



HAL
open science

Conception d'un outil d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments

Thibault Vallet

► To cite this version:

Thibault Vallet. Conception d'un outil d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments. Génie des procédés. Ecole nationale supérieure d'arts et métiers - ENSAM, 2017. Français. NNT : 2017ENAM0048 . tel-01762953

HAL Id: tel-01762953

<https://pastel.hal.science/tel-01762953>

Submitted on 10 Apr 2018

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

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

École doctorale n° 432 : Science des Métiers de l'ingénieur

Doctorat ParisTech

T H È S E

pour obtenir le grade de docteur délivré par

l'École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers

Spécialité " Génie industriel "

présentée et soutenue publiquement par

Thibault VALLET

le 19 décembre 2017

**Conception d'un outil d'évaluation
de l'acceptabilité des médicaments**

Directeur de thèse : **Améziane AOUSSAT**

Co-encadrement de la thèse : **Anne-Marie PENSE-LHERITIER**

Jury

M. Jean-Claude SAGOT, Professeur, ERCOS, Université de Technologie de Belfort Montbéliard
Mme. Julie STAL-LE CARDINAL, Professeur, Laboratoire Génie Industriel, CentraleSupélec
M. Philippe ARNAUD, Professeur, Laboratoire Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Paris
M. Améziane AOUSSAT, Professeur, LCPI, Arts et Métiers ParisTech Paris
Mme. Anne-Marie PENSE-LHERITIER, Professeur, Ecole de Biologie Industrielle
M. Fabrice RUIZ, Président Directeur Général, ClinSearch
Mme. Florence DUFOUR, Professeur et Diréctrice Générale, Ecole de Biologie Industrielle

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Invité
Invité

**T
H
È
S
E**

Table des matières

Remerciements	1
Introduction générale	3
1. Contexte des travaux	9
1.1. Enjeux de la recherche	11
1.2. Equipe de recherche.....	12
1.3. Contexte académique	12
1.4. Contexte industriel.....	17
2. Etat de l'art.....	19
2.1. L'univers du médicament	22
2.2. Les sciences de la conception	30
2.3. L'acceptabilité.....	36
2.4. L'extraction de connaissances des données.....	59
2.5. Synthèse de l'état de l'art	63
3. Problématique et hypothèses	67

3.1. Enoncé de la problématique.....	69
3.2. Formulation des hypothèses	70
3.3. Méthodologie	71
4. Première expérimentation.....	75
4.1. Identifier les données d'intérêt	78
4.2. Observer des utilisations de produits	86
4.3. Développer le référentiel	97
4.4. Valider l'outil de mesure	130
4.5. Extraire des connaissances	159
4.6. Conclusion de la première expérimentation.....	162
5. Seconde expérimentation	165
5.1. Identifier les données d'intérêt	168
5.2. Observer des utilisations de produits	174
5.3. Développer le référentiel	180
5.4. Valider l'outil de mesure	204
5.5. Extraire des connaissances	206
5.6. Conclusion de la seconde expérimentation	211
6. Apports et perspectives	213

6.1. Apports	215
6.2. Perspectives	222
6.3. Communications scientifiques.....	224
7. Conclusion	227
Références	231
Table des figures	251
Table des tableaux.....	255
Lexique.....	256
Communications scientifiques	257
Publications internationales	257
Communications affichées congrès internationaux.....	278

Remerciements

Je tiens à remercier Madame le Professeur Julie Le Cardinal, du laboratoire Génie Industriel de CentraleSupélec, et Monsieur le Professeur Philippe Arnaud, de la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université Paris Descartes, pour avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs. Je souhaite également remercier Monsieur le Professeur Jean-Claude Sagot, responsable de l'équipe d'Ergonomie et de Conception des Systèmes (ERCOS) du Laboratoire Systèmes et Transports de l'Université de Technologie de Belfort Montbéliard, pour avoir accepté de juger ce travail en tant que président-examineur, ainsi que Madame Florence Dufour, Directeur Général de l'Ecole de Biologie Industrielle (EBI), membre invité du jury de thèse.

Je remercie mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Améziane Aoussat, Directeur du Laboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPI) d'Arts et Métiers ParisTech, ainsi que mon co-encadrant, Madame le Docteur Anne-Marie Pensé-Lhéritier, professeur à l'Ecole de Biologie Industrielle (EBI) et responsable du pôle formulation et évaluation sensorielle du laboratoire EBInnov®, qui ont su orienter mes travaux au cours de ces trois années et ont permis l'atteinte de nos objectifs dans le temps imparti. Je remercie également mon responsable industriel, Fabrice Ruiz, Président-Directeur Général de la société ClinSearch, pour son intérêt pour le projet, son soutien financier et son implication personnelle qui sont des éléments constitutifs de la qualité du travail réalisé.

Je tiens à remercier les membres du LCPI et plus particulièrement ceux de mon groupe de travail de thèse, co-encadrants et doctorants, pour la pertinence de leurs remarques et la qualité de nos échanges, nécessaires à l'avancée de mes travaux. De la même manière, je remercie les membres du laboratoire EBInnov®.

Mes remerciements s'adressent également à mes collègues de la société ClinSearch pour leur soutien quotidien tout au long de ce projet. Je tiens particulièrement à remercier Anne-Sophie, Ara, Christine, Daniella, Diana, Dorine, Hanane, Karine, Lucie, Louise, Imène, Manon, Nicolas, Petra, Theo et Tony pour leur aide très précieuse dans la collecte de données pour

mes expérimentations. Un grand merci à Anissa, Maeva, Paloma et Sylvie, qui m'ont fourni une aide précieuse durant leur stage estival chez ClinSearch.

La collecte des données pour mes expérimentations a nécessité l'implication de nombreux professionnels de santé qui ont participé à ce projet volontairement afin de faire avancer la recherche. Un grand merci à tous les pharmaciens d'officine et les médecins de ville qui ont permis le recrutement de participants ainsi qu'à tous les professionnels de santé des différents hôpitaux, cités ci-après, qui ont participé à la collecte de données : Broca (75013 Paris), Joffre Dupuytren (91210 Draveil), Rothschild (75012 Paris), Sainte-Périne (75016 Paris), André Mignot (78150 Le Chesnay), René Muret (93270 Sevran), Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien (88300 Neufchâteau), Vaugirard (75015 Paris), Jean-Verdier (93140 Bondy) et Fernand Widal (75010 Paris).

Un grand merci à mes proches, famille et amis, pour votre soutien pendant toute cette période. Je tiens à remercier profondément ma mère et ma grand-mère, pour m'avoir permis d'en être là aujourd'hui. Enfin, merci à toi, Charlotte, pour ta compréhension et ta patience tout au long de ce projet très, peut être parfois trop, prenant.

Je tiens à dédier ce mémoire de thèse, fruit de trois années de travail, à mon père qui a vécu avec fierté et enthousiasme l'initiation de ce projet, et à mon fils qui a accompagné de son sourire son aboutissement.

Introduction générale

Le développement et la mise sur le marché de produits nouveaux est une activité centrale pour la pérennité d'une entreprise. En effet, face à un environnement hautement concurrentiel défini par une offre abondante et des consommateurs exigeants, les entreprises se doivent d'innover. La réussite économique d'un produit nouveau, due à sa consommation par les utilisateurs finaux, est une condition de l'innovation. Il est donc primordial de prendre en compte les utilisateurs finaux dès la conception de produits nouveaux. En effet, les activités de conception permettent de conduire les entreprises à des innovations effectives qui répondent aux besoins des clients. Des méthodes et outils ont été développés pour accompagner le concepteur dans la mise en place d'un processus de conception centré sur l'utilisateur. L'objectif est d'assurer l'adéquation du produit aux besoins et aux attentes des futurs consommateurs au moyen de tests utilisateurs et d'itérations.

Les médicaments, qui sont consommés par des patients pour répondre à des objectifs thérapeutiques, restent des produits industriels particuliers. L'action pharmacologique d'un médicament, soit l'effet qu'il produit sur un être vivant, n'est pas exclusivement bénéfique. L'effet thérapeutique du médicament, qui permet une amélioration de l'état de santé ou du bien-être du patient, peut s'accompagner d'effets indésirables. Afin de garantir la sécurité des patients, les industriels se doivent donc de démontrer un rapport bénéfice/risque favorable pour leur produit. De ce fait, la conception est centrée sur l'efficacité et la sécurité du produit, et la mise sur le marché des médicaments, tout comme les essais chez l'homme, sont strictement réglementés. Cependant, bien que les patients attendent d'un médicament une efficacité fonctionnelle et une sécurité d'usage, il reste nécessaire d'adapter le produit aux utilisateurs. En effet, pour que le rapport bénéfice/risque favorable, démontré dans des conditions idéales d'utilisation lors des essais cliniques, ne soit pas altéré, le patient doit, dans des conditions réelles d'utilisation, accepter son médicament, soit avoir la capacité et la volonté d'utiliser le médicament tel que prévu. L'acceptabilité d'un médicament, du fait de son impact sur le suivi rigoureux de la prescription, conditionne la réussite du traitement. L'acceptabilité est cruciale pour les patients des populations pédiatriques et gériatriques. Ces patients, qui sont plus vulnérables du fait du développement ou de la détérioration de leurs capacités cognitives et physiques, ont des besoins spécifiques qui doivent être appréhendés

lors de la conception pour assurer le développement d'un produit qui sera accepté durant tout son cycle de vie. Entre l'industriel et le patient de nombreux acteurs, tel que le médecin prescripteur, vont entrer en jeu pour mettre à disposition des patients des produits sûrs et efficaces tout en considérant le coût et le bénéfice pour la société. La mise à disposition du patient d'un produit adapté dépend donc de l'ensemble de ces acteurs de santé.

Nos travaux portent sur la prise en compte des utilisateurs, et notamment des plus vulnérables, lors de la conception de médicaments. Nous souhaitons développer un outil d'aide à la conception qui fournisse aux industriels du médicament des connaissances sur l'acceptabilité des produits et leur permette d'évaluer ce paramètre, par nature multidimensionnel et complexe, d'une manière standardisée. Cet outil d'aide à la décision devra également aider l'ensemble des acteurs de santé pour identifier les produits les mieux adaptés aux différents patients. Nous nous attacherons à formaliser la démarche spécifiquement développée pour le domaine du médicament afin qu'elle puisse s'appliquer à d'autres domaines de l'industrie.

Ce mémoire de thèse de doctorat est le fruit de trois années de travaux de recherche réalisés au sein de l'Ecole Doctorale 432 "Sciences des Métiers de l'Ingénieur" (SMI). Ce projet de recherche collaboratif lie le Laboratoire de Conception de Produit et Innovation (LCPI) des Arts et Métiers ParisTech, le laboratoire EBInnov® de l'Ecole de Biologie Industrielle (EBI) et le département de R&D de la société ClinSearch.

La Figure 1 présente la structure de ce document divisé en sept principaux chapitres.

Chapitre 1 : contexte des travaux

Le document débute par la présentation des enjeux et du positionnement de la recherche. Dans cette partie le contexte ayant conduit à la mise en place de cette recherche et les objectifs de cette dernière sont présentés. Ce chapitre est également le lieu de la présentation des partenaires, académique et industriel, de ce projet et du positionnement de ces travaux vis-à-vis de leurs activités de recherche.

Chapitre 2 : état de l'art

La seconde partie présente de manière synthétique l'état de l'art qui a orienté notre recherche et cadré sa mise en place, soit l'état des connaissances dans les quatre principaux

domaines d'intérêts. Tout d'abord nous nous intéresserons à l'univers du médicament qui est le secteur industriel au sein duquel cette recherche appliquée prend place. En second lieu, nous aborderons les sciences de la conception et notamment les solutions qu'offre la littérature pour guider le concepteur dans le développement de produits adaptés aux utilisateurs. Par la suite, nous nous intéresserons au concept d'intérêt que nous cherchons à mesurer : l'acceptabilité. Enfin, la complexité de l'univers du médicament et le caractère multidimensionnel du concept étudié nous amènent naturellement à explorer, au sein de la dernière partie de l'état de l'art, les outils de valorisation de données. L'état de l'art aboutit à un ensemble de conclusions synthétisé à la fin de ce chapitre.

Chapitre 3 : problématique et hypothèses

A partir du positionnement et des enjeux de la recherche mentionnés dans le chapitre 1, et au regard des besoins identifiés et des travaux cités au sein du chapitre 2, nous avons pu poser notre problématique de recherche : "comment développer un outil qui permet d'évaluer de manière standardisée l'acceptabilité des médicaments, notamment chez les individus les plus vulnérables, et d'extraire des connaissances utilisables lors de la conception de nouveaux produits ?".

D'autre part, nous avons pu proposer deux hypothèses de travail. Selon la première "il est possible de développer, pour les populations les plus vulnérables, un référentiel d'acceptabilité validé, en combinant de nombreuses mesures observées qui reflètent les comportements d'utilisateurs lors de la prise de médicaments divers et variés.". Selon la seconde "il est possible d'utiliser le référentiel pour évaluer de manière standardisée l'acceptabilité et ainsi d'identifier des facteurs prédictifs de ce phénomène pour acquérir des connaissances utilisables lors de la re-conception de produits ou la conception de produits nouveaux.". Ces hypothèses amènent la mise en place d'expérimentations dont l'objectif est d'éprouver nos propositions et de soumettre nos hypothèses au contrôle de l'expérience.

Chapitre 4 : première expérimentation

L'objectif de cette première expérimentation est de développer et de valider un référentiel d'acceptabilité en pédiatrie. La première partie (Partie A) porte sur le développement du référentiel et la seconde partie (Partie B) sur sa validation.

Selon, les résultats de la première partie de l'expérimentation, il est possible de combiner des mesures observées, qui reflètent les comportements de multiples utilisateurs lors de la prise de divers médicaments, pour développer un référentiel d'acceptabilité en pédiatrie. De plus, il est possible d'utiliser le référentiel pour évaluer de manière standardisée l'acceptabilité et ainsi d'identifier des facteurs prédictifs de ce phénomène pour acquérir des connaissances utilisables lors de re-conception de produits mal acceptés, ou lors de la conception de nouveaux produits.

Par ailleurs, les résultats de la seconde partie de l'expérimentation démontrent la validité et la fiabilité du référentiel développé. L'outil mesure bien ce qu'il est censé mesurer de manière stable et cohérente.

Cette expérimentation, menée en pédiatrie, met en évidence la véracité de nos hypothèses dans cette population.

Chapitre 5 : seconde expérimentation

L'objectif de cette seconde expérimentation est d'attester l'applicabilité de notre méthodologie à une autre population. Pour ce faire, nous avons cherché à développer un référentiel d'acceptabilité en gériatrie.

Bien que la population soit différente, il est possible, en utilisant un protocole similaire à celui de la première expérimentation, de développer un référentiel d'acceptabilité en gériatrie. Les résultats de cette seconde expérimentation confortent ceux de la première et attestent de la véracité de nos hypothèses.

Chapitre 6 : contributions & perspectives

La contribution de notre recherche, tant au niveau industriel qu'au niveau académique, est discutée dans cette partie du mémoire. La principale contribution industrielle est l'exploitation commerciale par la société ClinSearch de la marque CAST – *ClinSearch Acceptability Score Test*[®]. Au niveau académique, la principale contribution est la formalisation d'une méthodologie d'amélioration de l'acceptabilité des produits d'un univers d'intérêt en accumulant des connaissances sur ce phénomène au moyen d'un outil de mesure standardisé : le référentiel d'acceptabilité. Les perspectives de travail sont présentées dans ce chapitre.

Chapitre 7 : conclusion

Ce chapitre final propose une prise de recul quant aux éléments de réponses apportés par les travaux de thèses et présente une synthèse des éléments constitutifs de cette recherche.

