ? » a été précisée en « pensez-vous avoir trop de médicaments pour vous soigner ? ». La question 4 « gérez-vous vos médicaments tout seul ? » a été supprimée car redondante avec les critères d'inclusion.

Une question dans l'analyse des déterminants a été ajoutée sur l'utilisation du pilulier. Plusieurs travaux ont retrouvé des résultats contradictoires concernant sa

corrélation à une bonne observance thérapeutique (79,80). Nous avons choisi de l'inclure dans l'analyse des déterminants afin de confronter les résultats de ces précédentes études aux nôtres. La simplicité de formulation en réponse fermée a permis l'ajout de cet item tout en respectant la compréhensibilité globale du questionnaire.

E-Méthode de collecte des questionnaires

Les pharmaciens et préparateurs proposaient aux patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion précédemment décrits, de passer un court entretien avec l'investigateur principal afin de répondre aux items du questionnaire.

Le questionnaire était complété anonymement en présence du patient par l'investigateur dans un bureau de la pharmacie dans un souci de confidentialité.

Le nombre de médicaments prescrits par le patient depuis plus de six mois était calculé au moyen d'une ou des ordonnances fournies par le patient et le cas échéant par consultation du dossier pharmaceutique.

Les questionnaires étaient directement collectés par l'investigateur présent sur place.

Les données sociodémographiques des patients non volontaires n'ayant pas pu être recueillies lors du test du questionnaire, le biais de non-réponse n'a pas été analysé dans cette étude.

F-Nombre de sujets nécessaires

Ce travail n'a pas de référence identique par la méthode d'évaluation, les seuils utilisés ou la population étudiée. Le nombre de sujets nécessaires a donc été calculé à partir des taux d'observance des travaux les plus proches méthodologiquement (54,81–83). Cette revue bibliographique a permis de mettre en évidence une augmentation significative du défaut d'observance entre le groupe non polymédiqués et le groupe polymédiqués. La différence mise en évidence était approximativement autour de 27% (53-26).

Le nombre de sujets nécessaires calculé en prenant un risque α de 5% et une puissance $(1-\beta)$ de 90% était de 134 patients avec un minimum de 67 patients dans chaque groupe.

G-Analyse statistique

Les données anonymes récupérées ont été codées sur un tableau Excel puis analysées avec le logiciel XLSTAT ©.

Avant de réaliser l'analyse statistique sur l'hypothèse principale et les objectifs secondaires, une comparaison était nécessaire pour s'assurer de la bonne homogénéité de l'échantillon en terme d'âge, de nombre de médicaments, de prises médicamenteuses, de sexe et de niveau d'étude entre les différentes localités étudiées.

Selon le score obtenu au MMAS, les patients ont été catégorisés dans deux groupes : les patients observants (score < 6) et les patients non observants (score ≥ 6). Pour permettre une analyse plus claire des résultats, les patients du groupe intermédiaire (entre 6 et 7,75 selon Morisky (42)) ont été inclus dans le groupe observants.

Pour tester l'hypothèse principale, une comparaison des proportions de patients non observants a été réalisée entre les groupes polymédiqués et non polymédiqués par un test du Chi-2. Deux autres comparaisons ont été effectuées pour valider l'hypothèse principale. La première était une comparaison des scores moyens obtenus au MMAS entre les groupes de patients polymédiqués et non polymédiqués. La seconde était une comparaison des moyennes de médicaments prescrits entre les groupes de patients observants et non observants. Ces deux comparaisons ont été effectuées par un test non paramétrique de Mann-Whitney.

La corrélation entre les déterminants testés et le défaut d'observance s'est faite par un test du Chi-2 pour les données qualitatives tandis les données quantitatives ont été comparées par un test non paramétrique de Mann-Whitney.

Les déterminants ayant un p inférieur à 0.20 ont été explorés par une régression logistique simple puis multiple afin de calculer les OR bruts et ajustés.

Le seuil de significativité retenu pour cette étude était de 5%.

RESULTATS

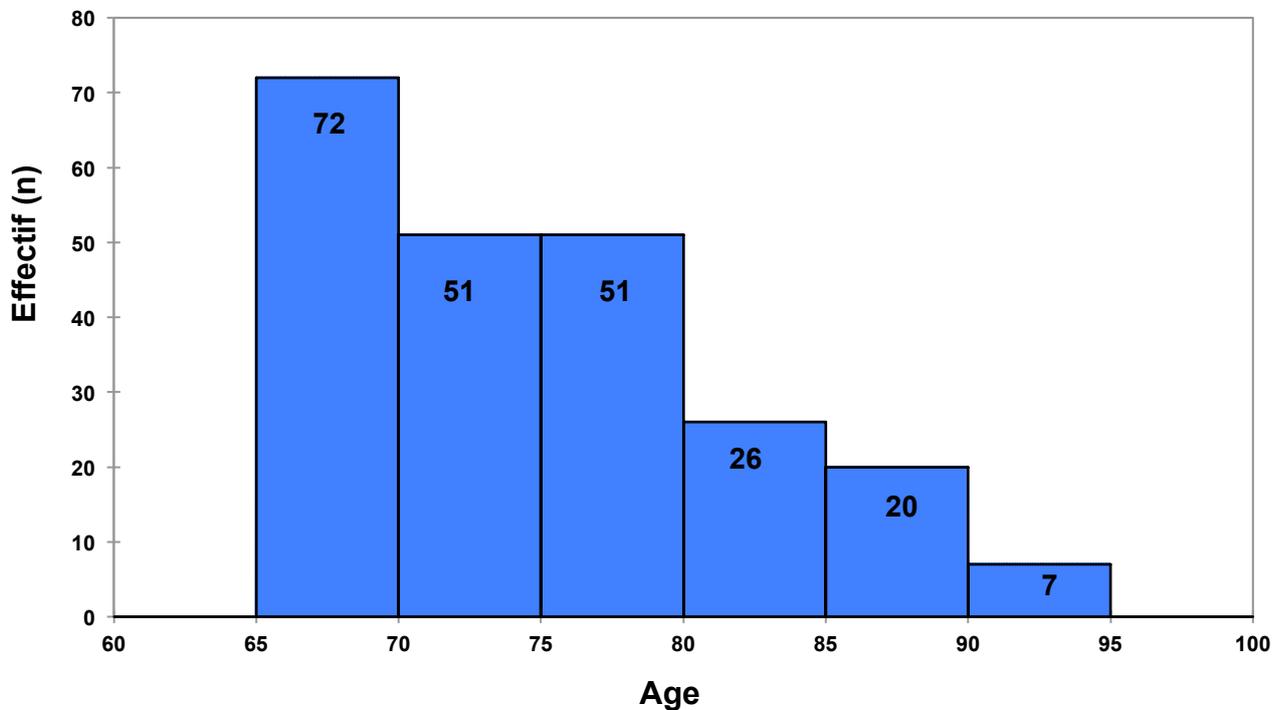
1-Description de la population

A-Données sociodémographiques

Deux cent vingt-sept (227) patients ont été inclus, entre décembre 2015 et mars 2016. Cet échantillon comportait 127 femmes (56%) pour 100 hommes (44%) soit un *sex ratio* de 0.79.

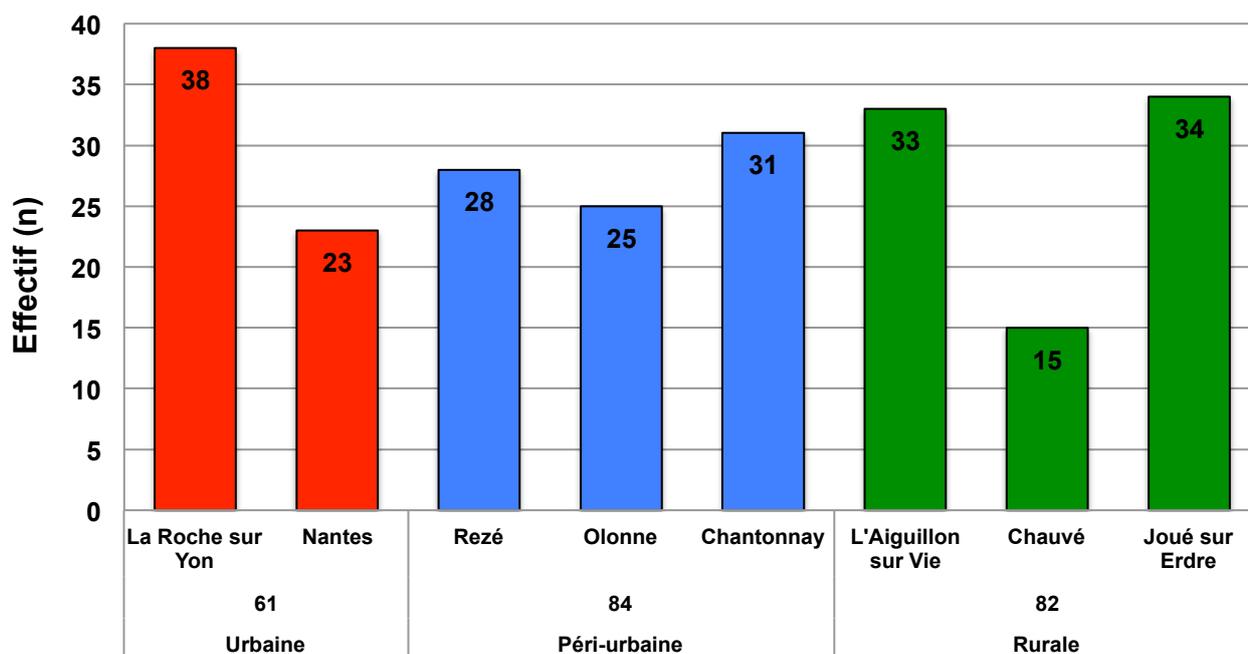
L'âge moyen de l'échantillon était de 74.5 ans avec un écart-type de 7.1 et des valeurs extrêmes de 65 et 94 ans. La médiane était de 74 ans. Ci-dessous la répartition des effectifs selon les tranches d'âge de cinq années (Graphique 1).

Graphique 1 : Répartition par tranches d'âge



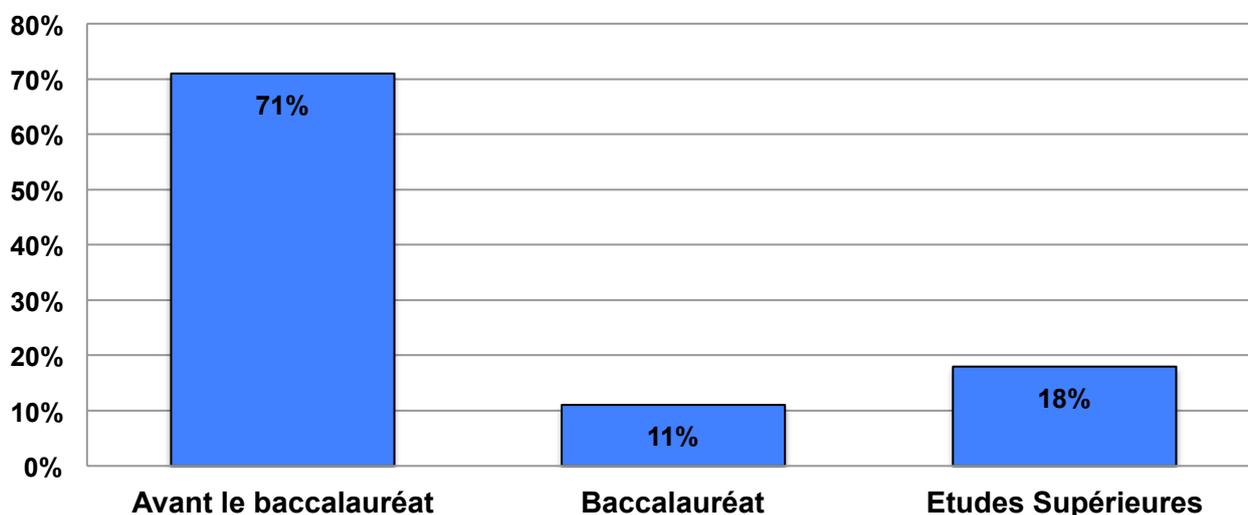
Ci-dessous sur le graphique 2, la répartition des effectifs selon les différentes communes des pharmacies analysées réparties en trois localités (urbaine, péri-urbaine et rurale).