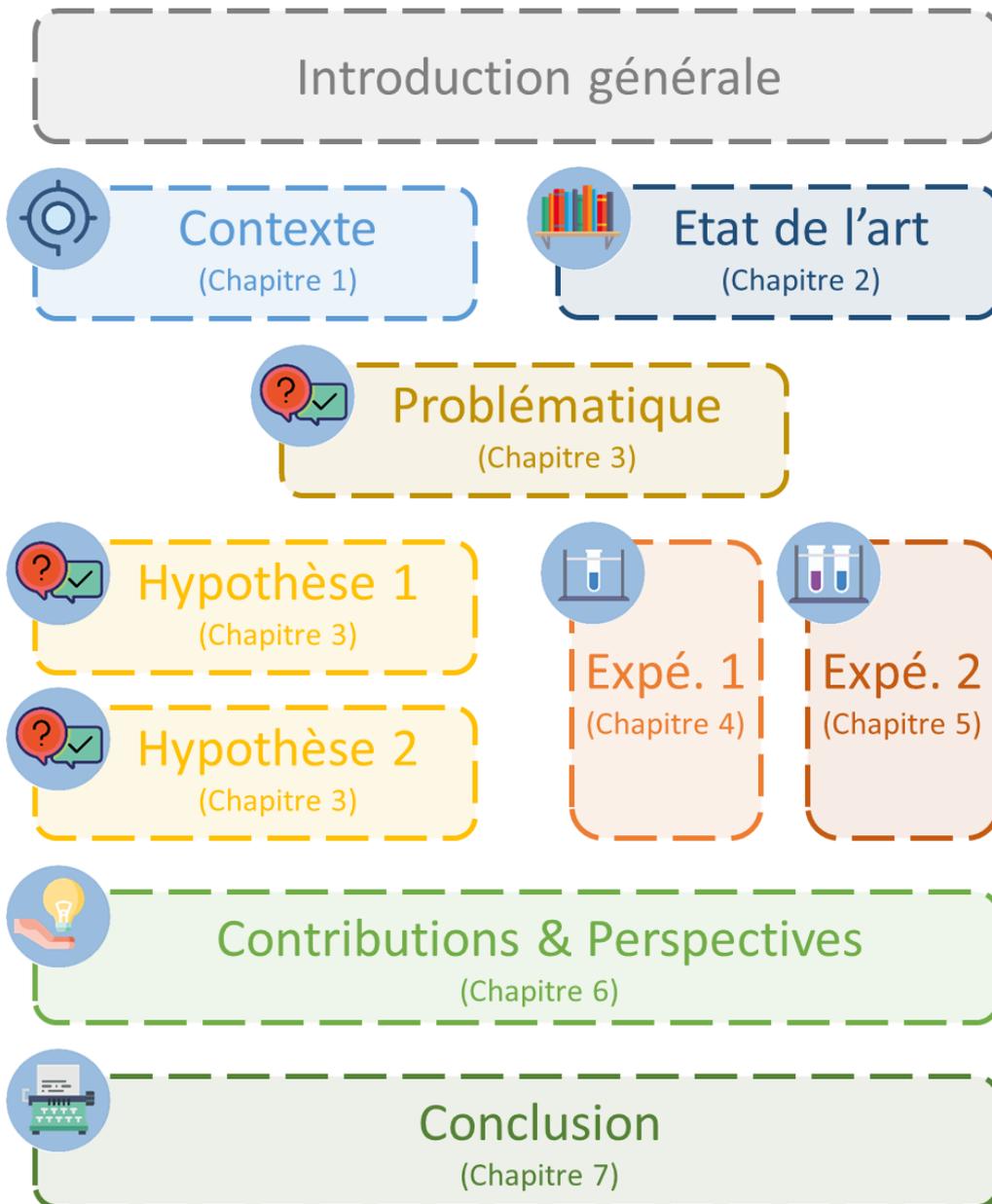
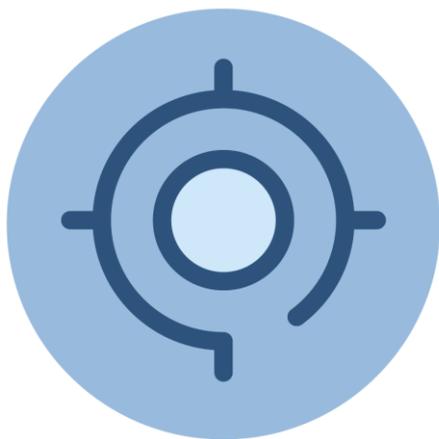


Figure 1 - Structure schématique du document



1. Contexte des travaux

Ce chapitre introduit les partenaires académique et industriel de ce projet de thèse et positionne ce dernier au sein de leurs activités de recherche.

Au regard du contexte des travaux nous définirons le périmètre et les enjeux de cette thèse de doctorat.

Chapitre 1

1.1. Enjeux de la recherche	11
1.2. Equipe de recherche.....	12
1.3. Contexte académique	12
1.3.1. Le Laboratoire de Conception de Produits et d'Innovation	13
1.3.2. Le Laboratoire EBInnov®	14
1.4. Contexte industriel.....	17

1.1. Enjeux de la recherche

Prendre en compte l'utilisateur lors de la conception de produit est une nécessité pour les industriels. En effet, la pérennité d'une entreprise dépend de la consommation de ses produits, or les perceptions des consommateurs sont très influentes dans leurs choix [Poirson, 2005].

De ce contexte global, découle le contexte particulier des médicaments. Ces produits, prescrits et dispensés par des professionnels de santé, sont consommés par des patients pour traiter, prévenir ou soulager les symptômes d'une maladie. Les industriels du médicament développent donc des produits pour répondre à des objectifs thérapeutiques. Cependant, l'action d'un médicament sur l'organisme n'est pas exclusivement bénéfique. L'action thérapeutique s'accompagne d'effets indésirables dont la fréquence, l'intensité et la sévérité varient. Les industriels doivent donc évaluer le rapport bénéfice/risque du produit pour garantir la sécurité des patients. En définitive, la mise sur le marché d'un médicament dépend des autorités réglementaires qui vont délivrer l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Malgré tout, il reste nécessaire de prendre en compte les attentes des utilisateurs vis-à-vis de ce type de produits. Les patients attendent bien sûr une efficacité fonctionnelle et une sécurité d'usage, mais, au-delà des performances pharmaceutiques, ils sont d'abord confrontés au médicament par le biais de leur sens et utilisent donc ces derniers, consciemment ou inconsciemment, pour évaluer le produit tout au long de son utilisation. L'Agence Européenne du Médicament (EMA), impose dorénavant aux industriels d'évaluer l'acceptabilité des médicaments pédiatriques lors de leur développement du fait de son influence significative sur le suivi du traitement par les enfants et donc sur son efficacité.

Du fait d'un cadre réglementaire strict et d'une conception historiquement centrée sur l'efficacité et la sécurité des produits, la prise en compte des utilisateurs dans le processus de conception des médicaments reste limitée. Cela se traduit par une carence d'outils d'aide à la conception et de connaissances sur les besoins des consommateurs et leur perception des produits.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons donc aux utilisateurs des médicaments et à leur prise en compte lors de la conception de produit. L'enjeu de cette recherche est de

développer un outil qui permet d'évaluer l'acceptabilité des médicaments et d'extraire des connaissances utilisables lors de la conception de nouveaux produits.

1.2. Equipe de recherche

Le doctorant est inscrit au sein de l'école doctorale 432 Sciences des Métiers de l'Ingénieur (SMI). Cette école doctorale est commune à Arts et Métiers ParisTech, MINES ParisTech et au Conservatoire National des Arts et Métiers (Cnam). Cette école doctorale regroupe presque 500 doctorants répartis au sein de 30 unités de recherche. Le doctorat est réalisé au sein du Laboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPI) d'Arts et Métiers ParisTech, et est encadré par Monsieur le Professeur Améziane AOUSSAT, directeur de ce laboratoire et directeur de cette thèse. Cette thèse est co-encadrée par Madame le Docteur Anne-Marie PENSE-LHERITIER, professeur au sein de l'Ecole de Biologie Industrielle (EBI) habilitée à diriger des recherches.

Les travaux de thèse sont menés dans le cadre du dispositif CIFRE (Conventions Industrielles de Formation par la REcherche). Ce dispositif, mis en œuvre par l'ANRT (Association Nationale de la Recherche et de la Technologie) et financé par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, favorise la collaboration publique-privé en subventionnant l'embauche d'un salarié-doctorant pour mener une mission de recherche avec un laboratoire public. La société partenaire de ce projet de recherche est la société ClinSearch, représentée par son Président-Directeur général, Fabrice RUIZ, qui est le responsable industriel de ce projet de recherche.

Cette recherche partenariale associe ainsi deux acteurs académique, le LCPI et l'EBI, et un acteur industriel, la société ClinSearch. Ces partenaires ont des compétences diverses mais fortement complémentaires.

1.3. Contexte académique

Dans cette partie le projet de thèse est positionné au sein des activités de recherche du LCPI et du laboratoire EBInnov®.

1.3.1. Le Laboratoire de Conception de Produits et d'Innovation

Le Laboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPI) est un laboratoire de recherche d'Arts et Métiers ParisTech, dont les travaux s'inscrivent dans le domaine du Génie Industriel. Ce laboratoire, dirigé par Monsieur le Professeur Améziane AOUSSAT, a été créé en 1973.

Le génie industriel englobe la conception, l'amélioration et l'installation de systèmes complexes comprenant des aspects humains, économiques et technologiques. Ce domaine, qui est à l'interface entre l'univers de la technologie et celui du management [Gousty, 1998], concerne tout le cycle de vie des produits depuis l'analyse du besoin jusqu'à la gestion de l'élimination du produit.

Le LCPI traite des problématiques relatives à l'ingénierie de la conception de produits industriels. Les recherches menées au LCPI portent sur l'optimisation des processus de conception et d'innovation (Figure 2).

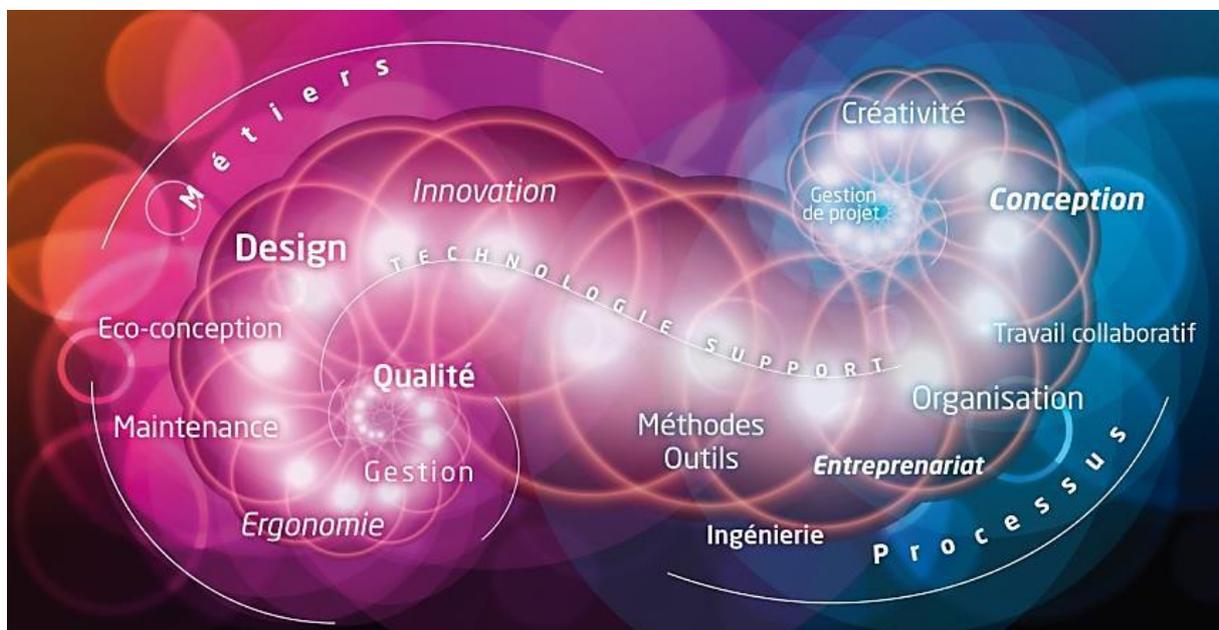


Figure 2 - Représentation graphique des activités de recherche du LCPI

Le laboratoire s'intéresse notamment à l'intégration des facteurs humains dans le processus de conception de produits. Nous pouvons citer les travaux de Alexandre de

ROUVRAY portant sur l'intégration des préférences émotionnelles et sensorielles dans la conception de produits d'ameublement [De Rouvray, 2006]. La méthode d'ingénierie affective proposée vise à établir des relations entre la perception subjective des consommateurs et les attributs concrets d'un produit industriel. Nous pouvons également citer les travaux de Fabrice MANTELET qui ont porté sur la prise en compte de la perception émotionnelle du consommateur dans le processus de conception de produits [Mantelet, 2006]. De nombreux autres travaux, réalisés au sein du LCPI, explorent des thèmes connexes portant sur l'anticipation et l'intégration des besoins utilisateurs dans la conception de produits.

La thématique de recherche, appliqué au cas des médicaments, vise à développer un outil d'aide à la conception qui permettra aux concepteurs de prendre des décisions concernant l'acceptabilité de leur produit auprès des consommateurs. De ce fait elle s'intègre à la thématique de recherche du laboratoire.

1.3.2. Le Laboratoire EBInnov[®]

L'Ecole de Biologie Industrielle (EBI) est un établissement d'enseignement supérieur privé d'intérêt général (ESPIG), créé en 1992. L'EBI collabore depuis de nombreuses années sur le plan pédagogique avec le LCPI et la société ClinSearch.

L'EBI a deux grands objectifs : la réalisation de programmes d'enseignement supérieur, en formation initiale et continue, et la recherche, le développement et le transfert de technologie, dans les domaines de la biologie industrielle que sont les secteurs pharmaceutiques, cosmétiques, agroindustriels, et environnementaux. Les activités de R&D de l'école sont réalisées au sein du laboratoire EBInnov[®]. Ce laboratoire, créé en 2008, est composé de quatre pôles : Formulation et Analyse sensorielle, Microbiologie, Biologie Moléculaire et Génie des Procédés. L'expertise du laboratoire regroupe l'ensemble des activités de conception d'un nouveau produit pour les secteurs bio-industriels. L'ensemble des thématiques de recherche abordées s'articule en dix champs d'expertise schématisés dans la "roue de l'innovation" présentée en Figure 3.



Figure 3 - La roue de l'innovation du laboratoire EBInnov®

Le pôle formulation et évaluation sensorielle du laboratoire EBInnov®, dont Anne-Marie PENSE-LHERITIER est la responsable, possède une expertise scientifique reconnue dans le domaine de la galénique et de l'évaluation sensorielle [Pense-Lheritier, 2013].

L'année précédant la mise en place de cette thèse de doctorat un projet de recherche, piloté par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), a été mené au sein de ce pôle. L'équipe de recherche, qui incluait également le doctorant, a développé un outil d'évaluation de la résistance des médicaments au détournement en soumission chimique, soit son administration à l'insu d'une victime à des fins délictuelles [Pense-Lheritier, et al., 2016]. L'ajout de comprimés d'une spécialité médicamenteuse psychotrope dans une boisson consommée par la victime correspond au modus operandi majoritaire des agresseurs. Les propriétés sensorielles des médicaments s'avèrent être un moyen d'alerte du consommateur dans ces conditions [Olsen, et al., 2005]. Ainsi, la lutte contre la soumission chimique, qui est un enjeu de santé publique, passe par le développement de médicaments rendus résistants à ce détournement grâce à des propriétés galéniques maîtrisées [Messina-Gourlot, et al., 2009]. L'objectif était donc de permettre aux entreprises du médicament d'utiliser, lors de la

conception de médicaments à risques, une méthode discriminante, basée sur l'évaluation sensorielle et émotionnelle (Figure 4), pour évaluer le rejet des consommateurs en fonction des modifications de la formulation du produit.



Figure 4 - Salle évaluation sensorielle du laboratoire EBInnov®

En définitive, le médicament doit, dans certaines conditions, être inacceptable pour le consommateur ce qui prévient le détournement du produit en soumission chimique. Ce projet souligne l'intérêt de l'évaluation sensorielle et émotionnelle dans le domaine du médicament [Vallet, et al., 2013].

La problématique de recherche de cette thèse a un objectif opposé. En effet, on cherche à évaluer l'acceptabilité et non le rejet des médicaments. Elle s'inscrit donc directement dans les problématiques d'intérêt du pôle formulation et évaluation sensorielle du laboratoire EBInnov®.

1.4. Contexte industriel

ClinSearch est une société de recherche sous contrat dans le domaine de la santé. Cette société, classée dans la catégorie des petites et moyennes entreprises (PME), est basée à Malakoff dans le département des Hauts-de-Seine. Depuis 1999, ClinSearch est un fournisseur de solutions stratégiques, humaines et techniques, centrées sur l'évaluation, qui met ses compétences au service des industries pharmaceutique, des biotechnologies ou encore des dispositifs médicaux.

En 2011 un document de travail de l'Agence Européenne du Médicament [*European Medicine Agency, 2011*], préalable à la recommandation pour le développement des médicaments pédiatriques [*European Medicine Agency, 2013*], révèle l'intention de cette autorité réglementaire d'imposer aux industriels l'évaluation de l'acceptabilité lors du développement de médicaments pédiatriques.

S'agissant d'un nouveau critère d'évaluation, qui n'est associé à aucun outil de mesure standardisé de référence, il apparaît nécessaire de mettre à disposition des entreprises pharmaceutiques un tel outil.

De ce fait, ClinSearch, voit dès 2011, la possibilité de mettre en place un projet de recherche autour de cette thématique. Développer un tel outil peut être associé à des retombées économiques importantes pour cette société. En effet, si l'outil parvient à s'imposer comme un standard d'évaluation auprès des laboratoires pharmaceutiques, les retombées économiques attendues ne seront pas limitées par le budget consacré par ces opérateurs à la recherche et au développement. En effet, le coût moyen de développement d'un médicament est de 1.5Mrd \$ [*Mestre-Ferrandiz, et al.*] et les coûts de recherche et développement en 2011, uniquement en France, sont de 4 393 M€ selon le ministère de la recherche [*LEEM, 2014*].



2. Etat de l'art

Ce second chapitre introduit la littérature scientifique qui a orienté notre recherche et cadré sa réalisation.

Les travaux présentés puisent leur origine dans l'univers du médicament, des sciences de la conception, de l'acceptabilité et de l'extraction de connaissances des données.

Les points cruciaux et les problèmes qui ont pu être identifiés dans cet état de l'art seront synthétisés à la fin de ce chapitre en vue d'introduire notre problématique de recherche et nos hypothèses de travail.