Graphique 2 : Répartition par communes et localités des pharmacies analysées



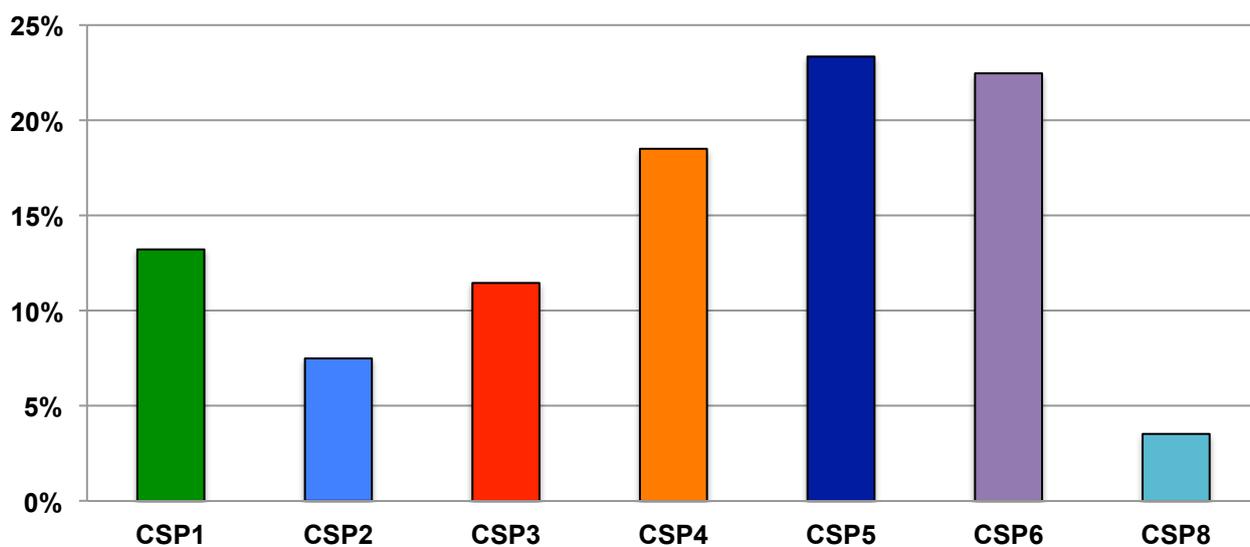
La répartition selon le niveau d'étude est illustrée dans le graphique 3 avec 161 patients ayant arrêté avant le baccalauréat, 26 patients au niveau baccalauréat et 40 patients ayant fait des études supérieures.

Graphique 3 : Répartition selon le niveau d'étude



Les anciennes professions exercées ont été classées par catégories socio-professionnelles (CSP) selon la classification PCS 2003 de l'INSEE (84). La majorité des patients étant retraités lors du recueil de données en raison du critère d'inclusion (patients âgés de 65 ans et plus), la CSP numéro 7 concernant les retraités n'a pas été prise en compte. Les patients ont été répartis selon leur dernière profession exercée avant le départ en retraite. Ci-dessous le graphique 4 modélisant les proportions de chaque catégorie socio-professionnelle. Les catégories les plus représentées étaient les employés (53 patients), les ouvriers (51 patients) et les professions intermédiaires (42 patients).

Graphique 4 : Répartition selon les catégories socio-professionnelles



CSP 1 : Agriculteurs exploitants

CSP 2 : Artisans, commerçants, chefs d'entreprise

CSP 3 : Cadres et professions intellectuelles supérieures

CSP 4 : Professions intermédiaires

CSP 5 : Employés

CSP 6 : Ouvriers

CSP 7 : Retraités (non pris en compte dans cette étude)

CSP 8 : Autres personnes sans activités professionnelles

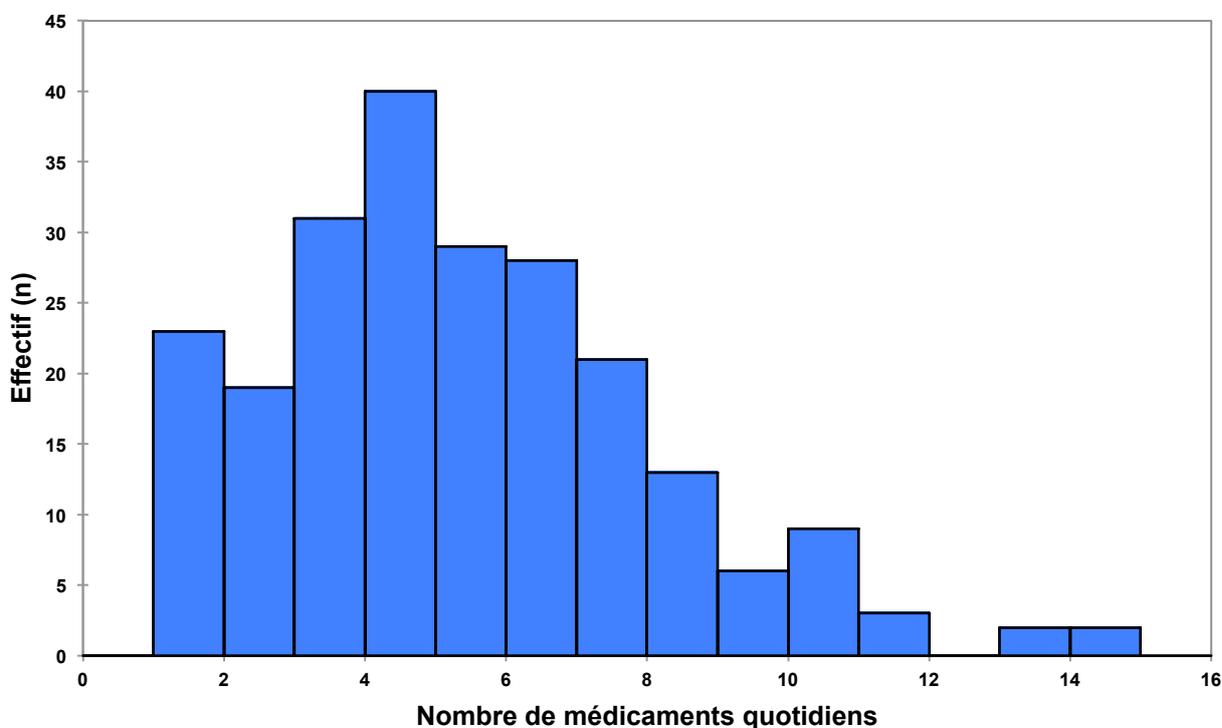
B-Polymédication et observance

Le nombre de patients polymédiqués (prenant cinq médicaments ou plus depuis plus de six mois) était de 113 pour 114 patients non polymédiqués soit 50% dans chaque groupe.

157 (69%) patients ont obtenu un score supérieur ou égal à 6 au MMAS et ont été considérés comme observants. 70 (31%) patients n'ont pas obtenu ce score et ont donc été considérés comme non-observants. Dans l'ensemble de l'échantillon, le score moyen obtenu au MMAS était de 6.59 avec un écart-type de 1.36 et des valeurs extrêmes de 2.5 et 8 (score maximal du MMAS-8).

Le nombre moyen de médicaments pris depuis plus de six mois par patient s'élève à 4.90 avec un écart-type de 2.70 et des valeurs extrêmes de 1 et 14 médicaments journaliers différents. Ci-dessous sur le graphique 5, la répartition de l'effectif selon le nombre de médicaments chroniques pris quotidiennement.

Graphique 5 : Répartition selon le nombre de médicaments quotidiens

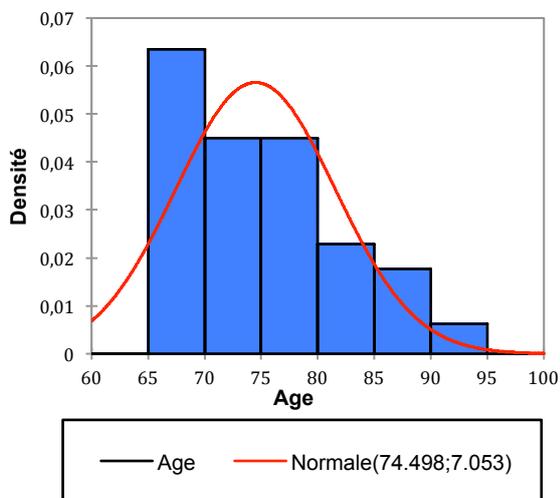


Le nombre moyen de prises quotidiennes était de 2.19 avec un écart-type de 0.74 et des valeurs extrêmes de 1 et 4 prises.

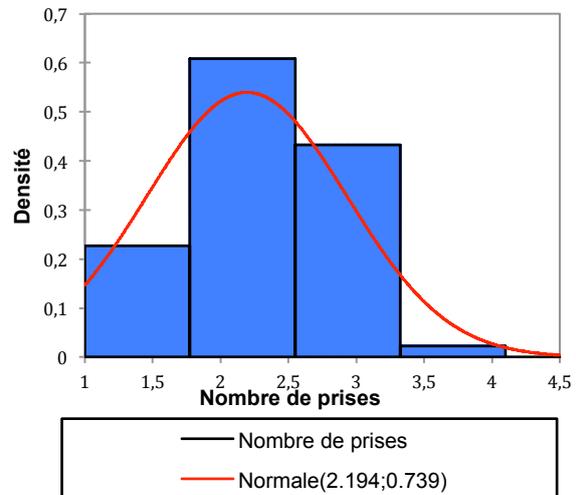
2-Comparabilité entre localités (urbaine, péri-urbaine et rurale)

Pour l'âge, le nombre de médicaments et le nombre de prises médicamenteuses, qui sont des variables quantitatives, un test de Kolmogorov-Smirnov a tout d'abord été utilisé pour étudier la normalité de la répartition des valeurs. Pour ces trois variables le p est inférieur 0.001. Leur répartition ne suit donc pas la loi normale.

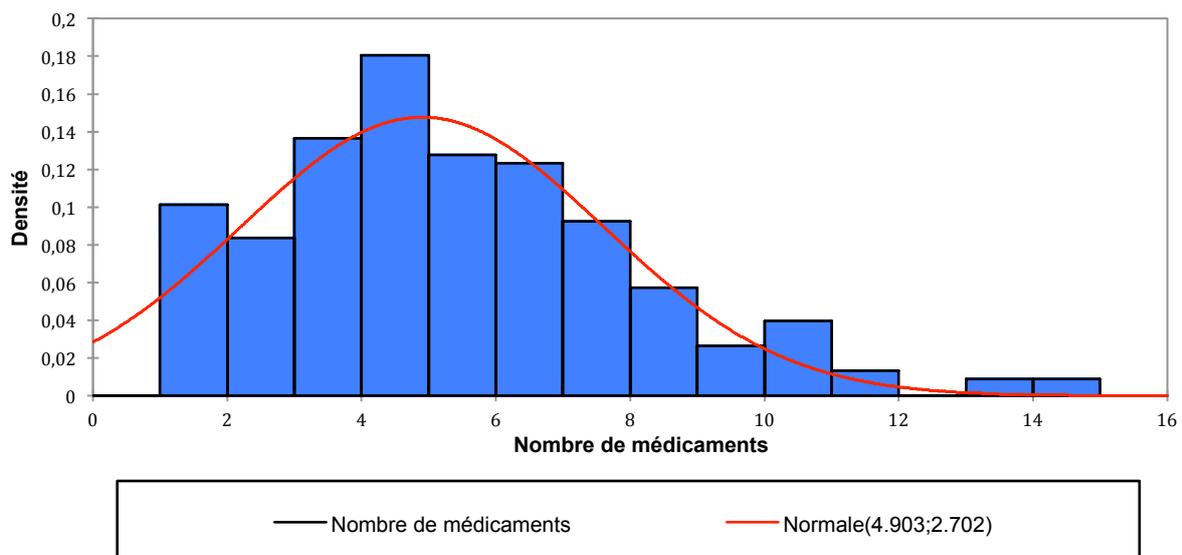
Graphique 6a : Test de normalité sur l'âge



Graphique 6b : Test de normalité sur le nombre de prises



Graphique 6c : Test de normalité sur le nombre de médicaments



Un test non paramétrique de Kruskal-Wallis a ainsi été utilisé pour comparer les moyennes d'âge, de nombre de médicaments et de nombre de prise. Pour les variables qualitatives (sexe et niveau d'étude et catégories socio-professionnelles), un test du Chi-2 a été utilisé pour comparer leurs proportions dans les trois localités. Le tableau 1 ci-dessous résume les résultats retrouvés.