Chapitre 2

2.1. L'univers du médicament	22
2.1.1. Le médicament	22
2.1.2. Un univers produit vaste et complexe	24
2.1.3. Le médicament et les populations pédiatriques et gériatriques	25
2.1.3.1. Les médicaments en pédiatrie	25
2.1.3.2. Les médicaments en gériatrie	28
2.2. Les sciences de la conception	30
2.2.1. La conception de produits	30
2.2.2. La conception des médicaments	33
2.3. L'acceptabilité	36
2.3.1. Définition	36
2.3.2. Méthodologies d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments	39
2.3.2.1. Test d'utilisabilité	39
2.3.2.2. Evaluation sensorielle	40
2.3.2.3. Evaluation instrumentale et modèles animaux	44
2.3.2.4. Evaluation émotionnelle	45
2.3.2.5. Analyse conjointe	48
2.3.2.6. Patient-Reported Outcome.....	50
2.3.2.7. Mesures observées	56

2.4. L'extraction de connaissances des données.....	59
2.4.1. Le Knowledge Discovery in Databases (KDD)	59
2.4.2. Les méthodes et outils de KDD.....	60
2.4.2.1. Techniques prédictives	60
2.4.2.2. Techniques descriptives.....	61
2.5. Synthèse de l'état de l'art	63

2.1. L'univers du médicament

2.1.1. Le médicament

L'article L5111-1 du code de la santé publique définit les médicaments comme "toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique". Un médicament est composé d'un principe actif, qui est la substance lui conférant ses propriétés thérapeutiques, associé à des excipients, qui sont des substances inactives d'un point de vue pharmacologique. Les excipients peuvent jouer un rôle dans la stabilité et l'absorption du principe actif ou encore conditionner l'aspect, la couleur ou le goût du médicament. Un médicament préparé à l'avance, majoritairement produit industriellement par un laboratoire pharmaceutique, caractérisé par une dénomination (nom commercial, dosage en principe actif, forme pharmaceutique) et un conditionnement particulier est une spécialité pharmaceutique [article L5111-2]. Une spécialité pharmaceutique doit obtenir une AMM pour être délivrée en pharmacie d'officine ou à l'hôpital.

Une AMM est délivrée à un titulaire, un laboratoire pharmaceutique, pour un médicament afin qu'il puisse être commercialisé. Cette autorisation est délivrée, à la suite de l'étude du dossier de demande d'AMM, par une autorité compétente nationale, telle que l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) en France ou la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis d'Amérique, ou supranationale, telle que l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency* - EMA) pour l'Union Européenne. Le dossier de demande d'AMM contient toutes les données issues des différents essais précliniques et cliniques réalisés lors des phases de développement du médicament : essais physico-chimiques, biologiques, microbiologiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques. L'article 8 de la directive 2001/83/EC [*Parlement Européen, 2001*] définit les documents nécessaires pour que les autorités compétentes puissent statuer sur l'AMM d'un

médicament. Le produit est évalué selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité. Le nouveau produit doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits équivalents déjà commercialisés ou à un placebo si aucun produit équivalent n'est commercialisé. Le rapport bénéfice/risque est la comparaison, pour une population, des effets bénéfiques thérapeutiques d'un médicament avec les risques liés à son utilisation.

L'autorisation est délivrée pour une durée de cinq années. Cependant l'AMM des produits médicaux n'est pas figée, le dossier sous-jacent à l'autorisation doit être régulièrement mis à jour à la vue des connaissances nouvelles, des progrès scientifiques, et des exigences réglementaires. La surveillance, l'évaluation et la prévention des risques d'effets indésirables résultant de l'utilisation du médicament se fait dans le cadre des études de pharmacovigilance. Ainsi, le rapport bénéfices/risques du produit est évalué en permanence pour étudier les effets indésirables connus ou nouvellement identifiés. De ce fait, l'AMM peut être suspendue ou retirée à tout moment pour des raisons de santé publique. Notamment s'il apparaît, au regard de la qualité, de la sécurité ou de l'efficacité du produit, que son rapport bénéfice/risque n'est plus considéré comme favorable. Après cinq années l'AMM doit être renouvelée sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament à la vue des connaissances nouvelles. Une fois renouvelée, l'AMM est valide pour une période illimitée.

Une AMM est délivrée pour une spécialité pharmaceutique spécifique. Toute variation de composition, de forme pharmaceutique, de voie d'administration, de présentation (conditionnement), ou encore d'indication thérapeutique, nécessite une nouvelle évaluation par les autorités réglementaires.

Un médicament nouveau mis sur le marché est appelé médicament "princeps" ou encore médicament de référence. Le cycle de vie d'un tel médicament comporte deux phases principales d'environ dix ans : la phase de développement qui aboutit à l'obtention de l'AMM puis une phase de commercialisation. Le brevet tombe alors dans le domaine public. Pour permettre aux laboratoires de tirer un bénéfice de leur investissement, le médicament est durant cette période, protégé par un brevet. Après l'expiration de ce brevet, 10 ou 11 ans après la date d'AMM, des médicaments génériques peuvent être mis sur le marché. Les médicaments génériques sont des copies du médicament "princeps". Ces médicaments ont la

même composition en principes actifs et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence mais ils ne sont pas nécessairement composés des mêmes excipients. Les différences de composition sont tolérées si elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique. En effet, le médicament générique doit se comporter de la même manière dans l'organisme que le médicament de référence.

2.1.2. Un univers produit vaste et complexe

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est un document destiné aux professionnels de santé, définit tout comme la notice patient lors de l'obtention de l'AMM, qui synthétise les informations disponibles sur le médicament. La structure de ce document est définie par l'article 11 de la directive européenne 2001/83/EC [*Parlement Européen, 2001*]. Il contient notamment les informations suivantes : dénomination, composition qualitative et quantitative en substances actives ou principe actif (substances conférant les propriétés thérapeutiques) et en excipients (composants du médicament ne conférant pas de propriétés thérapeutiques mais conditionnant son aspect, sa couleur, son goût, etc.), forme pharmaceutique (comprimé, comprimé orodispersible, gélule, sirop, collyre, crème, solution injectable, etc.), indications thérapeutiques, contre-indications, effets indésirables (fréquence et gravité), précautions particulières d'emploi, interactions médicamenteuses et autres, posologie (quantité de médicament par prise, fréquence de prise et durée du traitement), voie d'administration (orale, nasale, rectale, parentérale, etc), mode d'administration, mises en garde spéciales, durée de stabilité et condition de conservation avant et après reconstitution du médicament ou ouverture du conditionnement primaire, nature et contenu du conditionnement (conditionnement primaire, emballage externe, dispositifs de préparation ou d'administration). Les médicaments sont donc des produits variés aux caractéristiques très diverses.

Par ailleurs, le nombre de produits est très important. Au 1^{er} septembre 2014, la base de données publique des médicaments (BDPM)¹ recensait 13014 spécialités pharmaceutiques qui sont, ou ont été, commercialisées en France durant les deux dernières années. La BDPM regroupe des données fournies par l'ANSM, la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Union

¹ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM). Van Riet-Nales et al [*Van Riet-Nales, et al., 2011*] qui se sont intéressés aux médicaments adaptés et autorisés pour les enfants sur le marché hollandais, ont identifié, en mai 2009, 7410 médicaments autorisés pour une utilisation chez l'homme.

2.1.3. Le médicament et les populations pédiatriques et gériatriques

2.1.3.1. Les médicaments en pédiatrie

Selon l'EMA, la population pédiatrique regroupe les individus de leur naissance jusqu'à leurs 18 ans [*European Medicine Agency, 2013*]. Cette période étant caractérisée par une croissance et un développement rapides, ces individus présentent une très grande hétérogénéité. Le conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) dans ses recommandations pour la conduite de recherche clinique sur des produits médicaux dans la population pédiatrique [*International Council for Harmonisation, 2001*] segmente cette dernière en 5 classes selon le développement biologique des enfants : prématurés, nouveau-nés (0 à 27 jours), nourrissons (28 jours à 23 mois), enfants (2 à 11 ans), adolescents (12 à 16-18 ans en fonction des régions). L'EMA se base sur cette segmentation pour définir 6 sous-populations pédiatriques en fonction de la capacité des enfants à accepter et à utiliser les différentes formes pharmaceutiques [*European Medicine Agency, 2006*]. Dans cette classification les enfants (2 à 11 ans) sont subdivisés en deux classes : les enfants à l'école maternelle (2 à 5 ans) et les enfants à l'école élémentaire (6 à 11 ans).

Les individus de cette population diffèrent des adultes notamment au niveau métabolique, physique et psychologique. Du fait de ces différences, il est nécessaire d'adapter les médicaments aux individus de la population pédiatrique tant au niveau pharmacologique qu'au niveau de la formulation [*Kearns, et al., 2003; Standing, et al., 2005; European Medicine Agency, 2006; Bowles, et al., 2010; European Medicine Agency, 2013*].

Une spécialité pharmaceutique est autorisée pour un usage en pédiatrie si son RCP le spécifie. La mention d'une utilisation pédiatrique du médicament se retrouve principalement au sein des rubriques "Indications thérapeutiques" (4.1) ou "Posologie et mode

d'administration" (4.2) des RCP. L'utilisation d'une spécialité pharmaceutique peut être autorisée pour une partie ou pour la totalité de la population pédiatrique.

En France, l'ANSM ne recense que depuis 2011 les spécialités pharmaceutiques dont l'utilisation est autorisée en pédiatrie. Selon la BDPM, en juin 2015, 2168 spécialités pharmaceutiques ont obtenu une AMM entre janvier 2011 et juin 2014. Selon l'ANSM 550 de ces spécialités sont autorisées en pédiatrie, soit un quart. Avant 2011 les médicaments autorisés pour un usage en pédiatrie n'étaient pas recensés. Pour identifier ces médicaments, il reste nécessaire d'étudier les RCP de chaque médicament. Young L. et al en 2009 [Young, et al., 2009] et Van Riet D.A. et al en 2011 [Van Riet-Nales, et al., 2011] ont ainsi étudié le nombre de médicaments autorisés et disponibles en pédiatrie respectivement sur les marchés américain et néerlandais. Ces travaux mettent en évidence une disponibilité limitée de médicaments autorisés en pédiatrie. En effet, ces spécialités représentent la moitié des médicaments autorisés et disponibles sur ces marchés. De plus, ces spécialités ne sont pas toujours adaptées pour un usage en pédiatrie. En France, ce travail, qui permettrait d'étudier le marché des médicaments disponibles en pédiatrie, n'a pas encore été réalisé.

Du fait de cette carence en spécialités pharmaceutiques autorisées et disponibles en pédiatrie, de nombreux médicaments autorisés chez l'adulte, sont utilisés en pédiatrie sans étude au préalable ni autorisation, on parle d'utilisation hors AMM ou "*off-label*", ce qui peut entraîner des réactions nocives et non voulues appelées effets indésirables [Turner, et al., 1999; Conroy, et al., 2000; Choonara, et al., 2002; Pandolfini, et al., 2005; Mason, et al., 2012; Bellis, et al., 2013; Teigen, et al., 2017]. Le manque de recherche clinique en pédiatrie est causé par des considérations éthiques, scientifiques et techniques, mais il est également dû à des priorités commerciales [Boots, et al., 2007; Hoppu, et al., 2012].

Ce constat est à l'origine du règlement européen n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique [Parlement Européen, 2006]. Ce règlement, adopté en 2006 et entré en vigueur le 26 janvier 2007, a pour but de faciliter le développement et l'accessibilité des produits médicaux autorisés pour un usage pédiatrique. Aux Etats-Unis, la réglementation concernant les médicaments pédiatriques débute en 1997 avec le *Food and Drug Administration Modernization Act* (FDAMA), qui incite la réalisation d'études en pédiatrie, et aboutit au *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (FDASIA) en 2012.

Le règlement européen stipule que l'obtention d'une AMM européenne dépend de la réalisation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) préalablement approuvé par le comité pédiatrique de l'EMA (PDCO). Le PIP présente les études et le calendrier proposé pour démontrer la sécurité et l'efficacité du médicament dans la population pédiatrique. Le *Pediatric Study Plan* (PSP) peut être considéré comme l'équivalent du PIP aux Etats-Unis. Une dérogation peut être demandée, pour toute ou partie de la population pédiatrique, dans le cas où le médicament n'apporte pas de bénéfices importants à la population pédiatrique ou s'il est indiqué pour le traitement d'une pathologie non observée en pédiatrie. Un report peut également être demandé par les laboratoires. Il permet de différer la mise en œuvre ou l'achèvement des études du PIP afin de s'assurer que ces études offrent toutes les garanties d'éthique et de sécurité nécessaires, ou qu'elles ne retardent pas l'obtention de l'AMM pour une autre population. Par ailleurs, pour inciter le développement de nouveaux médicaments ou de médicaments plus adaptés aux enfants, ce règlement définit des récompenses financière pour les laboratoires qui demandent des AMM conformément aux recommandations, qu'elles soient relatives à de nouveaux médicaments, de nouvelles indications, de nouvelles formes pharmaceutiques ou encore de nouvelles voies d'administration. Si toutes les mesures figurant dans le PIP approuvé sont réalisées, les laboratoires peuvent obtenir un certificat complémentaire de protection et ainsi étendre leur période d'exclusivité commerciale pour une durée de six mois. Dans le cas des médicaments orphelins, médicaments qui traitent des maladies rares (pas plus de 5 personnes sur 10 000 dans la Communauté européenne) et dont les bénéfices attendus d'une commercialisation ne sont pas suffisants pour justifier l'investissement nécessaire à leur développement, la période d'exclusivité commerciale du médicament sera portée de dix à douze ans. Par ailleurs, pour les médicaments déjà sur le marché qui ne sont plus couverts par un brevet ou un certificat complémentaire de protection, les laboratoires peuvent obtenir une "AMM en vue d'un usage pédiatrique" (*Paediatric Use Marketing Authorisation* - PUMA en anglais) qui donne droit à un monopole de commercialisation, d'une durée de dix ans.

Le règlement européen n°1901/2006 [*Parlement Européen, 2006*] a eu un impact positif sur le développement de médicaments pédiatriques mais des efforts restent à faire [*European Medicine Agency, 2012; European Commission, 2013; Mentzer, 2014*]. En effet, il est encore nécessaire de développer des médicaments pour que l'ensemble des patients de la population

pédiatrique, indépendamment de leur âge ou de leur condition, puissent avoir accès à des médicaments autorisés et adaptés.

Afin de développer des médicaments adaptés à l'âge, à l'état physique et physiologique, ainsi qu'aux exigences en matière de traitement des enfants, il est nécessaire de prendre en compte la capacité des enfants à utiliser les différentes formes pharmaceutiques, la toxicité des principes actifs et des excipients chez les enfants et les préférences de ces derniers notamment en matière de goût [Ivanovska, et al., 2014].

2.1.3.2. Les médicaments en gériatrie

La population gériatrique regroupe les personnes âgées (> 65 ans) et très âgées (> 75 ans) [European Medicine Agency, 2013]. Cette population représente une large proportion des individus. En France, selon les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) au 1^{er} janvier 2011, les personnes âgées de plus de 65 ans correspondaient à un effectif populationnel de 11 millions et les sujets de plus de 75 ans à près de 6 millions. De plus, du fait d'une augmentation de l'espérance de vie et de la baisse de l'indice de fécondité, cette population croît de manière soutenue. Selon les Nations Unis, entre 2015 et 2030 le nombre d'individus de 60 ans et plus dans le monde va augmenter de 56%, soit passer de 901 millions à 1.4 milliard. Cette population devrait même doubler d'ici 2050 et atteindre 2.1 milliards d'individus [United Nations, 2015]. Les prescriptions de médicaments sont très importantes chez les personnes âgées et ont déjà été estimées à 50% des prescriptions de médicaments [Rajaei-Dehkordi, et al., 1996; Kaufman, et al., 2002; Dunbar-Jacob, et al., 2003].

Le vieillissement biologique de l'organisme est associé à une détérioration de l'état de santé et à une augmentation du risque d'apparition de certaines maladies. Cependant, les individus sont inégaux face aux effets du vieillissement. L'état de santé peut décliner graduellement au cours du temps, ou soudainement et de manière réversible ou non [World Health Organization (WHO), 2015].

Le vieillissement, à travers différents mécanismes, peut avoir un impact négatif sur la sécurité et l'efficacité des traitements, mais souvent lors des essais cliniques les spécificités des patients de la population gériatrique ne sont pas prises en compte [Topinková, et al.,

2012]. Le vieillissement physiologique, qui peut se traduire par une diminution de la motilité gastro-intestinale ou un dysfonctionnement des fonctions rénales et hépatiques, peut avoir un impact négatif sur l'absorption et l'élimination d'un principe actif. Par ailleurs, l'apparition de troubles de la déglutition lors du vieillissement est un phénomène naturel qui peut avoir un impact négatif sur la capacité des patients à prendre leurs médicaments [Lindgren, et al., 1991; Nilsson, et al., 1996; Stegemann, et al., 2012]. Pour résoudre les problèmes liés à l'administration des formes orales solides (comprimés et gélules) chez les patients dysphagiques, le recours à l'écrasement ou l'ouverture est une pratique courante [Kelly, et al., 2009]. De nombreuses études ont montré que des formes galéniques étaient modifiées à mauvais escient. Le Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, par exemple, a mis en évidence que 42% des médicaments administrés écrasés ou ouverts avaient une forme galénique contre-indiquant cette pratique [Caussin, et al., 2012]. Ces modifications peuvent entraîner des erreurs de dosages, augmenter le risque iatrogène et modifier la biodisponibilité, la pharmacocinétique ou encore la pharmacodynamie des médicaments [Johnson, et al., 2003; Carrier, et al., 2004; Lippert, et al., 2005; Standing, et al., 2005; Simojoki, et al., 2010; Verrue, et al., 2011]. Du fait, du manque de formes et/ou de dosages développés spécifiquement pour les personnes âgées, le mésusage des médicaments et les prescriptions hors AMM sont, tout comme en pédiatrie, des problèmes majeurs dans la population gériatrique.

Les maladies neuro-dégénératives, comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, qui sont fréquentes chez les personnes âgées et qui, associées à des symptômes de démence, altèrent le comportement des patients [Azermai, 2015], peuvent également avoir un impact négatif sur la capacité des patients à prendre leurs médicaments. Par ailleurs, la détérioration des capacités cognitives et physiques peut être associée à des difficultés de compréhension des instructions, de manipulation des conditionnements ou d'identification des médicaments [Ruscin, et al., 1996; Notenboom, et al., 2014]. De plus, l'importance des traitements chroniques chez les personnes âgées et la fréquence élevée de patients polymédiqués, prescription concomitante de plusieurs traitements médicamenteux, peut avoir un impact négatif sur le suivi du traitement, mais aussi majorer l'exposition des patients aux effets indésirables [Nguyen, et al., 2006; Bourgeois, et al., 2010; European Medicine Agency, 2013; Maher, et al., 2014].

Bien que, le développement de médicament pour un usage en gériatrie ne soit pas, comme en pédiatrie, une obligation réglementaire, l'EMA reconnaît l'importance d'intégrer les besoins spécifiques des personnes âgées lors de la conception de médicaments et d'assurer l'acceptabilité du produit durant tout son cycle de vie [European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2017].

2.2. Les sciences de la conception

2.2.1. La conception de produits

La conception d'un produit comprend l'ensemble des actions nécessaires au passage d'une idée à un produit disponible sur le marché [Simon, 1969; Suh, 2001; Lim, 2003]. Il s'agit d'un processus complexe du fait du produit à concevoir en lui-même, du caractère habituellement mal défini du problème initial et de la pluridisciplinarité inhérente aux projets de conception. La formalisation et rationalisation de cette activité ou encore le développement des méthodes et outils d'aide à la conception, permet de simplifier ce processus. Le champ de recherche *Design Theory and Methodology* - DTM regroupent un ensemble de solutions pour aider le concepteur dans sa tâche. Les niveaux d'abstraction et de généralité (applicabilité à différents domaines) de ces solutions varient. Ce champ de recherche, qui s'intéresse à comment concevoir plutôt qu'à ce qui est conçu, regroupe des théories, proposant des modèles génériques éloignés des applications concrètes, et des outils directement applicables [Tomiyama, et al., 2009].

Six principaux axes de recherche peuvent être identifiés parmi les DTM : les modèles descriptifs du processus de conception ; les modèles prescriptifs de conception ; les modèles pour la conception assistée par ordinateur ; les langages, les représentations et l'environnement de conception ; La prise de décision en conception ; la conception basée sur le cycle de vie [Finger, et al., 1989].

Les modèles prescriptifs cadrent l'activité de conception. Cette activité est itérative en raison du caractère habituellement mal défini du problème initial. Le processus de conception permet par une succession d'étapes de converger vers une solution détaillée au problème initial. Pour Finger et al. [Finger, et al., 1989] six principales étapes peuvent être identifiées :

identification du besoin, expression de spécifications, formulation de concepts, sélection de concepts, conception détaillée et production, vente et maintenance. Parmi ces modèles, nous pouvons citer, le modèle classique de conception systématique de Pahl G. et Beitz W. qui est un processus en quatre étapes : planification et clarification, génération de concepts, conception générale et conception détaillée [Pahl, et al., 2007].

Nous pouvons également citer le modèle de conception de nouveaux produits de Aoussat et al. [Aoussat, 1990; Aoussat, et al., 2000] également constitué de 4 étapes : traduction du besoin, interprétation du besoin, définition du produit et validation du produit (Figure 5).

Il s'agit d'un processus itératif avec des boucles de rétroaction entre chaque phases du processus. Lors de la première phase, le besoin doit être identifié, exprimé et être validé par l'entreprise. Pour ce faire, le produit doit être positionné dans son espace concurrentiel. Cette étape aboutie à la rédaction du cahier des charges fonctionnel qui synthétise les différentes fonctions devant être satisfaites par le produit. Il existe quatre grand types de fonctions et certaines pouvant être plus difficilement objectivables : fonction d'usage, fonction d'échange, fonction d'esthétique et fonction d'estime.

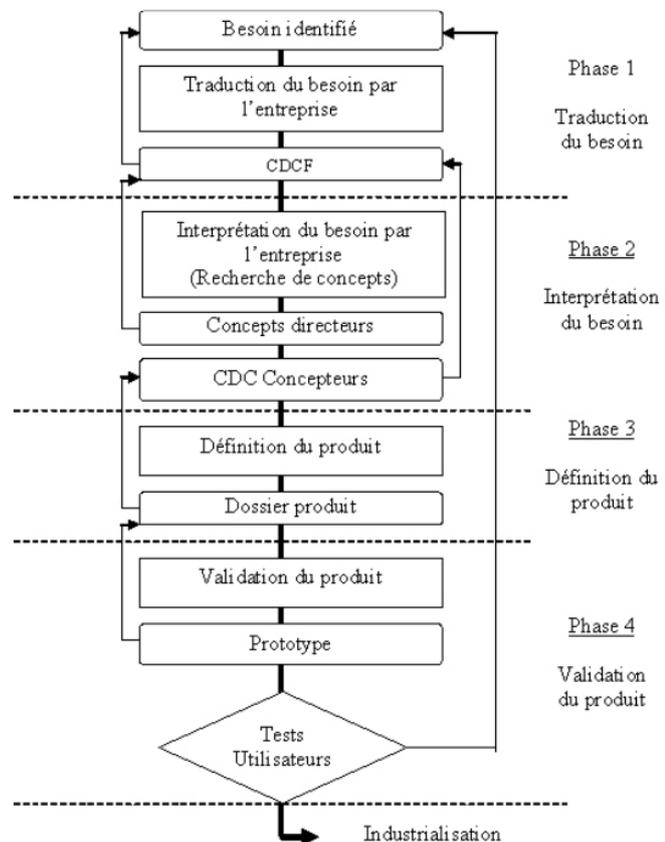


Figure 5 - Les étapes du processus de conception [Aoussat, 1990]

L'objectif de la phase d'interprétation du besoin est de proposer des principes ou concepts possibles pour répondre aux attentes de l'entreprise. Le cahier des charges concepteurs synthétise la description des différents concepts retenus. La phase de définition du produit permet d'établir un dossier produit, le plus exhaustif possible, qui traduit les principes en

caractéristiques produits et techniques. Le produit est donc développé dans le détail selon le cahier des charges concepteur. La dernière phase de validation du produit passe par la réalisation de tests utilisateurs. Pour ce faire, des prototypes seront réalisés. L'objectif est de vérifier que le besoin exprimé est satisfait. Par la suite pourront s'amorcer la production et la commercialisation du produit.

Des méthodes et outils d'aide à la conception utilisables par le concepteur lors des différentes étapes du processus permettent à de prendre en compte les utilisateurs.

La pérennité d'une entreprise est directement liée à la vente de ses produits et donc à leur consommation. Face à une offre abondante et des consommateurs informés, les entreprises sont contraintes d'innover pour perdurer [Bellon, 1994]. Selon l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) "Les innovations technologiques de produit et de procédé (TPP) couvrent les produits et procédés technologiquement nouveaux ainsi que les améliorations technologiques importantes de produits et de procédés qui ont été accomplis. Une innovation TPP a été accomplie dès lors qu'elle a été introduite sur le marché (innovation de produit) ou utilisée dans un procédé de production (innovation de procédé)" [Organisation for Economic Cooperation and Development, 2005]. Innover consiste à mettre sur le marché un produit nouveau adopté par les consommateurs. La notion de réussite économique est nécessaire pour transformer une invention en innovation. La conception est à l'origine de l'innovation et joue un rôle central dans son succès ou son échec [Kline, et al., 1986]. Prendre en compte les utilisateurs finaux lors de la conception de produit apparaît donc indispensable.

La conception centrée sur l'utilisateur repose sur le postulat suivant : si le produit final correspond aux besoins, attentes, et caractéristiques attendues des futurs utilisateurs, il sera plus adapté, mieux accepté et mieux utilisé. Les utilisateurs finaux du produit étant les plus à même de l'évaluer ils restent les mieux placés pour influencer sa conception. Il existe donc un panel de méthodes et d'outils comme l'étude de marché, l'analyse fonctionnelle, le Kansei Engineering, l'analyse de tendances, l'analyse sensorielle, l'analyse sémantique ou encore l'ergonomie préventive et corrective, qui permet de prendre en compte les consommateurs, en caractérisant et mesurant leur perception, lors des différentes phases du processus de conception [Mantelet, 2006].

2.2.2. La conception des médicaments

Les industriels du médicament développent des produits pour répondre à des objectifs thérapeutiques tout en garantissant la sécurité des patients. Les conséquences de l'action d'un médicament sur l'organisme ne peuvent être exclusivement bénéfiques et s'accompagnent d'effets indésirables. Les industriels doivent donc mettre en évidence un rapport bénéfice/risque favorable pour leurs produits, afin qu'ils obtiennent une AMM et puissent être commercialisés. Ainsi, du fait des objectifs des concepteurs et du fort contexte réglementaire, la conception des produits médicaux est principalement centrée sur l'efficacité et la sécurité. Par ailleurs, l'utilisation de ces produits chez l'homme est strictement réglementée.

Le développement d'un médicament demande des ressources financières et temporelles considérables [Mestre-Ferrandiz, et al.]. De ce fait les autorités européennes, nord-américaines et japonaises, réunies au sein du conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, recommandent aux industriels d'utiliser une approche de conception systémique: le Quality by Design.

La recommandation ICH Q8(R2) définit le concept de Quality by Design [International Council for Harmonisation, 2009]. Il s'agit d'un processus de conception des médicaments qui vise à définir, au moyen d'études bibliographiques ou expérimentales, un espace de conception, *Design Space*, à l'intérieur duquel des paramètres critiques de production peuvent varier sans altérer la qualité désirée du produit final définie *a priori*, *Quality Target Product Profile* (QTPP).

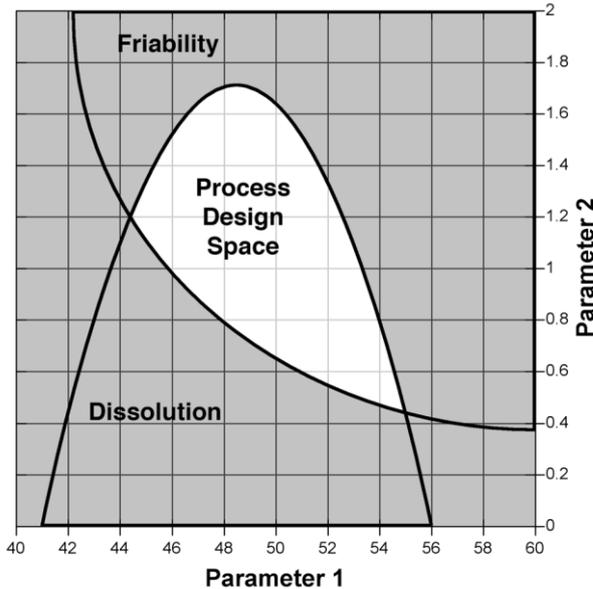


Figure 6 - Design space relatif à deux CQAs d'un comprimé :
[International Council for Harmonisation, 2009]

La qualité désirée du produit dépend d'attributs critiques de qualité, *Critical Quality Attributes* (CQAs), tel que des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques ou microbiologiques. Pour assurer la qualité désirée du produit il faut étudier les relations entre les CQAs et les paramètres de formulation et définir des fourchettes de valeurs au sein desquelles ces derniers doivent demeurer (Figure 6).

Le choix de la formulation, lors de la conception d'un nouveau médicament, résulte d'un compromis entre le QTPP idéal et la faisabilité technique [Boateng, 2017].

En contrepartie de l'effort d'exploration les autorités réglementaires se montrent plus flexibles lorsque le concepteur est amené à opérer un changement au sein de l'espace de conception défini. Il n'est en effet plus tenu de déposer un nouveau dossier réglementaire pour démontrer que la sécurité et l'efficacité n'ont pas été altérées.

Si sophistiquée que puisse paraître cette approche elle ne laisse que peu de place aux attentes du patient. Effectivement, hormis les questions liées à la sécurité et l'efficacité du produit, les attentes du consommateur final, à savoir le patient, ne sont pas abordées dans le corps du texte ICH Q8(R2). Ainsi, le mot patient ne se retrouve cité qu'à deux reprises dans les annexes et seulement une fois pour évoquer ses attentes au travers d'une formulation très générale : "dans tous les cas le produit doit être conçu pour rencontrer les besoins du patient et la performance attendue du produit" [International Council for Harmonisation, 2009].

Les utilisateurs attendent bien sûr d'un médicament une efficacité fonctionnelle et une sécurité d'usage cependant leurs besoins ne se limitent pas à cela. En effet, comme le montre la hiérarchie des besoins vis-à-vis d'un produit, définie par De Rouvray [De Rouvray, 2006] à partir des travaux de Tiger L. [Tiger, 1992] et Jordan PW. [Jordan. PW, 2000], le fait qu'un

produit remplit sa fonction (fonctionnalité) est une condition nécessaire mais non suffisante pour assurer la satisfaction des consommateurs. Un produit doit également être simple à utiliser (utilisabilité) et être source de plaisir physiologique, sociologique, psychologique ou idéologique. Mais, les médicaments restent des produits industriels particuliers du fait de leur consommation prescriptive. Le médicament est consommé non pas par choix ou par plaisir, mais pour répondre à des objectifs thérapeutiques. Les utilisateurs doivent se soumettre aux modalités de traitement définies par des professionnels de santé et sont donc moins impliqués dans la définition de leurs besoins et de leurs usages que dans le cas de produits industriels ordinaires. Du suivi rigoureux de la prescription, appelée observance, dépend l'efficacité et la sécurité des médicaments [World Health Organization (WHO), 2003]. En effet, si le patient n'est pas observant, un écart se crée entre l'efficacité (*Efficacy*), qui est le bénéfice du médicament dans des conditions idéales d'utilisation comme lors des essais cliniques, et l'efficacité (*Effectiveness*), qui est le bénéfice du médicament dans des conditions réelles d'utilisation [Eichler, et al., 2011].

Pour favoriser l'observance en limitant une sur- ou une sous-consommation du produit, et donc pour assurer la réussite du traitement, il reste nécessaire de prendre en compte les utilisateurs lors de la conception des produits. De plus, considérer l'utilisateur est une condition critique pour garantir une utilisation conforme du produit [Stegemann, et al., 2016]. La conception de médicaments centrée patient (*Patient centric pharmaceutical drug product design*) peut être définie comme l'identification et la prise en compte des besoins des patients de la population cible pour concevoir des produits adaptés aux patients [Stegemann, et al., 2016]. Pour ce faire il est nécessaire de considérer le produit dans son intégralité, soit la formulation, la dose à administrer, la fréquence d'administration, le mode d'administration, le conditionnement, les dispositifs de dosage ou d'administration ou encore la notice d'utilisation, ainsi que les utilisateurs finaux (patient, donneur de soin...) et leur spécificité physiologique, physique, psychologique et sociologique.

La formulation du médicament, qui détermine dans la pratique si la dose de médicament peut être administrée avec succès conformément à la prescription [Nunn, et al., 2005], revêt une importance capitale en pédiatrie et en gériatrie pour développer un produit adapté aux patients. Il existe de nombreuses similitudes pour développer de tels produits dans ces deux populations [Liu, et al., 2014; Hanning, et al., 2016].

2.3. L'acceptabilité

2.3.1. Définition

L'Association Française de NORmalisation (AFNOR), dans ses directives générales pour la réalisation d'épreuves hédoniques effectuées avec des consommateurs dans un espace contrôlé, définit l'acceptabilité comme "[l']accueil favorable (ou défavorable) exprimé par un individu déterminé ou une population déterminée pour un produit en fonction de ses propriétés organoleptiques, à un moment donné et dans un contexte déterminé" [AFNOR, 2012]. Cependant, dans ce document qui décrit les techniques qui permettent de mesurer les réponses affectives de consommateurs en présence de produits industriels, l'AFNOR déconseille l'utilisation du terme acceptabilité.

L'acceptabilité correspond, selon le dictionnaire de Français Larousse, au caractère de quelque chose qui est plus ou moins tolérable. L'adjectif acceptable correspond à quelque chose qui peut être accepté, reçu, toléré, admis, dont on peut se contenter, juste satisfaisant. Ce dernier point définit l'acceptabilité comme un niveau minimum de satisfaction. La satisfaction est notamment définie comme l'action de satisfaire un besoin. La hiérarchie des besoins des consommateurs vis-à-vis d'un produit industriel peut se décomposer en trois niveaux : la fonctionnalité du produit, l'utilisabilité du produit, et le plaisir d'utilisation du produit [De Rouvray, 2006]. La fonctionnalité et l'utilisabilité du produit sont des besoins indispensables, c'est-à-dire des conditions nécessaires mais non suffisantes pour assurer la satisfaction du consommateur. L'acceptabilité correspondant à quelque chose de juste satisfaisant, le plaisir d'utilisation est suppléé par l'absence de sources de désagréments ou de déplaisir qui pourraient être des freins à la consommation.