Tableau 1 : Comparaison entre localités

Variabes	Urbaine	Péri-urbaine	Rurale	p
Age moyen ± ET	73.85 ± 6.92	74.83 ± 7.06	74.64 ± 7.19	0.608*
Genre n (%)				0.910**
Femmes	33 (26.0)	49 (38.6)	45 (35.4)	
Hommes	28 (28.0)	36 (36.0)	36 (36.0)	
Niveau d'étude n (%)				0.022**
Avant BAC	35 (21.7)	58 (36.0)	68 (42.2)	
BAC	10 (38.5)	11 (42.3)	5 (19.2)	
Etudes supérieures	16 (40.0)	15 (37.5)	9 (22.5)	
CSP n (%)				0.007**
CSP 1	4 (13.3)	8 (26.7)	30 (60.0)	
CSP 2	7 (41.2)	4 (23.5)	17 (35.3)	
CSP 3	7 (26.9)	12 (46.2)	7 (26.9)	
CSP 4	17 (40.5)	15 (35.7)	10 (23.8)	
CSP 5	19 (35.9)	20 (37.8)	14 (26.4)	
CSP 6	6 (11.8)	24 (47.0)	21 (41.2)	
CSP 8	1 (12.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	
Nombre moyen de médicaments ± ET	4.84 ± 2.84	4.38 ± 2.38	5.49 ± 2.82	0.025*
Nombre moyen de prises ± ET	2.21 ± 0.76	2.16 ± 0.62	2.22 ± 0.76	0.859*

* Test de Kruskal-Wallis

**Test du Chi-2

CSP 1 : Agriculteurs exploitants

CSP 2 : Artisans, commerçants, chefs d'entreprise

CSP 3 : Cadres et professions intellectuelles supérieures

CSP 4 : Professions intermédiaires

CSP 5 : Employés

CSP 6 : Ouvriers

CSP 7 : Retraités (non pris en compte dans cette étude)

CSP 8 : Autres personnes sans activités professionnelles

En ce qui concerne l'âge, le genre des patients et le nombre de prise, aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée ($p > 0.05$). En revanche pour le niveau d'étude, les catégories socio-professionnelles et le nombre de médicaments, une différence significative est mise en évidence entre les échantillons ($p < 0,05$). Le nombre moyen de médicaments est plus élevé ($p = 0.025$) et le niveau d'étude plus faible ($p = 0.022$) dans le milieu rural. Les catégories socioprofessionnelles basses (agriculteurs, ouvriers et sans emploi) sont également plus représentées en ruralité ($p = 0,007$).

3-Objectif principal : corrélation entre polymédication et défaut d'observance

La proportion des patients non observants est plus importante chez les patients polymédiqués. Le test du Chi-2 comparant les proportions de patients observants/non observants réalisé entre les groupes polymédiqués (≥ 5 médicaments) et non polymédiqués (< 5 médicaments) a mis en évidence un p inférieur à 0.001 donc statistiquement significatif.

Concernant les scores moyens obtenus au MMAS (6.88 ± 1.20 pour le groupe non polymédiqué contre 6.31 ± 1.44 pour le groupe polymédiqué), une différence statistiquement significative a été mis en évidence entre ces deux groupes par un test non paramétrique de Mann-Whitney ($p = 0.001$).

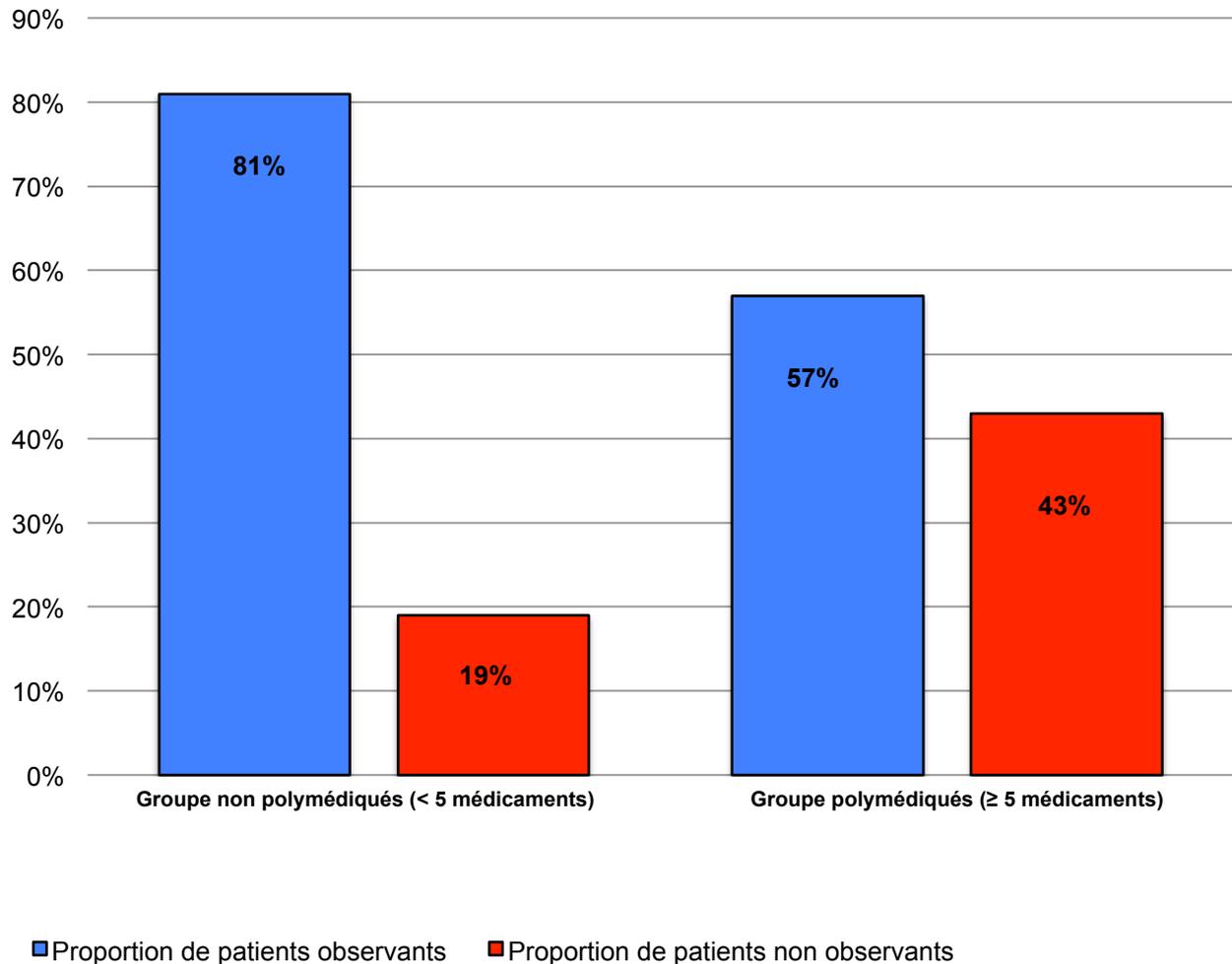
Le tableau 2 est le tableau de contingence avec les effectifs des patients de chaque groupe. Un test du Chi-2 avec correction de continuité de Yates a ensuite été réalisé au moyen de ce tableau et a permis d'obtenir le résultat précédent.

Tableau 2 : Tableau de contingence

	Nombre de patients non polymédiqués	Nombre de patients polymédiqués	Total
Nombre de patients observants	92	64	166
Nombre de patients non observants	22	49	171
Total	114	113	227

Le graphique 7 est la modélisation des données du tableau 2 en termes de proportions entre les groupes polymédiqués/non polymédiqués.

Graphique 7 : Proportion de patients observants/non observants entre les groupes polymédiqués et non polymédiqués



Dans un second temps, une comparaison des moyennes des médicaments prescrits des groupes observants et non observants a été réalisée. Un test non paramétrique de Mann-Whitney a permis de comparer les moyennes de deux groupes non appariés dont la distribution des données ne suit pas la loi normale. La moyenne de médicaments du groupe observant est de 4.43 ± 2.56 contre 5.97 ± 2.72 pour le groupe non observant. Le p est inférieur à 0.0001 donc statistiquement significatif (cf tableau 3).

4-Analyse statistique sur les déterminants de l'observance

L'objectif secondaire était de tester différents déterminants de l'observance sur les groupes observants/non observants. Les déterminants étudiés étaient : les données sociodémographiques, le nombre moyen de médicaments, le nombre moyen de prises médicamenteuses, l'utilisation d'un pilulier, penser connaître de son traitement, penser avoir trop de médicaments, penser être malade, les effets secondaires et les problèmes de conditionnement.

Comme précédemment les données qualitatives ont été comparées par un test du Chi-2 tandis que les données quantitatives ont été comparées par un test de Mann-Withney.

Les déterminants corrélés à une mauvaise observance ont été le nombre moyen de médicaments ($p < 0.0001$), le nombre moyen de prises ($p < 0.0001$), penser avoir trop de médicaments ($p < 0.0001$) et les effets secondaires ressentis ($p < 0.0001$). Penser connaître son traitement est le seul déterminant corrélé à une bonne observance ($p < 0.0001$). Le seuil de significativité est tout juste dépassé pour les problèmes de conditionnement avec un p à 0.076 et pour l'âge moyen avec un p à 0.052. Pour les autres déterminants (sexe, niveau d'étude, catégorie socio-professionnelle, localité, pilulier et penser être malade) le seuil de significativité n'est pas atteint.

Ci-dessous le tableau 3 récapitule l'ensemble de ces résultats. En vert les déterminants significatifs ($p < 0.05$) et en rouge ceux qui ne le sont pas.

Tableau 3 : Analyse statistique sur les déterminants de l'observance thérapeutique

Variables	Total	Observants (Morisky ≥ 6)	Non-Observants (Morisky < 6)	<i>p</i>
Effectif total n (%)	227 (100)	157 (69.2)	70 (30.8)	
Genre n (%)				0.289**
Masculin	100 (44.1)	65 (65)	35 (35)	
Féminin	127 (55.9)	92 (72.4)	35 (27.6)	
Age moyen \pm ET	74.5 \pm 7.0	73.8 \pm 6.7	76.0 \pm 7.7	0.052*
Niveau d'étude n (%)				0.588**
BEPC/CAP/Apprentissage	161 (70.9)	111 (68.9)	50 (31.1)	
BAC	26 (11.5)	20 (76.9)	6 (23.1)	
Etudes supérieures	40 (17.6)	26 (65.0)	14 (35.0)	
Localités n (%)				0.301**
Urbain	61 (26.9)	38 (62.3)	23 (37.7)	
Péri-urbain	84 (37.0)	58 (69.0)	26 (31.0)	
Rural	82 (36.1)	61 (74.4)	21 (25.6)	
Catégories socio-professionnelles				0.672**
CSP 1	30 (13.2)	22 (73.3)	8 (26.7)	
CSP 2	17 (7.5)	11 (64.7)	6 (35.3)	
CSP 3	26 (11.5)	18 (69.2)	8 (30.8)	
CSP 4	42 (18.5)	28 (66.7)	14 (33.3)	
CSP 5	53 (23.3)	41 (77.4)	12 (22.6)	
CSP 6	51 (22.5)	31 (60.8)	20 (39.2)	
CSP 8	8 (3.5)	6 (75.0)	2 (25.0)	
Nombre moyen de médicaments \pm ET	4.90 \pm 2.70	4.43 \pm 2.56	5.97 \pm 2.72	< 0.0001*
Nombre moyen de prises \pm ET	2.19 \pm 0.74	2.07 \pm 0.66	2.49 \pm 0.76	< 0.0001*

Pilulier n (%)				0.595**
Avec	58 (25.6)	38 (65.5)	20 (34.5)	
Sans	169 (74.4)	119 (70.4)	50 (29.6)	
Penser connaître son traitement n (%)				< 0.0001**
Oui	174 (76.7)	135 (77.6)	39 (22.4)	
Non	53 (23.3)	22 (41.5)	31 (58.5)	
Penser avoir trop de médicaments n (%)				< 0.0001**
Oui	66 (29.1)	27 (40.9)	39 (59.1)	
Non	161 (70.9)	130 (80.7)	31 (19.3)	
Penser être malade n (%)				0.795**
Oui	79 (34.8)	56 (70.9)	23 (29.1)	
Non	148 (65.2)	101 (68.2)	47 (31.8)	
Effets secondaires n (%)				< 0.0001**
Avec	46 (20.3)	20 (43.5)	26 (56.5)	
Sans	181 (79.7)	137 (75.7)	44 (24.3)	
Problèmes de conditionnement n (%)				0.076**
Avec	45 (19.8)	27 (60.0)	18 (40.0)	
Sans	182 (80.2)	130 (71.4)	52 (28.6)	

* Test de Mann-Withney

** Test du Chi-2

CSP 1 : Agriculteurs exploitants

CSP 2 : Artisans, commerçants, chefs d'entreprise

CSP 3 : Cadres et professions intellectuelles supérieures

CSP 4 : Professions intermédiaires

CSP 5 : Employés

CSP 6 : Ouvriers

CSP 7 : Retraités (non pris en compte dans cette étude)

CSP 8 : Autres personnes sans activités professionnelles

5-Analyse par régression logistique

A-Analyse univariée

Afin de tester la force de l'association entre l'observance et la polymédication, une régression logistique simple a été effectuée. Le p était significatif à 0.0002. L'*odds ratio* (OR) était inférieur à 1 (0.324) avec un intervalle de confiance compris entre 0.178 et 0.588.