Les médicaments étant des produits industriels particuliers qui ne sont pas consommés par plaisir mais pour répondre à des objectifs thérapeutiques, l'utilisation du terme acceptabilité est donc pertinente.

L'EMA, dans ses recommandations pour le développement des médicaments pédiatriques, définit l'acceptabilité comme "la capacité globale et la bonne volonté du patient à utiliser et de son donneur de soins à administrer le médicament tel que prévu" [European Medicine

Agency, 2013]. La définition proposée par l'EMA dans son ébauche de recommandations pour le développement des médicaments pour les personnes âgées est semblable [*European Medicine Agency, 2017*]. Dans ces documents, cette autorité réglementaire souligne le rôle crucial de l'acceptabilité dans l'observance, qui avait déjà été mis en évidence notamment en pédiatrie [*Ramgoolam, et al., 2002; Winnick, et al., 2005; Matsui, 2007*]. L'acceptabilité des médicaments est présentée comme un phénomène multidimensionnel complexe déterminé par les caractéristiques des utilisateurs et des médicaments. Les utilisateurs regroupent les patients et les donneurs de soins [*Kozarewicz, 2014*], ces derniers jouant un rôle important dans la médication des patients les plus jeunes et les plus âgés [*European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2017*].

Les caractéristiques des patients les plus susceptibles d'influencer l'acceptabilité des médicaments sont l'âge, l'état de santé, le comportement, un éventuel handicap ou encore la culture [*European Medicine Agency, 2013*].

Les caractéristiques des médicaments les plus susceptibles d'influer sur leur acceptabilité sont la palatabilité, l'avalabilité, l'apparence, la dose, la fréquence d'administration, la durée du traitement, la complexité de préparation, le mode d'administration, le dispositif d'administration ou encore le conditionnement [*European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2017*]. Comme le montrent les exemples ci-après, les caractéristiques critiques de l'acceptabilité vont différer en fonction des formes de médicaments. Pour un médicament liquide administrable par voie orale il s'agira du goût, de l'arrière-goût, de l'odeur, du volume, de la viscosité, de la sensation en bouche, du dispositif doseur, de la facilité de préparation, de l'aspect visuel, de la taille du conditionnement. Pour un médicament injectable l'acceptabilité dépendra du volume à injecter, de la composition de la solution (pH, osmolarité, excipients), de la taille de l'aiguille, de la vitesse d'administration, de la durée d'administration, du mode d'administration, de l'aspect visuel de la solution, de la préparation ou encore de la facilité de dosage. Pour un médicament inhalable il s'agira de l'odeur, du goût, de l'arrière-goût, du dispositif d'administration, du mode d'administration, de la durée d'administration [*Kozarewicz, 2014*].

Les caractéristiques du médicament influenceront les différentes étapes de la procédure d'utilisation-consommation de ce dernier, et pourront impacter négativement son acceptabilité en introduisant des contraintes pour les utilisateurs. Ceux-ci vont devoir, ouvrir

le conditionnement secondaire (ex : emballage cartonné) pour accéder au conditionnement primaire (ex : blister, flacon, ampoule, sachet) et la notice qui sera éventuellement parcourue, lue attentivement, ou encore comparée à l'ordonnance. Des gestes plus ou moins complexes devront être réalisés pour sortir le médicament du conditionnement primaire et préparer la dose à administrer en utilisant éventuellement un dispositif de mesure (ex : la poudre d'un antibiotique devra être mise en suspension ou diluée dans de l'eau, les deux constituants d'un collyre devront être mélangés, des comprimés devront être fractionnés, des granules homéopathiques devront être comptées, la quantité d'un sirop mesurée). Enfin, le médicament devra être pris par une voie d'administration (ex : orale, oculaire, transdermique, nasale, rectale, pulmonaire, parentérale) selon un mode spécifique, en utilisant éventuellement un dispositif (ex : gobelet, cuillère, pipette). La prise du médicament sera réalisée, durant une période définie plus ou moins longue, à intervalles de temps plus ou moins précis et plus ou moins réguliers ainsi qu'à des moments de la vie sociale et dans des environnements plus ou moins déterminés.

L'acceptabilité peut se définir également comme "la somme des expériences positives et négatives du patient et/ou du donneur de soin avant, pendant et après l'utilisation, qui affectent la capacité et la bonne volonté à prendre ou utiliser le produit tel que prévu" [Drumond, et al., 2017]. L'acceptabilité d'un médicament, tout comme son utilisabilité, sont nécessaires pour qu'il soit adapté, qu'il convienne, à la population d'intérêt, soit que l'ensemble de ses caractéristiques permette une utilisation conforme à celle prévue [Drumond, et al., 2017]. Selon cette récente revue de la littérature portant sur l'évaluation, lors des essais cliniques, de l'acceptabilité, l'utilisabilité, les préférences et la convenance des médicaments aux populations d'intérêt, seulement 10 études ont utilisé une méthodologie validée. Cinq études portaient sur le conditionnement [Lisberg, et al., 1983; Keram, et al., 1988; Atkin, et al., 1994; Dietlein, et al., 2008; Braun-Münker, et al., 2016] et cinq sur la formulation [Carnaby-Mann, et al., 2005; Spomer, et al., 2012; Klingmann, et al., 2013; Klingmann, et al., 2015; Schiele, et al., 2015]. Aucune de ces méthodologies ne permet d'appréhender l'acceptabilité dans ses multiples dimensions et seulement une méthodologie, qui permet d'évaluer la capacité à avaler des médicaments, a été utilisée en pédiatrie [Spomer, et al., 2012; Klingmann, et al., 2013; Klingmann, et al., 2015].

Ces résultats confortent les carences identifiées par l'EMA dans ses recommandations pour le développement de médicament pédiatrique : la fragmentation des connaissances disponibles sur l'évaluation de l'acceptabilité et l'absence d'une méthode d'évaluation internationale standardisée [European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2017].

2.3.2. Méthodologies d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments

En 1965, Jones et al., ont évalué l'acceptabilité de différentes formulations d'un principe actif, chez les enfants, en utilisant des évaluations des parents [Jones, et al., 1965]. Dès lors de nombreuses études ont été menées.

On retrouve dans la littérature scientifique différentes méthodes, associées à leurs propres critères d'évaluation, qui sont ou pourraient être utilisées pour évaluer l'acceptabilité des médicaments. Cet état de l'art s'attache à les présenter d'une manière synthétique.

2.3.2.1. Test d'utilisabilité

L'utilisabilité d'un produit, en ergonomie, est la mesure dans laquelle un produit peut être utilisé par des utilisateurs spécifiques dans un contexte spécifique, pour atteindre des objectifs définis, avec efficacité, efficience et satisfaction [ISO, 1998]. Un test d'utilisabilité permet d'évaluer la facilité d'usage d'un produit en mesurant la performance de l'utilisateur. Pour ce faire, une personne spécialement formée observe directement l'utilisateur lors de l'utilisation du produit puis évalue son ressenti au cours d'un débriefing post-tâche.

Le test d'utilisabilité permet d'identifier concrètement des problèmes lors de la manipulation ou de l'administration d'un médicament. Cette méthode a été utilisée pour évaluer la facilité d'usage de dispositifs d'administration des médicaments chez des adolescents [Fuchs, et al., 2009] et des personnes âgées [Connolly, 1995; Bredenberg, et al., 2003]. D'autre part, des études ont été menées, chez les personnes âgées, pour évaluer leur capacité à utiliser les conditionnements de médicaments administrables par voie orale, rectale ou oculaire [Lisberg, et al., 1983; Keram, et al., 1988; Burns, et al., 1992; Atkin, et al., 1994; Nikolaus, et al., 1996; Dietlein, et al., 2008; Mühlfeld, et al., 2012; Braun-Münker, et al., 2016].

Les tests d'utilisabilité permettent d'évaluer la commodité d'utilisation des conditionnements des médicaments et leurs dispositifs d'administration ou de dosage ce qui est un point clé de l'acceptabilité. Cependant, cette méthode d'évaluation, qui s'intéresse exclusivement à l'utilisabilité des produits, ne permet pas d'appréhender les autres dimensions de l'acceptabilité comme la perception des caractéristiques organoleptiques du produit par l'utilisateur.

2.3.2.2. Evaluation sensorielle

Des études, menées chez l'adulte, ont mis en évidence que les différentes caractéristiques sensorielles des médicaments (goût, taille, texture, odeur et couleur) influencent les préférences des consommateurs [Overgaard, et al., 2001; Brotheman, et al., 2004; Ibrahim, et al., 2010; Hasamnis, et al., 2011] et constituent des critères secondaires d'évaluation des médicaments, après l'efficacité, les effets indésirables, la rapidité d'action ou encore le mode d'administration [Lévy, et al., 2012]. Le mauvais goût et la difficulté à avaler, qui sont directement liés aux propriétés sensorielles des produits, apparaissent comme des barrières à la prise des médicaments chez les enfants et les adolescents [Hoppe, 1996; Steffensen, et al., 1998; Nahata, 1999; Kokki, et al., 2000; Cohen, et al., 2005; Hansen, et al., 2008; Craig, et al., 2009; Venables, 2014; Venables, et al., 2014; Venables, et al., 2015]. La sensibilité au goût diminue avec l'âge [Bartoshuk, 1989]. En revanche, les problèmes de déglutition eux augmentent et s'accompagnent de difficulté à avaler les médicaments [Steele, et al., 1997; Strachan, et al., 2005; Liu, et al., 2016]. Les caractéristiques sensorielles des médicaments jouent donc un rôle central en pédiatrie et gériatrie [Breitkreutz, et al., 2007; Liu, et al., 2014].

L'évaluation sensorielle regroupe les épreuves d'analyse sensorielle et les épreuves hédoniques. Ces techniques d'analyses permettent d'étudier la perception d'un produit par les consommateurs. La perception peut être définie comme le processus par lequel un individu choisit, organise et interprète les éléments d'informations externes qui résultent des stimulations de ses organes sensoriels.

Les épreuves d'analyse sensorielle sont destinées à mesurer les caractéristiques de produits telles qu'elles sont perçues par l'homme via ses différentes sensibilités : visuelle, auditive, olfactive, gustative, tactile, kinesthésique et thermique. Dans une perspective appliquée, l'analyse sensorielle vise à étudier les produits pour mieux en maîtriser la

conception. Il s'agit d'outils permettant d'étudier l'effet des paramètres de composition et de fabrication sur les propriétés sensorielles d'un produit manufacturé. On distingue classiquement deux grandes catégories d'épreuve : les épreuves discriminatives et les épreuves descriptives.

Les méthodes discriminatives visent généralement à mettre en évidence de petites différences entre échantillons. L'objectif principal en conception de produits est d'identifier le changement d'un ingrédient ou d'un paramètre de procédé sur les caractéristiques sensorielles du produit.

Les méthodes descriptives permettent d'identifier les propriétés sensorielles de produits et d'appréhender des différences de perceptions entre produits en qualifiant et en quantifiant les perceptions d'un panel d'individus, entraînés à transformer de façon fiable une intensité perçue en une note sur une échelle. Elles cherchent à caractériser au mieux toutes les sensations produites lors de la consommation de produits. Le profil sensoriel est l'épreuve descriptive de référence [ISO, 2003]. L'Analyse Descriptive Quantitative, ou *Quantitative Descriptive Analysis* QDA, est basée sur la capacité des sujets à verbaliser de manière fiable les perceptions sensorielles d'un produit [Stone, et al., 2008]. Elle nécessite de recruter un groupe d'individus motivés et de définir un espace produit représentatif du marché de la spécialité étudiée. La description des propriétés sensorielles des produits se fait à l'aide d'un glossaire de descripteurs consensuels, discriminants, exhaustifs et spécifiques de l'espace produit, généré au sein du panel et validé à l'aide d'outils statistiques. L'expérimentation consiste à mesurer sur une échelle d'intensité la sensation perçue pour chacun des descripteurs du glossaire et pour chaque produit de l'espace produit. Elle se déroule en laboratoire dans des conditions maîtrisées de température, de luminosité et d'hygrométrie. Dans un premier temps, un entraînement permet aux panélistes de maîtriser les descripteurs, de discriminer les produits et de maîtriser les échelles de mesure, et doit aboutir à la formation d'un panel consensuel et répétable. Dans un second temps, le profil sensoriel des différents produits est réalisé. Le traitement statistique des mesures sensorielles obtenues et son interprétation constituent le livrable de ce type d'épreuve. L'objectif est de mettre en évidence les ressemblances et différences entre produits sous forme, notamment, de cartes sensorielles.

Les épreuves hédoniques permettent d'évaluer les préférences ou les rejets des consommateurs pour des produits en fonction de leurs propriétés organoleptiques. Ces épreuves ne nécessitent pas de panel entraîné, mais demande un nombre important de sujets du groupe cible de consommateurs. On distingue également deux catégories d'épreuves : les tests de préférence et les évaluations hédoniques. Les tests de préférence, ou tests de classement, cherchent à connaître les préférences des consommateurs parmi un groupe de produits. Les évaluations hédoniques mesurent l'appréciation des consommateurs en recueillant des jugements hédoniques réalisés au moyen d'échelles de mesure.

Selon l'Association Française de Normalisation (AFNOR), les épreuves d'évaluations hédoniques doivent être menées par un expérimentateur et réalisées dans un laboratoire d'analyse sensorielle, qui offre des conditions confortables de consommation et d'interrogation des sujets [AFNOR, 2012]. Une absence de communication entre les sujets ainsi qu'une préparation et une présentation maîtrisées des produits sont également indispensables. Les médicaments sont des produits particuliers qui peuvent avoir un impact sur l'intégrité physique ou psychologique des individus. De ce fait, le cadre réglementaire qui régit l'évaluation des médicaments, limite la mise en place d'épreuves hédoniques en restreignant la réalisation de tests chez des individus sains.

Les évaluations hédoniques, si elles sont adaptées, permettent d'obtenir des données pertinentes chez les enfants [Guinard, 2001; Popper, et al., 2005]. En pédiatrie, les évaluations hédoniques qui s'intéressent à la palatabilité des médicaments, sont principalement utilisées [Matsui, 2007; Davies, et al., 2008; Baguley, et al., 2012] (Figure 7).



Figure 7 - Déroulement d'une épreuve hédonique chez l'enfant [Bianchetti, 2009]

La palatabilité correspond à l'appréciation en bouche d'un produit en fonction de son goût, son odeur, son arrière-goût ou encore sa texture. Cette propriété joue un rôle central dans l'acceptabilité des médicaments, dont les principes actifs ont souvent un goût amer, et particulièrement en pédiatrie car les enfants sont plus sensibles que les adultes à l'amertume qui est, à l'inverse des saveurs sucrées, naturellement aversive [Mennella, et al., 2008; Mennella, et al., 2013; Mennella, et al., 2015]. L'addition d'arômes et d'édulcorants, ainsi que d'autres techniques de masquage du goût amer, comme l'ajout d'une barrière physique avec l'addition d'une couche d'enrobage autour du principe actif, sont souvent utilisées pour pallier l'amertume des médicaments destinés aux enfants [Hoang Thi, 2012]. Il reste nécessaire d'être vigilant car une consommation chronique de sucre peut entraîner des problèmes de santé chez les enfants, comme le diabète de type II, l'obésité ou encore des problèmes dentaires [Bigeard, 2000], et certains édulcorants apportent une saveur sucrée dans un premier temps mais par la suite un arrière-goût qui peut être aversif [Riera, et al., 2007]. Bien qu'il ne faille pas maximiser le plaisir sensoriel lié aux médicaments car ces produits doivent être acceptés et non "préférés", il reste essentiel que la sensation en bouche d'un médicament ne soit pas un obstacle à son administration [Batchelor, et al., 2015].

Pour évaluer la palatabilité des médicaments en pédiatrie, l'utilisation d'échelles hédoniques faciales (FHS) est la méthode communément utilisée du fait de la standardisation des données recueillies. Les échelles en cinq points, qui sont adaptées à partir de 4 ans [Chen, et al., 1996], sont les plus utilisées [Davies, et al., 2008]. On retrouve également dans la littérature, l'utilisation d'échelles visuelles analogiques (VAS), d'échelles de Lickert, d'épreuves de classement ou encore de jugements verbaux [Davies, et al., 2008; Baguley, et al., 2012; Squires, et al., 2013]. Un groupe de travail sur l'évaluation de la palatabilité chez l'enfant recommande d'utiliser, chez les enfants âgés de 4 à 18 ans, une échelle hédonique faciale en cinq points couplée à une échelle visuelle analogique en 100 points [Thompson, et al., 2015]. Cependant, il n'existe pas d'échelle pouvant être utilisée par des enfants de 3 ans et moins [Davies, et al., 2008] et leur utilisation avant 5 ans est problématique [Guinard, 2001; ASTM, 2003]. Selon Sjövall et al., les jugements verbaux peuvent être plus adaptés avant 6 ans [Sjövall, et al., 1984]. Du fait des différences individuelles de développement des enfants, il est difficile de définir une limite effective pour l'utilisation de ces échelles [Chambers, 2005].

Dès lors, l'évaluation de la palatabilité, notamment chez les plus jeunes, peut être rendue plus fiable en utilisant des observations d'adultes [Anand, et al., 2008].

La palatabilité est une dimension cruciale de l'acceptabilité des médicaments administrables par voie orale mais elle n'est pas exclusive [Kozarewicz, 2014]. De plus, cette dimension n'est pas pertinente pour des médicaments injectables ou des produits administrables par voie ophtalmique, cutanée ou encore rectale.

2.3.2.3. Evaluation instrumentale et modèles animaux

L'évaluation sensorielle, qui regroupe comme vu précédemment un ensemble de méthodes qui mesurent les caractéristiques des produits telles qu'elles sont perçues par l'homme, permet de décrire et de comprendre les propriétés sensorielles des produits pour garantir le développement de produits acceptés par les consommateurs. Un inconvénient majeur de l'évaluation sensorielle est son coût en temps et en argent. De plus, le contexte réglementaire qui régit l'évaluation des médicaments, limite la mise en place de tests consommateurs. De ce fait, les entreprises pharmaceutiques et les scientifiques cherchent à prédire la perception sensorielle, et notamment la palatabilité des produits au moyen de mesures instrumentales et de modèles animaux [Anand, et al., 2007].

Des méthodes instrumentales peuvent être utilisées pour apprécier le goût d'un produit au moyen de mesures quantitatives. Une méthode dite indirecte d'évaluation du masquage du goût est l'essai de libération, ou *In vitro drug release study*. Il repose sur la quantification de la quantité du principe actif libéré dans un milieu aqueux comme de la salive artificielle. Le goût du principe actif est considéré comme masqué lorsque la quantité détectée, dans un laps de temps court défini, est inférieur au seuil de perception humaine. Le goût peut également être évalué au moyen d'un analyseur de goût, ou langue électronique, dont les capteurs vont détecter les composés chimiques, dissous dans un liquide, responsables de la perception humaine du goût [Deisingh, et al., 2004; Zheng, et al., 2006; Kayumba, et al., 2007; Gupta, et al., 2010; Munster, et al., 2017]. L'utilité d'une langue électronique lors du développement d'un médicament a été démontrée, tout comme la corrélation avec des évaluations humaines du goût [Lorenz, et al., 2009; Guffon, et al., 2012; Guhmann, et al., 2012; Immohr, et al., 2017]. Cependant, la limite de ce type d'outil réside dans sa capacité à évaluer certaines formulations dont le goût du principe actif est masqué [Woertz, et al., 2011]. Bien que le goût joue un rôle

central dans la palatabilité des médicaments, la texture est également très importante [Venables, 2014; Venables, et al., 2014]. En effet, de nombreux attributs sensoriels de texture peuvent être perçus lorsque le produit est en bouche [De Wijk, et al., 2006]. Ainsi, la perception de la texture, qui est étudiée chez l'humain [Lopez, et al., 2016], peut être étudiée de manière instrumentale par des techniques de rhéologie, la science qui étudie les déformations et l'écoulement de la matière, ou de tribologie, la science qui étudie les phénomènes entre des systèmes matériels en contact [van Vliet, et al., 2009; Batchelor, et al., 2015]. Les arômes peuvent également être étudiés en utilisant un nez artificiel [Zhu, et al., 2004].

Les modèles animaux présentent également une alternative aux évaluations chez l'homme. La capacité des rats à détecter un composé amer dans une solution, et également à discriminer des concentrations, a été mise en évidence [Contreras, et al., 1995]. Les modèles *rat behavioral avoidance model* [Bhat, et al., 2005] et *rodent brief-access taste aversion* (BATA) [Soto, et al., 2015] ont été développés pour évaluer l'amertume de solution contenant des principes actifs à différentes concentrations. Ces modèles reposent sur l'étude du nombre de coups de langue des animaux, durant le temps de présentation des différentes présentations. Un faible nombre de coups de langue indique un goût aversif. Les modèles animaux peuvent représenter une alternative pertinente à l'évaluation instrumentale pour certains composés [Munster, et al., 2017].

Les modèles animaux et les méthodes instrumentales, qui peuvent être utilisées conjointement [Keating, et al., 2017], sont des alternatives aux évaluations chez l'homme qui apportent aux concepteurs des outils analytiques pertinents pour évaluer certaines caractéristiques organoleptiques des produits lors des premières phases de développement des médicaments.

2.3.2.4. Evaluation émotionnelle

L'importance de la prise en compte des émotions dès la phase de conception, pour développer un produit répondant aux attentes des consommateurs est connue [De Rouvray, 2006; Mantelet, 2006]. En effet, ce ne sont pas les sensations brutes qui provoquent l'acceptation ou le rejet d'un produit, mais plutôt les émotions positives ou négatives que la perception du produit engendre. Les émotions constituent le moyen naturel pour le cerveau

et l'esprit d'évaluer l'environnement à l'intérieur et hors de l'organisme, et de répondre de façon adéquate et adaptée [Damasio, 2005].

Les méthodes d'évaluation de la réaction émotionnelle des individus cherchent à caractériser la réponse émotionnelle de consommateurs induite par l'interaction avec un produit afin d'évaluer l'appréciation du produit d'une manière plus fine que le simple niveau d'appréciation, jugement perceptif résultant d'une auto-évaluation consciente, recueilli lors d'une épreuve d'évaluation hédonique.

Les émotions sont des processus psychophysiologiques complexes de nature multidimensionnelle induits chez les individus lorsqu'ils réagissent aux influences de leurs environnements interne ou externe [Scherer, 1984; Dantzer, 2002]. Elles sont caractérisées par un ensemble de composantes observables chez les individus : cognitive, physiologique et expressive.

La composante cognitive correspond aux changements d'états mentaux liés à l'émotion et renvoie à l'évaluation que le sujet fait de son propre état émotionnel [Gil, 2009]. La psychométrie est la science de la mesure en psychologie [Bernaud, 2007]. Les échelles psychométriques permettent de caractériser un ensemble de processus psychologiques. Les outils ci-après permettent d'évaluer l'état émotionnel d'un individu : *Differential Emotions Scale* (DES) [Izard, et al., 1974], *Brief Mood Inventory Scale* (BMIS) [Mayer, et al., 1988], *Pleasure-Arousal-Dominance* (PAD) [Mehrabian, et al., 1974; Russell, et al., 1977], *Self-Assessment Manikin scale* (SAM) [Bradley, et al., 1994], *Product Emotion Measure* (PrEMO) [Desmet, et al., 2000]. Ces questionnaires appréhendent majoritairement la réaction émotionnelle selon deux ou trois dimensions : le plaisir (*pleasure*) et l'éveil, la stimulation ou encore l'activation (*arousal*) ainsi que la dominance (*dominance*).

La composante physiologique correspond à des changements d'activité du système nerveux autonome (ex : rythme cardiaque, rythme respiratoire, réponse électrodermale) ou du système neuroendocrinien (ex : axe hypothalamo-hypophysaire) [Cacioppo, et al., 2000].

La composante expressive correspond à l'apparition de mimiques faciales spécifiques liées à l'activation de certains patrons neuromusculaires objectivement identifiables [Ekman, 1999]. La méthode Facial Action Coding System (FACS), qui repose sur la description de 46 unités d'actions correspondant à l'ensemble des contractions et décontractions des muscles

de la face [Ekman, et al., 1977; Ekman, et al., 1997; Ekman, 1999], permet d'étudier la composante expressive de la réaction émotionnelle. Les expressions faciales, qu'elles soient positives ou négatives, traduisent, chez l'enfant et l'adulte, le caractère hédonique des stimuli sensoriels gustatif et olfactif [Steiner, 1979; Rosenstein, et al., 1988; Weiland, et al., 2010]. La méthode FACS a déjà été utilisée pour étudier l'acceptabilité de la nourriture, des petits pois, chez des enfants [Forestell, et al., 2007; Forestell, et al., 2012] (Figure 8).

L'étude des composantes expressive et physiologique de la réponse émotionnelle nécessite l'utilisation d'instruments de mesures (ex : électrocardiogramme (ECG), électroencéphalogramme (EEG), électromyographie (EMG)) et de techniques d'analyse de données (ex : FACS) dont les interprétations peuvent être parfois mal aisées et nécessitent des compétences spécifiques. Dans l'étude de Forestell et Mennella [Forestell, et al., 2012] l'appréciation de l'enfant, évaluée en étudiant ses mimiques faciales par la méthode FACS, est corrélée à l'évaluation par la mère de l'appréciation de l'enfant et à l'observation du temps d'alimentation. Des mesures basées sur des observations réalisées par ailleurs par les parents (quantité de petits pois consommée, durée de la prise de nourriture, temps de latence entre la présentation et la consommation de la nourriture, ou la réaction de l'enfant).

Figure 8 - Exemples d'expressions faciales, selon le système FACS, durant les deux premières minutes d'alimentation : abaissement et rapprochement des sourcils (A), remontée de la partie interne des sourcils (B), rapprochement des sourcils (C), plissement de la peau du nez vers le haut (D), remontée de la partie supérieure de la lèvre (E), et Ouverture de la mâchoire (F) [Forestell, et al., 2007].



2.3.2.5. Analyse conjointe

L'analyse conjointe regroupe un ensemble de méthodes de révélation des préférences des consommateurs initialement appliquées en marketing. Elles reposent sur la théorie selon laquelle un produit peut se décomposer en attributs (caractéristiques) et que les préférences des consommateurs en dépendent. L'objectif est alors de calculer les utilités partielles des attributs qui composent l'utilité globale d'un produit en appréciant l'effet simultané de plusieurs variables indépendantes sur une même variable dépendante [Ohannessian, 2008]. L'utilité est une notion d'économie qui correspond au bénéfice qu'une personne reçoit d'un bien. L'avantage de cette méthodologie est de pouvoir modéliser le choix des consommateurs et d'étudier l'influence des différentes caractéristiques du produit dans ce choix.

Les différentes méthodes d'analyses conjointes comportent les étapes suivantes : la sélection des attributs qui caractériseront les produits hypothétiques ; le recueil des données via des épreuves de classement, de notation ou de choix entre les produits hypothétiques ; l'estimation des utilités partielles des attributs et globale des produits à partir des données récoltées ; la modélisation des choix des consommateurs.

La méthode *Discrete-Choice Experiment* (DCE) est principalement utilisée dans le domaine de la santé [Reed Johnson, et al., 2013]. Les individus doivent choisir leur produit préféré parmi deux produits hypothétiques décrits par un ensemble d'attributs dont les modalités varient (Figure 9).

Treatment Features	Treatment A	Treatment B
How you take each treatment	Self-administer	Appointment with a healthcare professional
How often you take each treatment	Twice a month (Once every 2 weeks)	Four times a month (Once every week)
Where you take the treatment	Home	Doctor's office, hospital, or clinic
Number of needle sticks per treatment	4	1
Time to take each treatment	6 hours	2 hours
Which treatment would you choose if these were the only treatments available?	Treatment A <input checked="" type="radio"/>	Treatment B <input type="radio"/>

Figure 9 - Exemple de DCE [Mohamed, et al., 2012]

Cette méthode a été utilisée pour étudier les préférences de patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde vis-à-vis de différents traitements hypothétiques caractérisés par 6 attributs : l'efficacité du médicament, le mode d'administration, la durée de la prise du médicament, la fréquence de prise du médicament, les risques d'effets indésirables légers, et les risques d'effets indésirables graves [Poulos, et al., 2014]. Elle a également été utilisée pour évaluer l'acceptabilité de parents pour des traitements destinés aux enfants, décrits selon 5

attributs : population à laquelle le traitement est normalement destiné, nature du traitement, fréquence d'administration, lieu d'administration, caractère hédonique du goût et de l'odeur du médicament [Hyde, et al., 2009].

Prédéfinir un ensemble restreint d'attributs pour évaluer l'acceptabilité des médicaments est une tâche complexe car les facteurs de l'acceptabilité sont nombreux et leur importance varie en fonction des médicaments et des populations de patients. Cela constitue une limite d'utilisation de cette méthode. Par ailleurs, cette méthode permet d'évaluer les préférences des consommateurs pour des produits hypothétiques et non pas pour des produits réels. Bien que l'étude de Hyde S. [Hyde, et al., 2009] se soit intéressée aux médicaments utilisés en pédiatrie, cette étude et celle de Poulos C. [Poulos, et al., 2014] ont été réalisées chez l'adulte. Des nouveaux instruments doivent être développés pour mesurer l'utilité directement chez les enfants et ne pas se contenter des jugements d'une tierce personne [Kromm, et al., 2012]. Il reste difficile de développer un outil de mesure générique en pédiatrie du fait de l'hétérogénéité de cette population et de la complexité d'utilisation des méthodes de révélation des préférences chez les enfants.

2.3.2.6. Patient-Reported Outcome

Les *Patient-Reported Outcome* - PRO sont des questionnaires utilisés dans le domaine de la santé. Ils permettent d'évaluer un concept d'intérêt en se basant sur des évaluations réalisées directement par les patients sur la base de leur perception. Ils sont composés d'items regroupés en dimensions qui définissent le concept d'intérêt (Figure 10). Les réponses des patients permettent d'attribuer des scores standardisés aux différentes dimensions et un score global au concept d'intérêt.

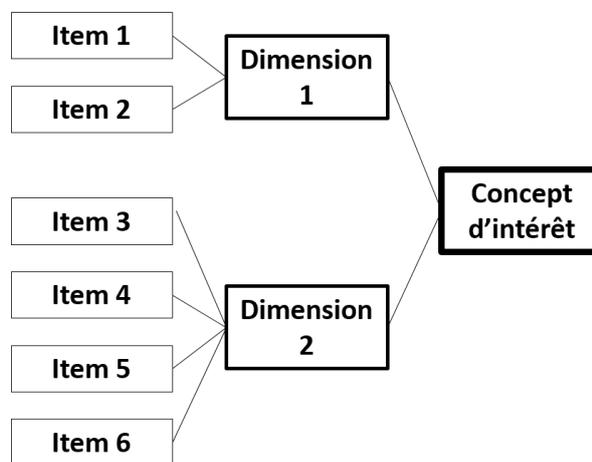


Figure 10 - Structure d'un PRO

L'autorité réglementaire américaine (FDA - *Food and Drug Administration*), a reconnu l'utilité de tels outils dans les essais cliniques et a publié des recommandations pour le développement et la validation de ces questionnaires, sous la forme d'un draft en 2006 [*Food & Drug Administration, 2006*] puis sous une forme définitive en 2009 [*Food & Drug Administration, 2009*]. La Figure 11 schématise le processus de conception d'un PRO et ses grandes étapes : définir le concept d'intérêt et élaborer une version préliminaire du questionnaire ; tester le questionnaire sur un petit échantillon de patients pour s'assurer de sa pertinence, de son exhaustivité et de sa compréhension par les patients ; tester le questionnaire à grande échelle pour évaluer ses propriétés psychométriques.

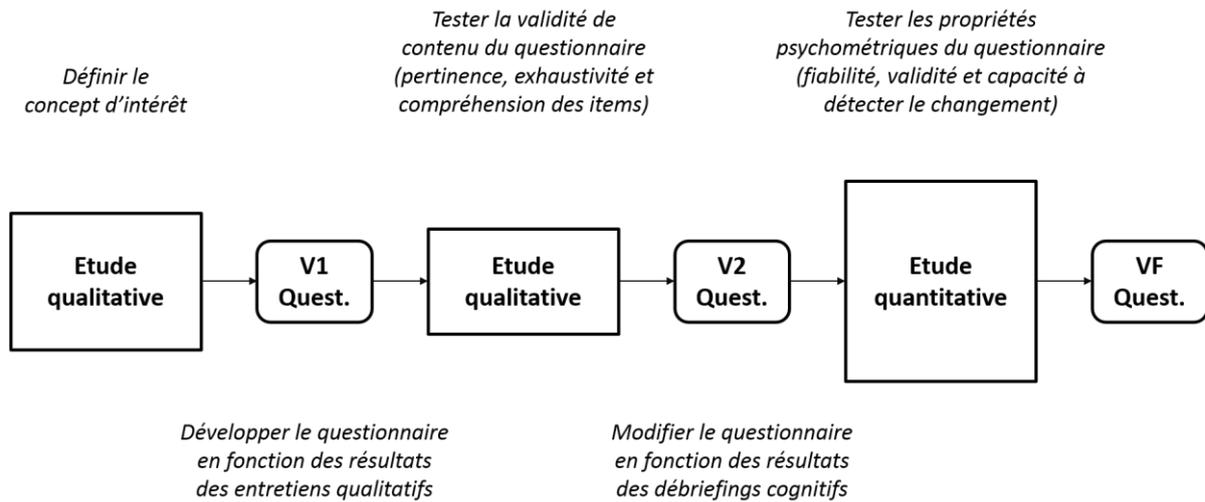


Figure 11 - Processus d'élaboration et de validation d'un PRO

La première phase du développement d'un PRO, consiste à définir le concept d'intérêt. Pour ce faire les éléments qui définissent le concept d'intérêt sont structurés dans une première version du "*conceptual framework*" (Figure 10). Il s'agit d'un diagramme qui explicite le concept mesuré par le PRO en présentant les relations entre les items, les dimensions (sous-concepts) et le concept mesuré. Cette représentation préliminaire sera amenée à évoluer et à se confirmer au fur et à mesure des étapes de développement du PRO en fonction des preuves empiriques apportées par les expérimentations. Cette représentation repose sur trois réalisations : une revue de littérature, un recueil de l'opinion des experts du concept d'intérêt et une étude qualitative menée auprès des patients, et éventuellement des personnes de leur entourage et des professionnels de santé. Les entretiens qualitatifs, en groupe ou individuels, menés dans le cadre de l'étude qualitative, permettent de recueillir les opinions des personnes d'intérêts. Ils doivent être réalisés auprès d'un échantillon représentatif de la population cible et être menés jusqu'à ce que la saturation des données, soit le fait que de nouvelles données n'ajoutent pas de nouvelles informations à ce qui est déjà compris, soit démontrée [Glaser, et al., 1967; Kerr, et al., 2010]. La rigueur de l'étude qualitative est une condition nécessaire au développement d'un PRO valide [Brod, et al., 2009; Lasch, et al., 2010; Patrick, et al., 2011]. A l'issue de cette phase une première version du questionnaire est développée. Les différents items et les dispositifs de réponses sont définis. Les caractéristiques du PRO envisagé (type de score, mode et fréquence d'administration...) sont également déterminées.