De la même façon, pour chaque déterminant statistiquement significatif, une régression logistique simple a été utilisée afin de calculer les OR bruts (indépendamment des autres déterminants). L'âge et les problèmes de conditionnement ont été ajoutés aux déterminants analysés en raison de leur significativité presque atteinte (respectivement p à 0.052 et 0.076). Le tableau 4 ci-dessous résume les principaux résultats. En rouge les déterminants associés à une diminution de l'observance (dont l'OR est inférieur à 1) et en vert le déterminant associé à une augmentation de l'observance (dont l'OR est supérieur à 1). Les déterminants, dont l'intervalle de confiance (IC) recoupe la valeur 1, ne sont pas statistiquement significatifs.

Tableau 4 : Analyse univariée par régression logistique simple sur les déterminants de l'observance

Variables	OR bruts	IC à 95%	p
Polymédication	0.324	0.178-0.588	0.0002
Nombre de médicaments	0.807	0.723-0.901	0.0001
Nombre de prise	0.434	0.284-0.664	0.0001
Age	0.957	0.920-0.996	0.0318
Penser connaître son traitement	4.878	2.541-9.365	< 0.0001
Penser avoir trop de médicaments	0.165	0.088-0.309	< 0.0001
Effets secondaires	0.247	0.126-0.485	< 0.0001
Problèmes de conditionnement	0.600	0.305-1.181	0.1395

B-Analyse multivariée

Une régression logistique multiple pas à pas descendant (ou *backward elimination*) a été réalisée afin de quantifier la force d'association entre l'observance et chaque déterminant en tenant compte de l'effet des autres déterminants.

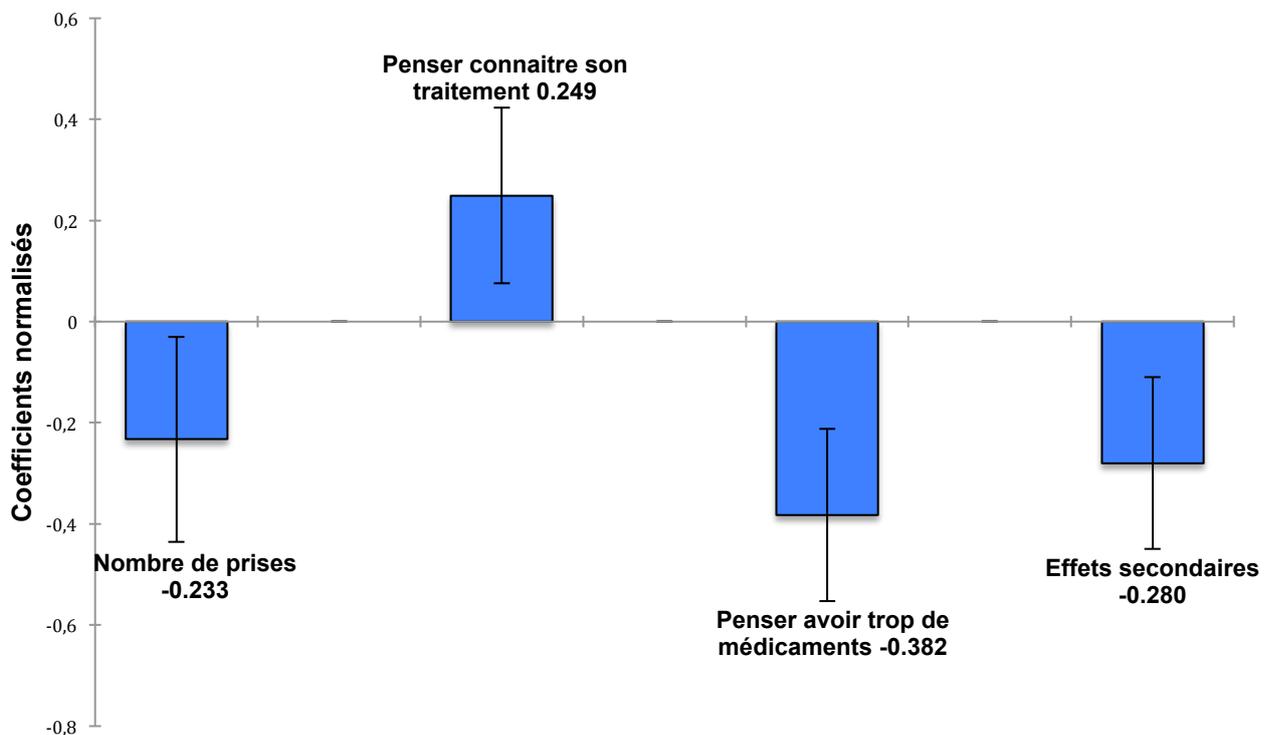
Les déterminants non significatifs ont été retirés un par un jusqu'à obtenir un modèle ne comprenant que des déterminants significatifs.

Tous les déterminants ayant un p inférieur à 0.20 en analyse univariée ont été inclus dans l'analyse multivariée (85).

Les problèmes de conditionnement, l'âge, la polymédication et le nombre de médicaments ont successivement été retirés de l'analyse multivariée en raison de leur non significativité.

Le graphique 8 représente les coefficients normalisés des quatre déterminants restant significatifs avec leur IC à 95% : le nombre de prises, penser connaître son traitement, penser avoir trop de médicament et les effets secondaires.

Graphique 8 : Coefficients normalisés des déterminants significatifs de l'analyse multivariée



Les coefficients normalisés permettent le calcul des OR (qui sont leur valeur exponentielle). Le tableau 5 récapitule les OR ajustés en analyse multivariée de chaque déterminant avec son IC à 95%.

Tableau 5 : Analyse multivariée par régression logistique multiple sur les déterminants de l'observance

Variables	OR ajustés	IC à 95%	<i>p</i>
Nombre de prises	0.564	0.342-0.929	0.0245
Penser connaître son traitement	2.914	1.383-6.140	0.0049
Penser avoir trop de médicaments	0.217	0.110-0.429	< 0.0001
Effets secondaires	0.283	0.131-0.608	0.0012

DISCUSSION

1-Résultats principaux

Notre étude a mis en évidence une corrélation entre la polymédication (≥ 5 médicaments prescrits quotidiens) et le défaut d'observance chez les sujets âgés autonomes. L'association entre les proportions de patients non observants et polymédiqués était très significative avec un p inférieur à 0.001. Ce premier résultat a été conforté par les deux comparaisons suivantes. La première confrontait les scores moyens obtenus au MMAS entre les groupes de patients polymédiqués et non polymédiqués avec des scores respectifs de 6.31 ± 1.44 et 6.88 ± 1.20 pour un p à 0,001. La seconde comparait les moyennes de médicaments prescrits entre les groupes observants et non-observants avec respectivement 4.43 ± 2.56 et 5.97 ± 2.72 médicaments pour un p inférieur à 0.0001. L'analyse univariée par régression logistique nous a permis de quantifier cette corrélation entre la polymédication et le défaut d'observance. L'OR qui était de 0.324, signifie que le risque d'être non observant est multiplié par trois pour les patients ayant au moins 5 médicaments prescrits par jour.

Cependant, la polymédication et le nombre de médicaments n'apparaissent pas comme des déterminants significatifs dans l'analyse multivariée. Ce résultat peut s'expliquer par la multitude de facteurs de confusion interférant dans l'observance et non pris en compte comme des déterminants de l'observance dans le questionnaire (état pathologique du patient, relation médecin-patient, représentations du patient sur sa maladie, efficacité du traitement, conviction du prescripteur etc.).

Notre travail a mis en valeur quatre déterminants significatifs et indépendants. Trois étaient corrélés au défaut d'observance : le nombre de prises quotidiennes, les effets secondaires ressentis et penser avoir trop de médicaments. Un seul était corrélé à une bonne observance : penser connaître son traitement.

La généralisation de ces résultats est limitée à une population âgée de 65 ans et plus, autonome dans la prise de ses traitements et non institutionnalisée. Les patients inclus dans l'étude étaient volontaires et se déplaçaient eux-mêmes en pharmacie.

2-Atouts et limites de l'étude

A-Mode de recueil des données

Notre étude s'est déroulée dans des officines pharmaceutiques. La plupart des travaux sur l'observance ont été menés dans des structures hospitalières ou des cabinets médicaux (42,48,56,81,82). Nous avons choisi d'effectuer le recueil de données en pharmacie afin de limiter le biais déclaratif lié à l'appréhension de la consultation ou de l'hospitalisation.

Les patients n'étaient pas prévenus de cette étude avant d'arriver dans leur pharmacie et ne pouvaient donc pas préparer leurs réponses. Le questionnaire leur était proposé par le pharmacien présent au comptoir. La confiance que lui accordent les patients a limité le biais de non-réponse. Le questionnaire était ensuite complété par l'investigateur principal lors d'un entretien pour éviter la perte de données liée aux difficultés de lecture ou de compréhension des questions par le patient. Un seul investigateur était chargé de remplir le questionnaire permettant une homogénéité dans la formulation mais n'évitant pas une certaine suggestibilité dans les réponses. L'entretien était réalisé dans un local isolé dans un souci de confidentialité pour le patient limitant le biais déclaratif. Ces mesures ont permis l'absence de perte de données et de patients non éligibles.

La puissance de notre travail s'est révélée satisfaisante et conforme aux objectifs initiaux avec 227 patients inclus dont 113 dans le groupe polymédiqués et 114 dans le groupe non polymédiqués pour un nombre total de sujets à inclure de 134 patients (dont 67 dans chaque groupe). L'homogénéité a été également plutôt respectée entre les trois localités avec cependant une discrète sous représentation de la population urbaine (61 patients contre 82 et 84 patients pour les deux autres localités). Pour autant la comparabilité en termes d'âge et de sexe est respectée. La randomisation des pharmacies a également permis d'inclure dans l'étude différents types d'officines tant par le nombre d'employés, la surface commerciale ou la localisation dans la commune (grande surface, centre ville ou périphérie urbaine).

B-Méthode d'évaluation de l'observance utilisée

Le critère de jugement choisi pour évaluer l'observance était initialement le TEO (Test de l'Evaluation de l'Observance) ou échelle de Girerd (56) déjà utilisé dans un travail similaire de Masson (48). Après une revue bibliographique de la littérature internationale, nous avons décidé de remplacer cette échelle par le MMAS (Morisky Medication

Adherence Scale) ou échelle de Morisky (42) plus éprouvée que l'échelle de Girerd tant sur le plan des pathologies étudiées (50–54) que sur le plan des traductions validées (55). Deux versions de ce questionnaire existent. La version à huit items a été validée comme la plus sensible des deux. L'estimation de l'observance étant une donnée majeure de notre étude, cette dernière a été utilisée dans notre étude (42,49).

En fonction du score du MMAS, les patients sont inclus dans un des trois groupes suivants : 0-5.75 faible observance, 6-7.75 observance moyenne, 8 bonne observance (42). Nous avons volontairement décidé de classer les patients ayant eu un score intermédiaire au MMAS-8 (entre 6 et 7.75) dans le groupe observant afin de ne pas artificiellement accentuer le défaut d'observance et de ce fait biaiser sa corrélation avec la polymédication.