La seconde phase consiste à démontrer la validité de contenu du questionnaire, soit la preuve, fournie par des entretiens avec les patients, que les items, les dispositifs de réponses et les instructions du questionnaire sont appropriés et compréhensibles pour la population cible [Patrick, et al., 2011]. Les entretiens, qui doivent être réalisés auprès d'un échantillon représentatif de la population cible, peuvent amener à la modification du questionnaire. Il s'agit d'un processus itératif qui doit aboutir à un questionnaire sans ambiguïté pour les patients. Des recommandations particulières permettent de réaliser ces études qualitatives auprès des populations spécifiques que sont les enfants et les personnes âgées diminuées au niveau cognitif [De Leeuw, et al., 2004; Food & Drug Administration, 2009; DeMuro, et al., 2012].

La troisième phase vise à finaliser le questionnaire en évaluant ses propriétés psychométriques. Les propriétés psychométriques principales d'un PRO sont sa validité et sa fiabilité [Frost, et al., 2007]. Un PRO valide mesure bien ce qu'il est censé mesurer et un PRO fiable mesure ce qu'il est censé mesurer de manière stable et cohérente.

La validité du questionnaire regroupe la validité de contenu mise en évidence grâce aux études qualitatives des deux premières phases d'élaboration du questionnaire ainsi que la validité externe du questionnaire. Il s'agit de vérifier la validité d'hypothèses *a priori* relatives aux relations logiques qui devraient exister entre le score du PRO et d'autres mesures de concepts liés ou de scores produits dans des groupes de patients similaires. La validité convergente est la capacité d'un PRO à identifier tous les patients d'une catégorie d'intérêt et la validité discriminante est la capacité d'un PRO à n'identifier que les patients de la catégorie d'intérêt. La validité des groupes connus (*known groups validity*) est la capacité d'un PRO à distinguer des sous-groupes de patients *a priori* définis comme différents.

La fiabilité du questionnaire regroupe la stabilité dans le temps du score lorsqu'on ne peut s'attendre à aucun changement concernant le concept d'intérêt ainsi que la consistance interne des dimensions, soit le fait que les items qui forment les différentes dimensions évaluent bien le même sous-concept. Pour les questionnaires administrés par un évaluateur, il est nécessaire de démontrer la fiabilité inter évaluateur, soit l'absence d'un "effet évaluateur".

La sensibilité du PRO peut également être évaluée. Il s'agit de la capacité à détecter un changement, soit la capacité du PRO à mettre en évidence des différences, au cours du temps, pour des individus, ou des groupes d'individus, vis-à-vis du concept d'intérêt. Pour interpréter les différences de scores il faut être en mesure d'appréhender leur importance pour les patients. Pour cela, il faut déterminer la *Minimal Important Difference* – MID, qui est la plus petite différence de score importante du point de vue du patient [Hays, et al., 2005; Brozek, et al., 2006; Revicki, et al., 2006; Revicki, et al., 2008]. Par ailleurs, l'acceptabilité dans la pratique de l'outil, soit la commodité d'utilisation, est un élément important.

Un PRO ainsi développé et validé, permet d'évaluer un concept d'intérêt. Ces questionnaires permettent l'évaluation de concepts très variés tels que, la qualité de vie liée à la santé (*Health-Related Quality Of Life - HRQOL*), l'état de santé, l'observance thérapeutique ou encore la satisfaction au traitement [European Medicine Agency, 2005].

Le soulagement des symptômes, les effets indésirables, l'impact sur la qualité de vie, la facilité et la commodité d'utilisation du médicament, ainsi que la satisfaction générale du patient définissent les dimensions de la satisfaction des patients vis-à-vis des médicaments [Shikhar, et al., 2004]. Bien que l'acceptabilité puisse être définie comme un niveau minimum de satisfaction, cette définition va au-delà du concept d'acceptabilité et considère les facteurs fonctionnels des médicaments que sont l'efficacité (soulagement des symptômes, impact sur la qualité de vie) et la sécurité d'utilisation (effets indésirables). Cette définition intègre l'utilisabilité du médicament dans sa dimension ergonomique (portabilité et fonctionnement d'un dispositif, mode d'administration) mais également le programme de prise (fréquence et durée) et les restrictions associées à la prise (ex : alimentaire).

Les questionnaires *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* - TSQM[®] [Atkinson, et al., 2004; Atkinson, et al., 2005; Bharmal, et al., 2009] et *Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire* - SATMED-Q[®] [Ruiz, et al., 2008; Rejas, et al., 2011; Rejas, et al., 2013], sont deux PRO génériques validés qui permettent d'attribuer un score standardisé à la satisfaction de patients adultes, ayant des maladies chroniques, pour leur médicament, quel qu'il soit. En plus des trois dimensions communes que sont les effets indésirables (*Side effects*), l'efficacité du médicament (*Effectiveness*) et la commodité d'utilisation (*Convenience of use*), SATMED-Q[®] possède deux dimensions supplémentaires que TSQM[®] : impact des médicaments sur les activités de la vie quotidienne (*Impact on everyday activities*) et

satisfaction des patients aux soins médicaux (*Medical care*) [Delestras, et al., 2013]. Le PRO, *ACCEptance by the Patients of their Treatment questionnaire* - ACCEPT[®], a été développé spécifiquement pour mesurer l'acceptabilité des traitements à long terme chez les adultes [Marant. C, et al., 2008; Marant, et al., 2012; Arnould, et al., 2016]. Ce dernier évalue l'acceptabilité en fonction de plusieurs dimensions : le médicament (préparation, voie d'administration, forme pharmaceutique), la durée du traitement, les contraintes (penser à prendre, approvisionnement, transport, conservation, quantité de prise, fréquence de prise), les effets secondaires, l'efficacité, et l'opinion générale.

Des PRO, qui s'intéressent à la qualité de vie liée à la santé, ont été développés pour une utilisation en pédiatrie. AUQUEI[®] est un questionnaire imagé auto-administré qui permet, au moyen de deux versions, d'étudier la qualité de vie chez les enfants de 3 à 5 ans et de 6 à 11 ans [Manificat, et al., 1997; Manificat, et al., 2000]. *Pediatric Quality Of Life Inventory* - PedsQL[™] s'intéresse également à la qualité de vie en pédiatrie [Varni, et al., 1999; Varni, et al., 2001; Varni, et al., 2002; Varni, et al., 2003]. La composition du questionnaire est modulable en fonction de la maladie étudiée : asthme, cancer, diabète, épilepsie... Ce questionnaire, composé de plusieurs versions, peut être utilisé chez des enfants de 2 à 18 ans : versions auto-administrées pour les enfants de 5 à 7 ans, 8 à 12 ans et 13 à 18 ans, associées à des versions "proxy" pour les enfants de 2 à 4 ans, 5 à 7 ans, 8 à 12 ans et 13 à 18 ans. Un "proxy" est une mesure réalisée par un tiers qui doit juger du ressenti du patient. Nous prendrons comme dernier exemple, le questionnaire *Pediatric Restless Legs Syndrome Severity Scale* - P-RLS-SS[®] qui s'intéresse lui à un syndrome en particulier, le syndrome des jambes sans repos [Arbuckle, et al., 2010]. Ce questionnaire peut être utilisé chez les enfants à partir de 9 ans et avec précaution à partir de 6 ans, pour évaluer la sévérité du syndrome et l'impact sur la qualité de vie de l'enfant. Un questionnaire pour les parents, P-RLS-SS-PQ, a également été développé pour apporter des informations complémentaires basées sur des observations.

Le développement de PRO reste complexe en pédiatrie [Arbuckle, et al., 2013; Matza, et al., 2013]. Les questionnaires doivent être élaborés et validés spécifiquement pour les différentes sous populations pédiatriques [Food & Drug Administration, 2009]. Les données issues de questionnaires conceptuellement différents ne peuvent pas être mises en commun [Arbuckle, et al., 2013]. Par ailleurs, il est recommandé pour les patients qui ne peuvent fournir

des évaluations fiables et valides d'utiliser à la place ou en complément de PRO, des *Observer-Reported Outcome* - ObsRO [Food & Drug Administration, 2009; Matza, et al., 2013]. Ces questionnaires sont à destination des donneurs de soins et se basent sur leurs observations afin de fiabiliser les réponses. Dans ce cas ces mesures observées sont à privilégier par rapport aux "*Proxy-Reported Outcome*" [Food & Drug Administration, 2009]. Il est en effet plus fiable de reporter des comportements observables plutôt que de déduire, à partir de ces comportements, le ressenti du patient.

En pédiatrie, il n'est pas possible de fournir des classes d'âge prédéfinies pour tous les sujets d'étude. En effet, la segmentation des patients va dépendre de plusieurs facteurs, tels que, le concept étudié, les caractéristiques de la population d'intérêt, ou encore le format et le mode d'administration (auto-administration ou administré par une tierce personne) du questionnaire [Arbuckle, et al., 2013; Matza, et al., 2013]. Malgré tout l'*International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research* - ISPOR [Matza, et al., 2013] propose de regrouper la population pédiatrique en 4 classes d'âge : les enfants de moins de 5 ans, pour qui, il n'y a pas de preuve de la fiabilité et de la validité des auto-évaluations ; les enfants entre 5 et 7 ans, pour qui, des auto-évaluations de concepts très simples peuvent être utilisés bien que la fiabilité et la validité des auto-évaluations restent problématique ; les enfants entre 8 et 11 ans, pour qui, des auto-évaluations pourront être utilisées uniquement si des études qualitatives rigoureuses démontrent une compréhension satisfaisante du questionnaire ; les enfants de 12 à 18 ans pour qui il est préférable que les évaluations reposent sur des auto-évaluations, du fait de leur niveau spécifique de développement social et émotionnel.

2.3.2.7. Mesures observées

Certains patients, comme les enfants de moins de 5 ans et les personnes âgées avec des troubles cognitifs, ne peuvent fournir des évaluations fiables et valides. Dans ce cas il est possible, et recommandé, d'utiliser des mesures observées [Food & Drug Administration, 2009; Matza, et al., 2013]. Des chercheurs ont donc utilisé des observations afin d'évaluer l'acceptabilité des médicaments en pédiatrie. Ces observations peuvent être réalisées par les parents, les donneurs de soins ou des expérimentateurs.

La réussite de l'administration du médicament peut également être utilisée comme indicateur de l'acceptabilité [Babbitt, et al., 1991; Kraus, et al., 1999; Czyzewski, et al., 2000; Kraus, et al., 2001; Mekmullica, et al., 2003; Beck, et al., 2005; Carnaby-Mann, et al., 2005; Garvie, et al., 2007; Thomson, et al., 2009; Diamond, et al., 2010; Spomer, et al., 2012; Klingmann, et al., 2013; Kreeftmeijer-Vegter, et al., 2013; Van Riet-Nales, et al., 2013; Jacobsen, et al., 2015; Klingmann, et al., 2015; Kluk, et al., 2015; Schiele, et al., 2015; Van Riet-Nales, et al., 2015]. Ces études portent essentiellement sur la capacité des patients à avaler des formes orales solides. Chez les personnes âgées souffrant de troubles de la déglutition la réussite de l'administration de différentes formes galéniques a été étudié par endoscopie [Carnaby-Mann, et al., 2005; Schiele, et al., 2015]. L'objectif était de s'assurer une administration sans fausse route, qui correspond à une inhalation involontaire au cours de la déglutition. Pour certaines études menées chez les enfants, un patient réussi ou ne réussit pas à avaler un médicament. La réussite de l'administration peut ne pas être définie [Czyzewski, et al., 2000; Garvie, et al., 2007; Kreeftmeijer-Vegter, et al., 2013] ou être associée à la capacité à avaler le produit sans l'altérer [Mekmullica, et al., 2003], sans laisser de résidu dans la bouche [Babbitt, et al., 1991] ou dans un temps imparti [Beck, et al., 2005; Jacobsen, et al., 2015]. Dans d'autres études, la réussite de l'administration est classée en 3 niveaux [Van Riet-Nales, et al., 2013; Van Riet-Nales, et al., 2015] ou en 5 niveaux [Spomer, et al., 2012; Klingmann, et al., 2013; Klingmann, et al., 2015; Kluk, et al., 2015]. Par ailleurs, le volume administré d'une préparation liquide administrable par voie orale a pu être utilisé comme indicateur de la réussite de l'administration [Kraus, et al., 1999; Kraus, et al., 2001]. Pour évaluer la facilité d'ingestion, une étude utilise une échelle en 6 points, qui combine échelle verbale et expressions faciales reflétant la réaction du patient [Meltzer, et al., 2006].

L'observation de la réaction des enfants lors de l'administration de médicaments a également été utilisée pour évaluer leur acceptabilité ou leur palatabilité [Uhari, et al., 1986; Jahnsen, et al., 1987; Dagan, et al., 1994; El-Chaar, et al., 1996; Gooch, et al., 1997; Moniot-Ville, et al., 1998; Stafford, et al., 1998; Kraus, et al., 1999; Kraus, et al., 2001; Lucas-Bouwman, et al., 2001; Nasrin, et al., 2005; Herd, et al., 2006; Martinez, et al., 2006; Almenrader, et al., 2007; Sáez-Llorens, et al., 2009; Van de Vijver, et al., 2011; Wollner, et al., 2011; Verrotti, et al., 2012; Van Riet-Nales, et al., 2013; Van Riet-Nales, et al., 2015; Mulla, et al., 2016]. Cette réaction a été évaluée au moyen d'échelles visuelles analogiques [Lucas-Bouwman, et al., 2001; Herd, et al., 2006; Van Riet-Nales, et al., 2013], d'échelles d'expressions faciales [El-Chaar, et al., 1996; Martinez, et al., 2006; Sáez-Llorens, et al., 2009; Mulla, et al., 2016], d'échelles verbales [Uhari, et al., 1986; Jahnsen, et al., 1987; Dagan, et al., 1994; Gooch, et al., 1997; Moniot-Ville, et al., 1998; Kraus, et al., 1999; Kraus, et al., 2001; Almenrader, et al., 2007; Van de Vijver, et al., 2011; Verrotti, et al., 2012] ou d'échelles associant les deux échelles précédentes [Wollner, et al., 2011]. Kraus et al. [Kraus, et al., 1999; Kraus, et al., 2001] ont développé et utilisé, en plus d'une échelle verbale à 5 niveaux, l'échelle Medication Acceptance Scale (MAS) qui combine l'observation de 5 comportements : pleurs, expressions faciales, niveau d'agitation, réaction lors de la mise du médicament dans la bouche et réussite de l'administration. Les deux derniers comportements observables sont spécifiques du médicament tandis que les autres ont déjà été utilisés pour évaluer l'inconfort ou la douleur chez l'enfant [Broadman, et al., 1988; Ambuel, et al., 1992; Lawrence, et al., 1993]. Chaque comportement est associé à un score à 3 niveaux (0, 1 ou 2) et la somme crée un score entre 0 et 10. L'expression faciale est le comportement associé au plus de variabilité dans les réponses (2 - *Happy or positive face* ; 1 - *No facial distress* ; 0 - *Abnormal facial expressions, signs of distress*) [Kraus, et al., 1999]. La pertinence de l'étude de ce comportement pour évaluer l'acceptabilité de la nourriture chez les jeunes enfants n'est plus à démontrer [Forestell, et al., 2017].

Un autre indicateur utilisé est le temps nécessaire pour administrer le médicament [Uhari, et al., 1986; Kraus, et al., 1999; Kraus, et al., 2001]. Cet indicateur a également été utilisé chez des personnes âgées [Carnaby-Mann, et al., 2005].