Les questionnaires sont par définition soumis à un biais de déclaration de la part du patient. L'observance mesurée est donc probablement surestimée.

Deux autres biais de mémorisation et de compréhension sont également inhérents à la population âgée étudiée, plus à risque de troubles des fonctions supérieures malgré l'exclusion des patients dépendants dans la prise des traitements (86).

C-Données sociodémographiques

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude était de 74 ans avec une forte proportion dans la tranche 65-70 ans diminuant progressivement de façon croissante sur les tranches d'âge suivantes. L'inclusion à partir de 65 ans et l'exclusion des patients institutionnalisés ou dépendants sont deux facteurs explicatifs à ce résultat.

Le *sex ratio* de 0.79 en faveur des femmes peut s'expliquer par leur plus grande espérance de vie (87) mais également par le fait qu'elles se déplacent plus souvent en pharmacie (88) y compris pour chercher le traitement de leur conjoint. L'absence de corrélation entre le genre et l'observance dans notre travail confirme les données des revues systématiques anglo-saxonnes (61).

Le niveau d'étude était assez faible dans notre travail avec 71% des patients s'étant arrêtés avant le baccalauréat. Ce résultat est à interpréter en fonction du contexte éducatif de l'époque pendant laquelle l'accès aux études supérieures était plus faible. La localité est également un autre facteur explicatif. La comparaison entre ces dernières retrouvait une différence significative (p à 0,022) en faveur d'un niveau d'étude plus faible en milieu rural qui était plus représenté que le milieu urbain.

Le niveau d'étude tout comme les catégories socio professionnelles n'étaient pas non plus significativement corrélés au défaut d'observance infirmant certains travaux (47,62,64).

D-Taux de polymédication

Notre travail a retrouvé un taux de polymédication particulièrement élevé à 50% malgré le seuil fixé à cinq médicaments ou plus pris depuis plus de six mois et l'exclusion des traitements homéopathiques dans le décompte. Ce seuil avait initialement été choisi en rapport avec un travail de Jorgensen datant de 2001 qui retrouvait un taux de polymédication à 39% (9). A l'échelle nationale, l'étude PAQUID également réalisée en 2001 retrouvait un taux de polymédication de 40% (13). Ces deux résultats concordant dataient d'une quinzaine d'années. Des travaux plus récents retrouvaient des résultats assez divergents mais sur des populations différentes et non comparables (57,81,82). Une première explication réside dans le fait que le nombre de médicaments semble plus élevé en milieu rural plus représenté que le milieu urbain. Notre revue bibliographique n'a pas retrouvé de référence similaire permettant d'appuyer ce résultat. La seconde est liée à la progression de la polymédication ces dernières années comme l'ont confirmé deux travaux américain et suédois qui retrouvaient respectivement une augmentation de la polymédication de 12% en 10 ans et de 15% en 3 ans (89,90).

E-Taux d'observance

En utilisant le MMAS-8 notre étude a retrouvé un taux de patients non observants de 31%. Ce chiffre est comparable à celui retrouvé par Morisky en 2008 (32%) avec la même méthode de mesure. Le score moyen obtenu au MMAS-8 est également comparable (6.6 ± 1.6 contre 6.59 ± 1.36 dans notre étude) (42).

La comparaison avec les autres études est plus difficile en raison de la variabilité des seuils et des méthodes d'évaluation utilisés (48,81,82).

F-Déterminants de l'observance

Parmi les différents déterminants de l'observance testés dans cette étude, seuls quatre étaient significativement corrélés à un défaut ou à une bonne observance indépendamment les uns des autres : le nombre de prises quotidiennes, les effets secondaires, penser avoir trop de médicaments (corrélés à un défaut d'observance) et penser connaître son traitement (corrélé à une bonne observance).

Les déterminants « penser avoir trop de médicaments » et « penser connaître son traitement » renvoient aux représentations du patient sur son traitement. Leur

significativité était supérieure à celle de la polymédication et du nombre de médicaments quotidiens en analyse uni et multivariée. Ces résultats précédemment validés par Farne et Masson (48,91), mettent en valeur l'importance de ces représentations dans l'acquisition d'une bonne observance vis à vis d'autres déterminants plus objectifs.

Notre étude a confirmé les résultats de nombreux travaux sur la forte corrélation entre la présence d'effets secondaires et le défaut d'observance (59,61,69,92).

Un résultat inattendu était la significativité du nombre de prises quotidiennes en analyse multivariée. Cette corrélation avait déjà été mise en évidence dans différents travaux mais de façon concomitante aux nombres de médicaments quotidiens (4,14,28,30).

L'utilisation d'un pilulier à domicile n'était pas corrélée à une bonne observance (p à 0.595) infirmant plusieurs travaux anglo-saxons de la fin des années 90 (79,80). La présence d'un pilulier n'a en effet aucune incidence sur l'observance en cas de refus volontaire de prise du traitement. Une étude espagnole plus récente datant de 2014, démontrait l'efficacité d'un nouveau système d'application d'autogestion du traitement sur l'amélioration de l'observance par rapport aux méthodes utilisant des piluliers (93).

L'impression d'être malade n'était pas non plus significative dans notre travail, contredisant certaines données des revues systématiques anglo-saxonnes (59,61). Cette question très subjective amenait le patient à évoquer sa représentation de la maladie. L'imprécision de cette question fermée avait régulièrement amené les patients à demander des précisions avant de répondre. Les conséquences ont été une augmentation du biais de compréhension par le patient et de suggestibilité par l'investigateur.

Les problèmes de conditionnement très dépendants de la voie d'administration n'ont pas été significativement corrélés au défaut d'observance. Seuls quelques travaux ont analysé ce déterminant en tant qu'objectif secondaire (14,28).

3-Critiques et avancées vis à vis de quelques travaux de la littérature

De nombreux travaux français et internationaux ont tenté de mettre en évidence une corrélation entre le défaut d'observance et la polymédication. Aucun consensus n'existe actuellement, du fait de la complexité à définir et mesurer précisément ces deux facteurs. Ainsi notre travail par son design, n'a pas de référence identique en termes de seuils et de méthode d'évaluation utilisés. Nous avons donc choisi, d'explicitier et de critiquer trois travaux qui par les seuils choisis, la population étudiée ou la méthode d'évaluation utilisée se rapprochent du nôtre.

L'étude qui a inspiré ce travail de thèse, était une autre thèse d'exercice en médecine générale soutenue par Masson en 2008 (48). Ce premier travail ambulatoire réalisé dans plusieurs cabinets médicaux, n'avait pas réussi à mettre en évidence de corrélation statistiquement significative entre la mauvaise observance et la polymédication. La méthodologie utilisée était une comparaison des moyennes de médicaments entre ces trois groupes : observants, minime problème d'observance et non-observants (respectivement 5.7 ± 3.12 vs 6.31 ± 3.16 vs 5.77 ± 3.30 avec $p > 0.05$).

En utilisant la même analyse statistique avec le MMAS-8 sans score intermédiaire, notre travail retrouvait une différence très significative (4.43 ± 2.56 groupe observants contre 5.97 ± 2.72 groupe non-observants avec $p < 0.0001$).

Plusieurs facteurs explicatifs peuvent être avancés. La méthode de mesure utilisée était le TEO de Girerd, moins éprouvé et moins précis que le MMAS-8 de Morisky. Le nombre de sujets de cette étude était plus faible avec 153 patients inclus contre 227 dans notre travail. Le questionnaire était auto-administré au patient qui le remplissait à domicile ou en salle d'attente à la demande de son médecin traitant. Les conséquences étaient une perte de données non négligeable (153 questionnaires récupérés sur les 200 distribués dont 54 questionnaires ayant des données manquantes) et un biais de déclaration car bien qu'anonyme le questionnaire devait être restitué au médecin traitant avant d'être collecté par l'investigateur principal. Le TEO n'avait d'ailleurs été validé par Girerd que de façon hétéro-administré lors d'un entretien avec un professionnel de santé (56).

Quelques résultats sur les hypothèses secondaires étaient communs entre nos deux travaux. Une corrélation significative et indépendante avait également été retrouvée entre le défaut d'observance et penser avoir trop de médicaments ($p < 0.05$ en analyse uni et multivariée).

D'autres déterminants n'ont pas été retrouvés dans notre travail comme l'âge (augmentant l'observance dans le travail de Masson mais plutôt corrélé à une baisse de l'observance dans notre étude), avoir des pensées négatives, connaissance de sa maladie et trouver son traitement contraignant (non testés dans notre travail en raison de la difficulté à les formuler en items à réponse fermée dans un questionnaire).

Pour finir certains déterminants non significatifs dans le travail de Masson l'ont été dans le nôtre notamment les effets secondaires, le nombre de prises et penser connaître son traitement.

Le second travail se rapprochant du nôtre par l'utilisation du même critère d'évaluation principal était une étude espagnole réalisée par Jansa en 2009 (81). L'objectif de ce travail était de confirmer les déterminants de mauvaise observance chez les patients polyopathologiques. Les principales différences de méthode avec notre travail étaient l'âge minimal d'inclusion (à partir de 18 ans), l'utilisation du MMAS-4 comme méthode d'évaluation de l'observance, le recrutement des patients à l'hôpital et la définition de la complexité du traitement (3 comprimés quotidiens en au moins 2 prises et/ou 1 injection quotidienne et/ou 6 inhalations quotidiennes en 2 prises et/ou une méthode d'autocontrôle type contrôleur glycémique).

Le taux global d'observance était assez faible avec 18% de patients observants contre 69% dans notre travail. L'explication de cette différence réside dans la version du MMAS et dans son utilisation. Les patients ayant eu un score intermédiaire au MMAS-4 (au moins une mauvaise réponse) étaient directement comptabilisés comme non-observants.

L'analyse multivariée avait réussi à mettre en évidence, dans ce travail, quatre déterminants significatifs et indépendants d'une mauvaise observance : la complexité du traitement, le nombre de traitements par jour, l'hypertension artérielle et le nombre de pathologies chroniques.

L'hypertension et le nombre de pathologies chroniques n'avaient pas été analysés dans notre étude. La complexité du traitement ne partageant pas la même définition que la polymédication, elle ne peut pas lui être comparée en termes de résultats.

Le nombre de traitements quotidiens était tout juste significatif (OR 2.23 [1.02-4.84] $p = 0.043$) contrairement à notre travail où le seuil de significativité avait été dépassé en analyse multivariée. Cette divergence dans ces résultats peut s'expliquer par la plus faible puissance de notre travail (227 patients contre 301 dans cette étude espagnole). L'utilisation du MMAS-4 sans score intermédiaire est également un facteur pouvant biaiser

ce résultat en raison de sa plus faible spécificité accentuant ainsi la différence mise en évidence. Pour finir, l'hypertension et le nombre de pathologies chroniques n'ayant pas été analysées dans notre travail, participent au même titre que d'autres déterminants non analysés au biais de confusion influençant nos résultats.

Un dernier travail américain dirigé par Stoehr en 2008 (82), étudiait les facteurs associés à une bonne observance chez les sujets âgés en médecine ambulatoire. Le design de cette étude s'approchait de la nôtre par la population étudiée (patients âgés de 65 ans et plus en médecine ambulatoire) et par le seuil utilisé pour définir la polymédication (≥ 5 médicaments chroniques).

Le taux global d'observance était supérieur à notre travail (89% contre 69%). Cette différence s'explique par la méthode d'évaluation utilisée dans cette étude. Des infirmières investigatrices se déplaçaient au domicile des patients acceptant de participer à l'étude pour vérifier la présence des médicaments prescrits et les interroger sur leur observance. Un patient était considéré comme non observant, s'il prenait moins de la moitié des doses prescrites, ou ne prenait pas au moins un de ces médicaments prescrits. Cette méthode de mesure non consensuelle semble moins précise et moins sensible que le MMAS-8 de Morisky pour déceler un défaut d'observance.

La différence d'observance mise en évidence entre les groupes polymédiqués et non polymédiqués était également supérieure à la nôtre (respectivement 53% et 34%). L'explication de ce résultat semble liée au passage à domicile de l'infirmière. En plus des questions posées aux patients sur son observance, les investigatrices devaient s'assurer de la présence de l'intégralité des traitements conformément à la prescription médicale. Dans le cadre des patients polymédiqués, cette inspection à domicile permet une meilleure évaluation de l'observance limitant le biais déclaratif inhérent aux questionnaires comme le MMAS.

Une corrélation entre la polymédication et le défaut d'observance était mise en évidence à la fois en analyse univariée (OR 0.38 [0.18 – 0.77] $p = 0.008$) mais aussi en analyse multivariée (OR 0.45 [0.21 – 0.95] $p = 0.04$). Les autres déterminants significatifs et indépendants étaient le nombre de prises et les dysfonctions exécutives (mémoire de travail, automatismes et flexibilité mentale évalués par le Trail Making Test partie B).

Ce travail réalisé en ambulatoire sur des personnes considérées comme autonomes objectivait l'absence de dysfonctions exécutives comme le déterminant le plus significatif d'une bonne observance (OR 4.38 [1.22 – 15.68] $p = 0.02$). L'absence

d'analyse de ce déterminant dans notre analyse multivariée a contribué à majorer le biais de confusion entre l'observance et la polymédication.

4- Hypothèses explicatives et implications dans la pratique courante

Notre travail a bien confirmé une corrélation entre la polymédication et le défaut d'observance déjà suggérée ou démontrée dans plusieurs travaux. Cette corrélation n'a pas été assez significative pour que la polymédication soit considérée comme un facteur indépendant d'une mauvaise observance au même titre que d'autres déterminants (nombre de prises, penser avoir trop de médicaments, ne pas connaître son traitement et ressentir des effets secondaires). L'analyse de la littérature française et internationale sur le sujet nous fait avancer plusieurs justifications à ce résultat.

Tout d'abord de nombreux facteurs de confusions interagissent dans cette corrélation. Nous avons choisi de sélectionner les déterminants les plus souvent retrouvés dans la littérature et les plus facilement objectivables dans un questionnaire qui se devait d'être assez concis. Ainsi certains déterminants comme la présence d'une hypertension artérielle, de dysfonctions exécutives, le nombre de pathologies chroniques, la qualité de la relation soignant-soigné, avoir des pensées négatives sur les médicaments, la connaissance de sa maladie ou les représentations du patient n'ont pas été analysés dans notre étude. Ces déterminants ont contribué à majorer le biais de confusion limitant ainsi la corrélation entre la polymédication et le défaut d'observance.

L'échelle d'évaluation utilisée, bien que reconnue dans la littérature internationale, reste critiquable vis à vis d'autres méthodes de mesure comme les MEMS ou le MPR plus éprouvés mais plus complexes à mettre en place (46,47,58). Il existe en effet un biais de déclaration inhérent à cette méthode de mesure partiellement limité par les aménagements effectués lors du recueil de données.

Un dernier facteur explicatif est le biais de sélection de l'échantillon étudié. Seuls les patients volontaires ont répondu au questionnaire. Le déroulement de l'étude n'a pas permis d'analyser le biais de non réponse en raison de la forte affluence dans certaines officines. Les patients ne se déplaçant pas en pharmacie ou ne retirant pas leurs médicaments prescrits n'ont pas non plus pu être inclus dans notre étude.

Notre recherche sur le défaut d'observance des patients polymédiqués, nous permet de suggérer plusieurs moyens d'amélioration de la prise en charge des patients polymédiqués et non observants dans la pratique quotidienne.

Le vieillissement de la population française amène le praticien à prendre en charge de plus en plus fréquemment des patients polypathologiques prenant au moins cinq médicaments par jour. La remise en cause de chaque prescription notamment des médicaments « non appropriés » selon les critères de Beers est une mesure efficace pour diminuer le risque iatrogénique. Cette mesure est limitée par l'automatisation des prescriptions via les LAP (logiciels d'aide à la prescription) intégrée à la pratique courante ainsi que par le défaut de dé-prescription vécue comme traumatisante par le patient et par le médecin (33).

Une deuxième piste primordiale à la prise en charge d'un patient prenant un traitement chronique, est l'évaluation des représentations de son traitement. Un patient prenant moins de cinq médicaments peut se considérer comme polymédiqué alors qu'il ne l'est pas au sens strict du terme. L'analyse multivariée de notre étude a confirmé cette représentation comme un facteur indépendant d'une mauvaise observance validant plusieurs travaux précédents (48,61). Cette évaluation nécessite un temps de consultation notable pour cerner les causes et les implications de ce déterminant. Chacun peut ainsi expliciter son ressenti et ses connaissances sur la globalité des prescriptions chroniques. La poursuite ou l'arrêt d'un traitement se fait alors dans le cadre d'une décision partagée.

La prise en charge d'un patient non observant au cabinet requière l'utilisation d'une méthode d'évaluation de l'observance assez sensible et facile à mettre en place dans la pratique quotidienne. Le TEO de Girerd est actuellement la seule méthode mise à la disposition des praticiens par la CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie). Notre travail nous a démontré que le MMAS-8 est une méthode fiable, un peu plus longue que le TEO mais avec un recul d'utilisation plus important.

Une fois le défaut d'observance mis en évidence, l'analyse de certains déterminants peut permettre d'expliquer voire d'améliorer cette situation. La recherche systématique des effets secondaires est une question facile à poser aux patients. Sa prise en compte par le praticien peut en soi permettre de résoudre un problème d'observance.

Un autre champ d'action pour le praticien réside dans les représentations du patient sur son traitement. Expliquer le fonctionnement et l'utilité de chaque traitement permet d'impliquer le patient dans sa prescription et d'atténuer la défiance vis à vis de certaines

thérapeutiques incomprises. Ce travail de longue durée a pour but d'influencer les facteurs motivationnels et psychosociaux propres à chaque patient afin d'améliorer son adhésion thérapeutique et de surcroît son observance aux traitements.

Un dernier élément permettant d'améliorer l'observance thérapeutique est de diminuer le nombre de prises quotidiennes. Dans notre travail, ce déterminant était un facteur indépendant du défaut d'observance, contrairement au nombre de médicaments. Rassembler les prises médicamenteuses en prenant en compte les interactions et les habitudes du patient est une solution pour améliorer l'observance thérapeutique. De la même façon, l'utilisation d'associations fixes peut permettre de simplifier l'ordonnance mais elle complexifie l'imputabilité en cas d'accident iatrogénique.

5-Perspectives de recherches

Le principal biais de notre étude résidait dans la multitude de facteurs confondants associés à l'observance thérapeutique. Certains déterminants n'avaient pas été choisis en raison de leur complexité de formulation (relation médecin-patient, connaissance de la maladie, avoir des pensées négatives). D'autres n'avaient pas été inclus pour ne pas surcharger le questionnaire et garder assez de puissance lors de l'analyse statistique (présence d'une hypertension artérielle, nombre de pathologies chroniques, présence de dysfonctions exécutives). Un travail sur un plus grand nombre de sujets permettrait l'analyse d'un plus grand nombre de déterminants limitant les facteurs de confusion.

La significativité du nombre de prises quotidiennes n'était pas un résultat attendu dans l'analyse multivariée. Cette hypothèse secondaire de notre étude avait déjà été démontrée dans plusieurs travaux précédents mais systématiquement comme déterminant secondaire (4,14,28,30). Pour en tirer des enseignements fiables et utiles à la pratique courante, un travail de plus haut niveau de preuve est nécessaire. Une étude comparative de l'observance entre plusieurs groupes selon le nombre de prises quotidiennes est une piste permettant la validation de ce résultat.

L'étude des représentations du patient n'a été que succincte dans notre travail avec la significativité du déterminant penser connaître son traitement comme facteur indépendant d'une bonne observance. Un travail récent conduit par Farne avait déjà validé ce résultat avec une analyse beaucoup plus précise de cette représentation (91). Peu d'études sur l'observance ont axé leur travail sur la connaissance de la maladie par le

patient (61,94). Ce déterminant n'avait pas été significatif dans le travail de Masson (48). Nous avons donc choisi de ne pas le tester dans notre travail. Avec une même méthode d'évaluation, les taux d'observance fluctuent selon la gravité des pathologies étudiées (50,51,54,95). Cette constatation nous suggère que la connaissance de la maladie par le patient est au même titre que la connaissance du traitement un déterminant de l'observance. Un travail qualitatif sur l'observance et les représentations de la maladie par des patients atteints d'une même pathologie appuierait cette hypothèse.

CONCLUSION

La polymédication est un facteur de risque reconnu d'accident iatrogénique (5). Elle est également corrélée à une moindre observance chez les sujets âgés autonomes. La difficulté à définir ces deux concepts et les nombreux facteurs confondants complexifient sa mise en évidence dans la littérature française et internationale.

Cette corrélation a été vérifiée dans notre travail grâce à son design original limitant certains biais et par l'intermédiaire d'une méthode de mesure accessible et validée par la communauté scientifique : le MMAS-8.

La moitié des patients inclus dans notre étude étaient polymédiqués. Chez ces patients, le risque d'être non observant est multiplié par trois. Ce résultat traduit l'importance et la fréquence de cette problématique à laquelle tout médecin généraliste est confronté.

L'analyse des déterminants de l'observance a permis d'avancer trois déterminants significatifs et indépendants corrélés au défaut d'observance : le nombre de prises quotidiennes, penser avoir trop de médicaments, les effets secondaires. Un déterminant était corrélé à une bonne observance : penser connaître son traitement.

Cette étude ambulatoire réalisée en officine chez des patients âgés vient donc confirmer une hypothèse déjà démontrée par d'anciens travaux aux caractéristiques différentes en termes de méthodes de mesure, de secteurs de soins et de populations étudiées.

La réduction du nombre de médicaments quotidiens, en se basant sur les listes de traitements inappropriés précédemment validées, est un moyen permettant de lutter contre le défaut d'observance des patients polymédiqués (19–22). En pratique courante, limiter la polymédication peut s'avérer délicat voire impossible pour les prescripteurs. La réduction du nombre de prises, l'analyse des effets secondaires et des représentations du patient sur son traitement sont d'autres alternatives pour améliorer l'observance de ces patients.

L'originalité de ce travail ambulatoire en officine incite à la réalisation de nouvelles études de design similaire pour permettre d'appuyer cette corrélation en incluant les facteurs de confusion mis en évidence dans notre étude.

Certains résultats inattendus comme la significativité du nombre de prises en analyse multivariée nécessiteraient une confirmation par des études de plus haut niveau de preuves.

Les représentations du patient succinctement analysées dans notre travail apparaissent comme des données majeures de l'observance relativement peu étudiée chez les patients âgés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Insee. Recensement de la population 2015 [Internet]. [consulté le 12 nov 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/service/default.asp?page=agendas/dossiers_actualite/conference-presse-recensement-13-janvier-2015.htm
2. Insee. Population - Projections de population à l'horizon 2060 [Internet]. [consulté le 13 oct 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1320
3. Organisation mondiale de la Santé. OMS | Vieillesse [Internet]. WHO. [consulté le 12 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/ageing/fr/>
4. Académie nationale de Pharmacie. Personnes âgées et médicaments [Internet]. Paris; 2005 juin [consulté le 12 janv 2015]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/Agees.pdf
5. Dormann H, Sonst A, Muller F, Volger R, Patapovas A, Pfistermeister B, et al. Adverse Drug Events in Older Patients Admitted as an Emergency. *Dtsch Arztebl Int.* mars 2013;110(13):213-9.
6. Bellon P, Bernon V. Poly-médication des personnes âgées : un enjeu de santé publique [Internet]. CNAM; 2003 sept [consulté le 5 oct 2014] p. 7. Disponible sur: http://framework.agevillage.com/documents/old_images/AgeNet/upload/polymedication_cnam.pdf
7. CRIP. Améliorer l'observance - Traiter mieux et moins cher [Internet]. 2014 [consulté le 3 avr 2015]. Disponible sur: <http://lecrip.org/a/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim.pdf>
8. Bjerrum L, Søgaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 1998;54(3):197-202.
9. Jörgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svärdsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother.* sept 2001;35(9):1004-9.
10. Kennerfalk A, Ruigómez A, Wallander M-A, Wilhelmsen L, Johansson S. Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United kingdom. *Ann Pharmacother.* mai 2002;36(5):797-803.
11. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä S-L, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol.* août 2002;55(8):809-17.
12. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* juin 2004;56(2):163-84.
13. Dartigues JF. L'étude Paquid, 1988-2001. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. Octobre 2001 [consulté le 3 avr 2015];157(10). Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/104077/article/w24-l-etude-paquid-1988-2001>

14. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract.* avr 2005;17(4):123-32.
15. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Haute Autorité de Santé. *Consomm Prescr Iatrogénie Obs HAS* [Internet]. 2005 [consulté le 13 oct 2014]; Disponible sur: http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
16. Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H. Médicaments psychotropes: consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000. *Rev Médicale Assur Mal.* 2003;34(2):75-84.
17. Auvray L, Doussin A, Le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2002. Enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS), France 2002 [Internet]. Paris : IDRES; 2003 [consulté le 29 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2003/rap1509.pdf>
18. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* sept 1991;151(9):1825-32.
19. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 8 déc 2003;163(22):2716-24.
20. O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing.* 3 janv 2008;37(2):138-41.
21. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alpérovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol.* janv 2005;60(11):813-9.
22. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne.* juill 2009;30(7):592-601.
23. Kuijpers MAJ, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PAF. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2008;65(1):130-3.
24. Tamblyn R, Laprise R, Hanley JA, Abrahamowicz M, Scott S, Mayo N, et al. Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. *JAMA.* 24 janv 2001;285(4):421-9.
25. Pautas E, Monti A, Le Petitcorps H. Sujet âgé : la pharmacocinétique des médicaments est modifiée. *Rev Prat.* nov 2015;65(9):1131-3.
26. Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev Mal Respir.* 2002;19(5):356-62.
27. Lafuente-Lafuente C, Baudry É, Paillaud E, Piette F. Pharmacologie clinique et vieillissement. *Presse Médicale.* févr 2013;42(2):171-80.

28. Assel D. Polymédication chez la personne âgée. Réflexion sur l'optimisation des prescriptions à propos de 120 dossiers au sein d'un groupe de médecins généralistes [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2009. 97 p.
29. Artiguet N. Polymédication et adhésion aux traitements médicamenteux [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Bordeaux II; 2013. 105 p.
30. Jouteau D. La notion de risque lié à l'incertitude diagnostique en médecine de premier recours - Proposition de définition et finalisation d'une méthode pratique permettant d'élaborer une liste des dangers inhérents à chaque Résultat de Consultation du DRC © de la Société Française de Médecine Générale [Thèse d'exercice]. [France]: Faculté de Médecine de Poitiers; 2011. 216 p.
31. Charra E. Représentation et vécu des patients à propos de la non-prescription médicale. Etude qualitative à partir de 4 focus groups. [Thèse d'exercice]. [France]: Université Claude Bernard–Lyon 1; 2012. 164 p.
32. Amar E, Pereira C, Delbosc A. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. DREES Etudes Résultats. 2005;(440).
33. Richard T. Prescrire ! Oui, mais aussi savoir déprescrire ! (suite). Rev Prescrire. nov 2013;33(361):873.
34. Combe B. L'apport et les indications des biothérapies dans les maladies rhumatismales inflammatoires. In 2012 [consulté le 3 févr 2016]. p. 1279-93. Disponible sur: <http://www.academie-medicine.fr/wp-content/uploads/2013/07/tap-p.-1279-1293.pdf>
35. Bras PL, Ricordeau P, Roussille B, Saintoyant V. L'information des médecins généralistes sur le médicament [Internet]. Inspection générale des affaires sociales; 2007 sept [consulté le 3 févr 2016]. Report No.: RM 2007-136P. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000703.pdf>
36. Larousse É. Définitions : observance - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [consulté le 3 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/observance/55422>
37. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? Rev Mal Respir. févr 2005;22(1 Pt 1):31-4.
38. Haynes RB, Sackett DL. Compliance in Health Care. Johns Hopkins University Press; 1979. 544 p.
39. Morris LS, Schulz RM. Patient compliance--an overview. J Clin Pharm Ther. oct 1992;17(5):283-95.
40. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. févr 2008;11(1):44-7.
41. Salicru R. Compliance ou adhésion ? J SIDA. déc 1997;(101):18-20.

42. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* mai 2008;10(5):348-54.
43. Girerd X. L'Observance dans l'hypertension artérielle : Les médecins surévaluent très largement l'observance de leur patients. *Concours Méd.* 1997;119(11):785-9.
44. Culig J, Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll Antropol.* mars 2014;38(1):55-62.
45. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers M-P, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes.* 27 avr 2009;7:36.
46. Duval C. Expertise pharmacologique en psychiatrie: un regard spécialisé pour optimiser la prise en charge médicamenteuse des troubles de l'humeur complexes [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2015. 107 p.
47. Anandmanoharan J. Observance et médecine générale: peut-on dépister les problèmes d'observance chez les patients atteints de pathologies chroniques? [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines; 2012. p. 103
48. Masson J-F. Polymédication et autres déterminants de l'observance thérapeutique: enquête prospective sur des patientèles de médecine générale [Thèse d'exercice]. [France]: Université du droit et de la santé - Lille II; 2008. 64 p.
49. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* janv 1986;24(1):67-74.
50. Wong MCS, Wu CHM, Wang HHX, Li HW, Hui EMT, Lam AT, et al. Association between the 8-item Morisky medication adherence scale (MMAS-8) score and glycaemic control among Chinese diabetes patients. *J Clin Pharmacol.* 7 oct 2014;
51. Fabbrini G, Abbruzzese G, Barone P, Antonini A, Tinazzi M, Castegnaro G, et al. Adherence to anti-Parkinson drug therapy in the « REASON » sample of Italian patients with Parkinson's disease: the linguistic validation of the Italian version of the « Morisky Medical Adherence Scale-8 items ». *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* nov 2013;34(11):2015-22.
52. Reynolds K, Viswanathan HN, Muntner P, Harrison TN, Cheetham TC, Hsu J-WY, et al. Validation of the Osteoporosis-Specific Morisky Medication Adherence Scale in long-term users of bisphosphonates. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* sept 2014;23(7):2109-20.
53. Yan J, You L-M, Yang Q, Liu B, Jin S, Zhou J, et al. Translation and validation of a Chinese version of the 8-item Morisky medication adherence scale in myocardial infarction patients. *J Eval Clin Pract.* août 2014;20(4):311-7.
54. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Pharm JMCP.* août 2014;20(8):844-50.

55. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin P-F, et al. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* juill 2012;14(7):429-34.
56. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad J-J, Coneli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Médicale.* 2001;30(21):1044-8.
57. Bizouard F, Jungers C. Évaluation de la connaissance des indications des traitements chroniques en médecine générale et de la relation médecin malade: impact sur l'observance [Thèse d'exercice]. [France]: Université Joseph Fourier - Faculté de médecine de Grenoble; 2014. 56 p.
58. Gendrot A. Observance des antibiothérapies communautaires prescrites par le médecin généraliste: étude ANTIBIOBS [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Caen. UFR de médecine; 2009. 83 p.
59. Spagnoli A, Ostino G, Borga AD, D'Ambrosio R, Maggiorotti P, Todisco E, et al. Drug compliance and unreported drugs in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* juill 1989;37(7):619-24.
60. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Avorn J. Noncompliance with congestive heart failure therapy in the elderly. *Arch Intern Med.* 28 févr 1994;154(4):433-7.
61. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother.* févr 2004;38(2):303-12.
62. Gasquet I, Bloch J, Cazeneuve B, Perrin E, Bouhassira M. [Determinants of compliance with antidepressive drugs]. *L'Encéphale.* févr 2001;27(1):83-91.
63. Bauer C, Tessier S, Comité Régional d'Education pour la Santé d'Ile de France. (C.R.E.S.I.F.). Paris. FRA. Observance thérapeutique chez les personnes âgées. nov 2001;35.
64. Coons SJ, Sheahan SL, Martin SS, Hendricks J, Robbins CA, Johnson JA. Predictors of medication noncompliance in a sample of older adults. *Clin Ther.* févr 1994;16(1):110-7.
65. Gallois P, Vallée J-P, Noc YL. L'observance des prescriptions médicales: quels sont les facteurs en cause? Comment l'améliorer? *Médecine.* 1 nov 2006;2(9):402-6.
66. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-497.
67. Baudrant Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux: modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2 - [Internet] [Thèse de Doctorat: Ingénierie pour la Santé, la cognition et l'environnement]. Université de Grenoble; 2009. 362 p. [consulté le 6 oct 2014]. Disponible sur: http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/48/87/30/PDF/These_M_

68. Lacroix A, Assal J-P. L'éducation thérapeutique des patients - Accompagner les patients avec une maladie chronique : Nouvelles approches. 3e édition. Maloine; 2011. 220 p. (Education du patient).
69. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother.* févr 2011;9(1):11-23.
70. Lebrun Jain N. Observance thérapeutique et relation médecin-malade en médecine générale: étude réalisée auprès de 80 patients [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Picardie; 2008.
71. Grant RW, Devita NG, Singer DE, Meigs JB. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* mai 2003;26(5):1408-12.
72. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* déc 1999;47(6):555-67.
73. Konin C, Adoh M, Coulibaly I, Kramoh E, Safou M, N'Guetta R, et al. L'observance thérapeutique et ses facteurs chez l'hypertendu noir africain. /data/revues/00039683/01000008/630/ [Internet]. 26 mars 2008 [consulté le 30 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/130269>
74. Penfornis A. Observance médicamenteuse dans le diabète de type 2 : influence des modalités du traitement médicamenteux et conséquences sur son efficacité. *Datarevues1262363600292-C331.* 2003;29(2):31-7.
75. Conditionnement des médicaments. Un élément du choix du traitement. *Rev Prescrire.* août 2011;(334):577-9.
76. Decety J. Neurosciences : Les mécanismes de l'empathie. *Sci Hum.* juin 2004;(150):26.
77. Reach G. Peut-on améliorer l'observance thérapeutique ? *Rev Prat Médecine Générale.* mai 2003;(10):1109-12.
78. Balint M. *Le Médecin, son malade et la maladie.* Paris: Payot & Rivages; 1996. p. 227-43.
79. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EMS. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2001;51(6):615-22.
80. Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther.* août 1998;20(4):764-71.
81. Jansà M, Hernández C, Vidal M, Nuñez M, Bertran MJ, Sanz S, et al. Multidimensional analysis of treatment adherence in patients with multiple chronic conditions. A cross-sectional study in a tertiary hospital. *Patient Educ Couns.* nov 2010;81(2):161-8.

82. Stoehr GP, Lu S-Y, Lavery L, Bilt JV, Saxton JA, Chang C-CH, et al. Factors associated with adherence to medication regimens in older primary care patients : the Steel Valley Seniors Survey. *Am J Geriatr Pharmacother.* déc 2008;6(5):255-63.
83. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* oct 2001;96(10):2929-33.
84. Insee. Guide PCS. 3^{ème} édition. 2003.
85. Preux PM, Odermatt P, Perna A, Marin B, Vergnenègre A. Qu'est-ce qu'une régression logistique? *Rev Mal Respir.* 2005;22(1):159-162.
86. Boulbry G. Enquêtes verbales et biais méthodologiques. *Rev Sci Gest.* 1 mai 2011;(222):69-78.
87. Insee. Espérance de vie - Mortalité [Internet]. 2016 [consulté le 21 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/1906668/T16F036.pdf>
88. Gendre T. Attentes des patients vis-à-vis de la pharmacie d'officine : critère de choix d'une officine et de satisfaction des patients [Internet] [Thèse d'exercice]. [Nancy]: Université de Lorraine. UFR Pharmacie; 2015. 162 p.
89. Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Polypharmacy trends in office visits by the elderly in the United States, 1990 and 2000. *Res Soc Adm Pharm.* sept 2005;1(3):446-59.
90. Hovstadius B, Åstrand B, Petersson G. Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study. *BMC Clin Pharmacol.* 27 mai 2009;9:11.
91. Farne V. Connaissance des médicaments chez la personne âgée de 65 ans ou plus: de l'évaluation à l'amélioration des pratiques [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. UFR de Médecine et des Techniques Médicales; 2016. 69 p.
92. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* août 2001;23(8):1296-310.
93. Mira JJ, Navarro I, Botella F, Borrás F, Nuño-Solinís R, Orozco D, et al. A Spanish Pillbox App for Elderly Patients Taking Multiple Medications: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* [Internet]. 4 avr 2014 [consulté le 29 sept 2015];16(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4004137/>
94. Ferreira C, Gay M-C, Regnier-Aeberhard F, Bricaire F. Les représentations de la maladie et des effets secondaires du traitement antirétroviral comme déterminants de l'observance chez les patients VIH. In: *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* [Internet]. Elsevier; 2010 [consulté le 27 mars 2017]. p. 25-33. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448709001334>
95. Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJF, Lyra Junior DP de. Association between the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and blood pressure control. *Arq Bras Cardiol.* juill 2012;99(1):649-58.

96. Collé F-E. MMAS-4 - France/French - Final version [Internet]. 2007 [consulté le 23 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1472-6874-10-26-S1.PDF>
97. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers M-P, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes*. 27 avr 2009;7:36.

ANNEXES

Annexe 1 : MMAS-4 version originale (49)

1. Do you ever forget to take your (name of health condition) medicine ?

Yes (0 point) No (1 point)

2. Do you ever have problems remembering to take your (name of health condition) medication ?

Yes (0 point) No (1 point)

3. When you feel better, do you sometimes stop taking your (name of health condition) medicine ?

Yes (0 point) No (1 point)

4. Sometimes if you feel worse when you take your (name of health condition) medicine, do you stop taking it ?

Yes (0 point) No (1 point)

4 points : High adherence

2-3 points : Medium adherence

<2 points : Low adherence

Annexe 1 bis : MMAS-4 version traduite en français (96)

1. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ?

Oui (0 point) Non (1 point)

2. Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ?

Oui (0 point) Non (1 point)

3. Lorsque vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il de stopper votre traitement pour (nom de la maladie) ?

Oui (0 point) Non (1 point)

4. Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement pour (nom de la maladie), arrêtez-vous parfois de le prendre ?

Oui (0 point) Non (1 point)

4 points : Bonne observance

2-3 points : Observance moyenne

<2 points : Faible observance

Annexe 2 : MMAS-8 version originale (42)

1. Do you sometimes forget to take your medications ?

- Yes (0 point) No (1 point)

2. People sometimes miss taking their medications for reasons other than forgetting.

Thinking over the past two weeks, were there any days when you did not take your medicines ?

- Yes (0 point) No (1 point)

3. Have you ever cut back or stopped taking your medication without telling your doctor, because you felt worse when you took it ?

- Yes (0 point) No (1 point)

4. When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your medications ?

- Yes (0 point) No (1 point)

5. Did you take your medications yesterday ?

- Yes (1 point) No (0 point)

6. When you feel like your condition is under control, do you sometimes stop taking your medicines ?

- Yes (0 point) No (1 point)

7. Taking medication everyday is a real inconvenience for some people.

Do you ever feel hassled about sticking to your treatment plan ?

- Yes (0 point) No (1 point)

8. How often do you have difficulty remembering to take all your medications ?

- Never/Rarely (1 point)
 One in a while (0,75 point)
 Sometimes (0,5 point)
 Usually (0,25 point)
 All the time (0 point)

8 points : High adherence

6-<8 points : Medium adherence

<6 points : Low adherence

Annexe 2 bis : MMAS-8 version traduite en français (55)

1. Vous arrive-t-il quelques fois d'oublier de prendre vos médicaments ?

- Oui (0 point) Non (1 point)

2. Il arrive que des personnes ne prennent pas leurs médicaments pour des raisons autres que l'oubli. Pensez aux deux dernières semaines, vous est-il arrivé au moins un jour de ne pas prendre vos médicaments ?

- Oui (0 point) Non (1 point)

3. Vous est-il déjà arrivé de diminuer ou d'arrêter de prendre votre traitement sans le dire à votre médecin, parce que vous vous sentiez plus mal lorsque vous le preniez ?

- Oui (0 point) Non (1 point)

4. Lorsque vous voyagez ou quittez votre domicile, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter avec vous vos médicaments ?

- Oui (0 point) Non (1 point)

5. Avez-vous pris vos médicaments hier ?

- Oui (1 point) Non (0 point)

6. Lorsque vous sentez que votre problème de santé est maîtrisé, vous arrive-t-il de stopper votre traitement ?

- Oui (0 point) Non (1 point)

7. Prendre son traitement tous les jours constitue une vraie gêne pour certains patients. Vous arrive-t-il de ne pas supporter de prendre votre traitement médical ?

- Oui (0 point) Non (1 point)

8. Combien de fois avez-vous eu des difficultés à vous rappeler de prendre votre traitement ?

- Jamais/Rarement (1 point)
 De temps en temps (0.75 point)
 Parfois (0.5 point)
 Régulièrement (0.25 point)
 Tout le temps (0 point)

8 points : Bonne observance

6-<8 points : Observance moyenne

<6 points : Faible observance

Annexe 3 : TEO de Girerd (56)

1. Ce matin avez-vous oublié de prendre votre médicament ?

Oui (0 point) Non (1 point)

2. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?

Oui (0 point) Non (1 point)

3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?

Oui (0 point) Non (1 point)

4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?

Oui (0 point) Non (1 point)

5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?

Oui (0 point) Non (1 point)

6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

Oui (0 point) Non (1 point)

6 points : Bonne observance

4-5 points : Minime problème d'observance

<4 points : Mauvaise observance

Annexe 4 : TSQM9 (97)

Items and Domains

Effectiveness

How satisfied or dissatisfied are you with the ability of the medication to prevent or treat your condition ?

How satisfied or dissatisfied are you with the way the medication relieves your symptoms ?

How satisfied or dissatisfied are you with the amount of time it takes the medication to start working ?

Convenience

How easy or difficult is it to use the medication in its current form ?

How easy or difficult is it to plan when you will use the medication each time ?

How convenient or inconvenient is it to take the medication as instructed ?

Global Satisfaction

Overall, how confident are you that taking this medication is a good thing for you ?

How certain are you that the good things about your medication outweigh the bad things ?

Taking all things into account, how satisfied or dissatisfied are you with this medication ?

Annexe 5 : BMQ (44)

Patient Name: _____ Patient Study ID _____

Brief Medication Questionnaire 1 (BMQ 1)

This form asks about the medications you currently take for high blood pressure. Please include any medication that you might be taking for high blood pressure, including water pills.

1. Did you bring your medications with you today ?

Yes No

2. How many medications do you currently take for high blood pressure ?

____ medication(s)

3. What medication(s) do you currently take for high blood pressure ?

Medication name(s) or description	Leave blank
Drug A:	
Drug B:	
Drug C:	
Drug D:	

4. Did you STOP taking any blood pressure medication in the past six months ?

Yes No (Skip to next page)

5. What blood pressure medication was stopped ? For what reason was it stopped ?

a. Medication Stopped

b. Reason stopped

1. _____

2. _____

Annexe 6 : Courrier à l'attention des pharmaciens participants à l'étude

Objet : Thèse portant sur l'observance et la polymédication des sujets âgés en secteur ambulatoire.

Chère consœur, cher confrère,

Actuellement en fin d'études médicales, j'effectue un travail de recherche dans le cadre d'une thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine Générale.

Ce travail de recherche vise à montrer une corrélation entre la mauvaise observance médicamenteuse et la polymédication chez les sujets âgés de 65 et plus en secteur ambulatoire. Ce travail sera réalisé par l'intermédiaire d'un questionnaire comportant 19 items distribués dans 6 officines du 44 et du 85. Je sollicite votre aide afin de réaliser mon recueil de données portant sur les patients de votre officine.

Le questionnaire sera proposé aux patients de 65 et plus ayant au moins un médicament prescrit depuis plus de 6 mois sur leur ordonnance de renouvellement. Je serai sur place pour le remplissage du questionnaire avec vos patients. Le recueil de données aura lieu pendant plusieurs demi-journées selon vos disponibilités.

Votre rôle sera de proposer le questionnaire aux patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion détaillés ci-dessous.

Les critères d'inclusion :

- **Hommes et femmes**
- **65 ans et plus**
- **Au moins un médicament prescrit depuis plus de 6 mois**
- **Consentant à répondre au questionnaire**

Les critères d'exclusion :

- **Patient non autonome dans la prise de son traitement (traitement ou pilulier géré par un proche, distribution des traitements par IDE)**
- **Patient institutionnalisé**
- **Patient non francophone**

Je serai présent sur place et je m'occuperai de la réalisation et de la collecte des questionnaires.

En vous remerciant pour votre participation.

Confraternellement.

Mr TESSON Camille

Annexe 7 : Questionnaire de l'étude

Ce questionnaire anonyme est destiné aux personnes de 65 ans et plus, ayant au moins un médicament prescrit depuis plus de 6 mois sur leur ordonnance et gérant eux-mêmes leur traitement. Merci de votre participation.

Nous comptons sur vous pour y répondre le plus sincèrement possible.

1. Age : Sexe : Masculin Féminin

2. Niveau d'étude :

Brevet/Certificat d'étude Baccalauréat Etudes supérieures

3. Ancienne profession exercée :

.....

4. Vous arrive-t-il quelques fois d'oublier de prendre vos médicaments ?

oui non

5. Il arrive que des personnes ne prennent pas leurs médicaments pour des raisons autres que l'oubli. Pensez aux deux dernières semaines, vous est-il arrivé au moins un jour de ne pas prendre vos médicaments ?

oui non

6. Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre vos médicaments sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?

oui non

7. Lorsque vous voyagez ou quittez votre domicile, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter avec vous vos médicaments ?

oui non

8. Avez-vous pris tous vos médicaments hier ?

oui non

9. Lorsque vous sentez que votre problème de santé est maîtrisé, vous arrive-t-il de stopper votre traitement ?

oui non

10. Prendre son traitement tous les jours constitue une vraie gêne pour certains patients. Vous arrive-t-il de ne pas supporter de prendre votre traitement médical ?

- oui non

11. Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments ?

- Jamais/Rarement De temps en temps Parfois
 Régulièrement Tout le temps

12. Combien y-a-t-il de médicament(s) sur votre (ou vos) ordonnance(s), qui vous sont prescrits depuis plus de 6 mois ?

13. Combien de fois prenez-vous des médicaments par jour ?

14. Utilisez-vous un pilulier ?

- oui non

15. Savez-vous à quoi servent chacun de vos médicaments ?

- oui non

16. Pensez-vous avoir trop de médicaments pour vous soigner ?

- oui non

17. Avez-vous l'impression d'être malade ?

- oui non

18. Etes-vous gêné par les effets secondaires du traitement ?

- oui non

19. Vos médicaments sont-ils difficiles à retirer de leur emballage ?

- oui non

Vu, le Président du Jury,

Mr le Pr Eric DAILLY

Vu, le Directeur de Thèse,

Mme le Dr Bénédicte BARBARIN

Vu, le Doyen de la Faculté,

Titre de la thèse :

Défaut d'observance et polymédication

Etude quantitative en officine chez les patients âgés autonomes

RESUME

Contexte : En France, presque la moitié des patients âgés de 65 ans et plus sont polymédiqués (prenant 5 médicaments et plus). Le défaut d'observance de cette population est un enjeu de santé publique tant sur le plan sanitaire qu'économique. L'objectif de notre travail était de démontrer une corrélation entre la polymédication et le défaut d'observance chez les patients âgés autonomes en secteur ambulatoire.

Méthode : Cette étude transversale quantitative s'est déroulée dans huit officines pharmaceutiques randomisées dans les départements de la Vendée et de la Loire-Atlantique. L'observance était mesurée par le MMAS-8 de Morisky. Les patients institutionnalisés et non autonomes dans la prise de leurs traitements ont été exclus. Différents déterminants de l'observance ont également été analysés sur cet échantillon.

Résultats : 227 patients ont été inclus avec une moyenne d'âge de 74.5 ans, un sex ratio 0.79 en faveur du genre féminin et un nombre moyen de médicaments prescrits de 4.90. La moitié des patients étaient polymédiqués. Le taux de patients observants diminuait de 81% chez les patients non polymédiqués à 57% chez les patients polymédiqués. En analyse univariée, la polymédication était corrélée au défaut d'observance (OR=0.324 p=0.0002). En analyse multivariée, trois déterminants indépendants étaient corrélés au défaut d'observance : le nombre de prises (OR=0.564 p=0.0245), penser avoir trop de médicaments (OR=0.217 p<0.0001), les effets secondaires (OR= 0.283 p=0.0012) et un déterminant était corrélé à une bonne observance : penser connaître son traitement (OR=2.914 p=0.0049).

Conclusion : Les patients âgés autonomes et polymédiqués ont une probabilité plus importante d'être non observants. L'analyse et l'intervention des acteurs de soins sur certains déterminants sont des pistes pour améliorer l'observance de ces patients.

Mots-clés : Polymédication, observance thérapeutique, déterminant, personnes âgées.