Le temps d'ouverture du conditionnement a été utilisé chez les personnes âgées pour évaluer la capacité et la commodité de préparation des médicaments [Keram, et al., 1988]. Le

temps de préparation a également été utilisé en pédiatrie pour refléter la charge de cette tâche pour le préparateur [Skwierczynski, et al., 2008]. Cet indicateur permet de prendre en compte le donneur de soin dans l'évaluation de l'acceptabilité. L'évaluation de la commodité d'utilisation du conditionnement et de la complexité de la préparation de la dose à administrer a également été utilisé pour évaluer la charge de la préparation pour le donneur de soin ainsi que sa capacité à administrer le médicament dans les conditions autorisées lors de sa mise sur le marché du produit [Fajolle, et al., 2005; Skwierczynski, et al., 2008]. Pour ce faire, les manipulations nécessaires pour administrer le médicament, telles que ouvrir une gélule ou écraser un comprimé, ont été observées [Skwierczynski, et al., 2008; Van Riet-Nales, et al., 2015]. Ces altérations, souvent couplées à l'utilisation d'une boisson ou d'un aliment, sont utilisées pour résoudre des problèmes de palatabilité ou d'avalabilité des médicaments [Shah, et al., 2008; Akram, et al., 2012; Adams, et al., 2013; Martir, et al., 2016]. De telles modifications de la forme galénique des médicaments sont courantes en gériatrie du fait des troubles de la déglutition des patients [Kelly, et al., 2009]. Bien qu'elles permettent l'administration des médicaments, elle peuvent entraîner des erreurs de dosages et modifier la biodisponibilité, la pharmacocinétique ou encore la pharmacodynamie [Johnson, et al., 2003; Carrier, et al., 2004; Lippert, et al., 2005; Standing, et al., 2005; Simojoki, et al., 2010; Verrue, et al., 2011; van Riet-Nales, et al., 2014].

Dans le cadre d'étude sur l'acceptabilité, des informations objectives sur l'utilisation d'autres méthodes permettant l'administration ont été collectées : l'utilisation de boisson/aliment, l'utilisation d'un dispositif d'administration non fourni avec le médicament, l'utilisation d'une récompense ou encore de la contrainte [Kraus, et al., 1999; Kraus, et al., 2001; Bryson, 2014; Van Riet-Nales, et al., 2015].

Bien que plusieurs mesures observées aient pu être collectées au sein d'une même étude, l'analyse des données reste univariée, or un traitement multivarié reste nécessaire pour capter le caractère multidimensionnel de l'acceptabilité.

2.4. L'extraction de connaissances des données

Les parties précédentes de l'état de l'art ont mis en évidence la nécessité, pour évaluer l'acceptabilité et extraire des connaissances sur ce phénomène, d'analyser et traiter de grands ensembles de données multidimensionnelles. En effet, un traitement multivarié reste nécessaire pour évaluer l'acceptabilité dans ses multiples dimensions et, au regard des nombreuses caractéristiques produit et utilisateur, la collecte d'un large ensemble de données doit être envisagée. L'information collectée, qui réside dans un important volume de données, doit alors être valorisée sous forme de connaissances pour permettre aux concepteurs de développer des produits mieux acceptés par les utilisateurs. Dans cette dernière partie de l'état de l'art nous nous intéressons donc aux outils d'extraction de connaissances des données.

2.4.1. Le Knowledge Discovery in Databases (KDD)

Le *Knowledge Discovery in Databases* (KDD) correspond au processus qui vise à identifier des schémas valides, nouveaux, utiles et compréhensibles dans de larges jeux de données. Le *Data Mining* (DM), qui est la mise en application d'algorithmes d'exploration permettant la découverte de schémas dans les données, est au cœur du processus de KDD [Piateski, et al., 1991; Fayyad, et al., 1996; Klösgen, et al., 1996; Maimon, et al., 2010].

Le KDD est un processus itératif qui peut être divisé en 9 principales étapes [Fayyad, 1996; Fayyad, et al., 1996; Maimon, et al., 2010] :

1. Compréhension du domaine d'application et identification des objectifs pour les utilisateurs finaux.
2. Création du jeu de données pour l'analyse.
3. Pré-traitement des données (traitement des données manquantes, suppression du bruit ou des valeurs aberrantes...).
4. Transformation des données (réduction du nombre de dimensions, discrétisation ou normalisation de variables ...).

5. Identification de la méthode de DM en fonction des objectifs définis lors de l'étape 1 (description ou prédiction).
6. Sélection de l'algorithme de DM (réseaux de neurones, arbre de décision...).
7. Mise en application de l'algorithme de DM.
8. Interprétation des résultats et mise en place d'une itération si les performances, l'intelligibilité ou l'utilité du modèle vis-à-vis de la problématique initiale ne sont pas satisfaisantes.
9. Consolidation et utilisation des connaissances extraites.

A partir de ce processus, et de quatre autres processus de KDD allant de cinq à huit étapes [Anand, et al., 1998; Cabena, et al., 1998; Cios, et al., 2000; Shearer, 2000], un processus générique en six phases a été proposé [Kurgan, et al., 2006] : La compréhension du domaine d'application ; La compréhension des données ; La préparation des données et l'identification des techniques de DM (regroupe les étapes 3, 4, 5 et 6 du processus précédent) ; L'application des techniques de DM ; L'évaluation du modèle ; La consolidation et le déploiement des connaissances.

2.4.2. Les méthodes et outils de KDD

Les méthodes et les outils de KDD, qui permettent l'exploration de données et la découverte de schémas en leur sein, peuvent être classés en deux groupes : les techniques prédictives et les techniques descriptives [Maimon, et al., 2010].

2.4.2.1. Techniques prédictives

Les techniques prédictives cherchent à identifier un modèle qui permettra de prédire une réponse, une variable Y indépendante ou à expliquer, en fonction de prédicteurs, des variables X dépendantes ou explicatives. On parle d'apprentissage supervisé. L'objectif de l'apprentissage est de prédire le comportement futur d'un système observé [Maimon, et al., 2010].

Il existe deux types de modèles supervisés : les modèles de classification et les modèles de régression. Les premiers modèles vont prédire l'appartenance d'un individu à une classe en fonction des valeurs des autres variables tandis que les seconds vont prédire la valeur de la

variable à expliquer en fonction de celles des variables explicatives. Il existe de nombreux modèles de classification comme les machines à vecteurs de support (*Support Vector Machine - SVM*), les réseaux bayésien ou encore les arbres de décision [Maimon, et al., 2010; Rokach, et al., 2014]. Le choix du modèle va notamment dépendre, d'une part, de la nature des variables explicatives et à expliquer. D'autre part, d'un compromis, en fonction des objectifs pour les utilisateurs finaux, entre la précision, qui sera meilleure avec les réseaux de neurones, et l'intelligibilité du modèle qui sera meilleure avec les arbres de décision.

Dans le domaine de la santé, la mise en place de processus KDD et l'utilisation de techniques prédictives, ont pu être utilisées pour identifier les facteurs et définir des modèles prédictifs de la survie des patients [Khan, et al., 2008] ou du diagnostic de maladies [Jensen, et al., 2001; Chang, et al., 2009; Das, et al., 2009].

L'objectif de ces modèles est de pouvoir prédire, en se basant sur l'observation de nombreux individus, une variable pour un individu en particulier. Sur ce principe, bien que la taille du jeu de données reste limitée, les facteurs prédictifs de l'adhérence des patients atteints de sclérose en plaques ont été étudiés [Phillips, et al., 2014]. Un PRO validé (*Morisky Medication Adherence Scale - MMAS-4*) a été utilisé pour mesurer l'adhérence thérapeutique et un modèle de régression logistique a été appliqué pour analyser le pouvoir prédictif de 149 variables explicatives. Des outils, tels que FICO[®] Medication Adherence Score, Optum[®] Drug Adherence Index[™] ou encore Medication Adherence Prediction Tool (MedAPT) [Bryson, 2014], proposent, en se basant sur des caractéristiques du traitement et du patient, de générer un score prédictif d'adhérence.

Bien que l'intérêt des modèles supervisés dans le domaine de la santé soit certain, ils ne peuvent être utilisés pour prédire l'acceptabilité car, à la vue de l'état de l'art, aucun outil actuel ne permet une évaluation valide de ce concept multidimensionnel.

2.4.2.2. Techniques descriptives

Les techniques descriptives regroupent les méthodes d'exploration des données non-supervisées. Ces méthodes sont dites non-supervisées car il n'y a pas de variable à expliquer définie *a priori*. Elles ne cherchent donc pas à prédire une réponse en fonction de prédicteurs, mais elles cherchent à comprendre le comportement du système observé et à le représenter

sous une forme intelligible. Ces techniques descriptives ont déjà été utilisée dans le domaine de la santé [Shalvi, 2001].

On peut distinguer trois grandes familles de modèles descriptifs : les modèles à base de règles logiques, les modèles combinatoires et les modèles géométriques [Tufféry, 2010]. On retrouve parmi les modèles géométriques les méthodes d'analyse factorielle, qui visent à projeter le nuage de points dans un espace à faible dimensions afin de visualiser les liaisons entre les variables en minimisant la perte d'information, et les méthodes d'analyse typologique (*clustering*), qui cherchent à trouver dans l'espace de travail des groupes homogènes d'individus ou de variables. Ces méthodes de statistique exploratoire (*Exploratory Data Analysis - EDA*) permettent de synthétiser, résumer et structurer l'information contenue dans un jeu de données multivarié [Saporta, 2006; Husson, et al., 2010]. Ces méthodes descriptives sont donc des outils très intéressants pour appréhender l'acceptabilité des médicaments.

2.5. Synthèse de l'état de l'art

L'univers du médicament, qui apparaît comme étant vaste et complexe, est composé de nombreux produits aux caractéristiques diverses et variées. Comme tout produit, un médicament est conçu pour satisfaire un besoin, mais la particularité du médicament est que sa fonction principale est de traiter une maladie. L'action pharmacologique intrinsèque de ces produits, fait donc des médicaments des produits industriels particuliers dont l'utilisation chez l'Homme est strictement encadrée. Tout d'abord, la commercialisation d'un médicament est conditionnée à l'obtention d'une AMM délivrée par une autorité réglementaire après évaluation de la balance entre les effets bénéfiques du produit et les risques liés à son utilisation. Suite à l'AMM, le prix et le taux de remboursement du médicament, qui détermine son utilisation future, sont définis en fonction du service médical rendu. A l'issue de ces étapes réglementaires qui durent tout de même entre 1 et 3 ans, le médicament pourra être prescrit aux patients par les médecins et dispensé par les pharmaciens, et ce dans le cadre d'utilisation fixé par l'AMM et en fonction des recommandations des organismes payeurs, telle que privilégier certains médicaments, comme les génériques, en raison de leur coût. Entre l'industriel et le consommateur, il y a donc différents acteurs de santé qui vont œuvrer à mettre à disposition des patients des produits sûrs et efficaces tout en considérant le coût et le bénéfice pour la société.

Les populations pédiatriques et gériatriques nécessitent une attention particulière du fait des spécificités métaboliques, physiques, psychologiques et sociologiques des patients qui les composent. Ces spécificités peuvent avoir un impact négatif sur l'absorption et l'élimination du principe actif d'un médicament, sur la capacité des utilisateurs à prendre un médicament ou suivre la prescription du médecin, et donc *in fine* sur la sécurité et l'efficacité du produit.

Du fait, du manque de médicaments avec une formulation et un dosage adaptés à ces patients, le mésusage des médicaments et les prescriptions hors AMM sont des problèmes majeurs dans ces populations. Ce contexte est propice à l'innovation et à la conception de produits adaptés aux patients. En effet, la conception de formes pharmaceutiques permettant une facilité d'administration, une flexibilité de dosage et le masquage du goût du principe actif s'avère être de premier ordre pour assurer la réussite d'un médicament en pédiatrie et gériatrie. Récemment de nouvelles formes pharmaceutiques telles que les mini comprimés

[*Stoltenberg, et al., 2011; Biyyala, et al., 2016*] ou les films à dissolution rapide [*Reiner, et al., 2010; Siddiqui, et al., 2011*] ont été développées dans cette optique [*Boateng, 2017*].

Pour qu'un médicament soit adapté aux patients cibles, l'ensemble de ses caractéristiques doit permettre une utilisation conforme à celle prévue. L'acceptabilité du produit, qui peut être définie comme la capacité globale et la bonne volonté du patient à utiliser et de son donneur de soins à administrer le médicament tel que prévu, est une condition nécessaire.

Les informations disponibles sur l'acceptabilité des différentes formes galéniques en fonction des patients sont encore limitées et il y a un manque de méthode de référence permettant l'évaluation de l'acceptabilité. Par ailleurs, la prise en compte des utilisateurs dans le processus de conception des médicaments reste complexe et limitée par une utilisation chez l'Homme très strictement encadrée et par des directives règlementaires centrées sur l'efficacité et la sécurité des produits.

Cet état de l'art met en évidence l'intérêt de la communauté scientifique pour l'étude de l'acceptabilité des médicaments, notamment en pédiatrie. De nombreuses méthodes peuvent être utilisées pour évaluer l'acceptabilité des médicaments : les tests d'utilisabilité permettent d'évaluer objectivement la commodité d'utilisation des produits ; les épreuves d'évaluation sensorielle permettent de déterminer les propriétés organoleptiques des produits, d'évaluer leur appréciation par les consommateurs et de lier appréciation du consommateur et caractéristiques sensorielles des produits ; les méthodes instrumentales et les modèles animaux, qui permettent l'étude de certains attributs concrets du produit, peuvent être des alternatives aux études sensorielles chez l'humain ; l'évaluation émotionnelle permet d'appréhender l'appréciation d'un produit d'une manière plus fine que le niveau d'appréciation recueilli lors d'une épreuve d'évaluation hédonique ; l'analyse conjointe permet de révéler les préférences des utilisateurs pour des produits en fonction d'un ensemble d'attributs prédéfinis ; les PRO permettent d'évaluer un concept d'intérêt, défini par un ensemble de dimensions, en appréhendant le ressenti des patients ; les mesures observées fournissent des données pertinentes lorsque des auto-évaluations fiables et valides ne peuvent être collectées. Malgré cette multitude de méthodes, peu d'outils validés ont été utilisés lors du développement de produits afin d'évaluer leur acceptabilité [*Squires, et al., 2013; Drumond, et al., 2017*].

Les différents critères d'évaluation associés à ces méthodes soulignent le caractère multidimensionnel de l'acceptabilité. Ce concept couvre, en effet, la préparation et l'administration du médicament et s'intéresse à la capacité, des patients et des donneurs de soins, à réaliser ces tâches conformément à ce qui est autorisé ainsi qu'à la satisfaction associée. De ce fait, l'acceptabilité ne peut être évaluée au moyen d'une mesure unique et ces différentes dimensions doivent être appréhendées.

Les tests d'utilisabilité, qui permettent d'évaluer la commodité d'utilisation des produits, ne permettent pas d'appréhender les autres dimensions de l'acceptabilité comme le caractère hédonique liées aux caractéristiques organoleptiques des produits. Il s'agit du cas opposé pour l'évaluation sensorielle, les modèles animaux et les mesures instrumentales. Les PROs permettent eux, pour définir un concept d'intérêt, d'appréhender les différentes dimensions qui le définissent. Les réponses des patients permettent d'attribuer des scores standardisés aux différentes dimensions. Ces scores sont conventionnellement sommés pour définir un score global, cependant cela ne permet pas d'appréhender les relations entre les dimensions. En effet, des scores globaux identiques peuvent correspondre à des scores de dimensions, et donc des profils de réponses, très différents. L'analyste est alors réduit à analyser indépendamment les scores des différentes dimensions. Pour définir un score unique plus pertinent il est possible de calculer un index d'utilité associé aux différents profils en utilisant les méthodes de révélation des préférences. Chaque dimension du PRO devient alors un argument de la fonction d'utilité. Cette démarche est principalement utilisée dans l'étude de la qualité de vie des patients. Le questionnaire EQ-5D est un PRO qui permet de décrire l'état de santé des patients selon cinq dimensions (Mobilité, Autonomie de la personne, Activités courantes, Douleurs / Gêne et Anxiété / Dépression), chacune décrite par trois niveaux (Aucun problème, Des problèmes et Des problèmes extrêmes) [Essink-Bot, et al., 1993]. Les 243 états de santé décrits par ce questionnaire ont été associés à des niveaux d'utilité, estimés en population générale, qui tiennent compte des préférences de la collectivité vis-à-vis des différents états de santé [Chevalier, 2010]. Ce procédé est séduisant, cependant le développement de PRO et l'utilisation des méthodes de révélation des préférences restent complexe en pédiatrie [Kromm, et al., 2012; Arbuckle, et al., 2013; Matza, et al., 2013].

Pour les jeunes enfants et certaines personnes âgées qui ne peuvent fournir des évaluations fiables et valides, il est recommandé d'utiliser des mesures observées [Food &

Drug Administration, 2009]. La réussite de l'administration du médicament, la réaction du patient lors de l'administration, le temps nécessaire pour préparer et administrer le médicament et l'utilisation de méthodes permettant l'administration ont déjà été observés pour évaluer l'acceptabilité des médicaments. Ces mesures ont été largement utilisées notamment en pédiatrie, cependant, bien que plusieurs mesures soient utilisées dans certaines études, leur analyse reste univariée or un traitement multivarié est nécessaire pour capter le caractère multidimensionnel de l'acceptabilité.

Ces mesures semblent donc appropriées pour fournir des évaluations pertinentes et ce indépendamment de l'âge des patients. Cet aspect est primordial puisqu'un outil reconnu doit d'une part permettre de mesurer l'acceptabilité d'un produit en fonction d'autres références [*Drumond, et al., 2017*] et d'autre part avoir été validé sur un large panel de patients et de produits aux caractéristiques diverses [*Thompson, et al., 2013*].

Ainsi l'étude de l'acceptabilité nécessite l'analyse multivariée d'un large jeu de données. L'analyse multivariée permet d'appréhender les multiples dimensions de l'acceptabilité et le large jeu de données la diversité des caractéristiques produits et utilisateurs. Les techniques descriptives de KDD, qui permettent de synthétiser, résumer et structurer l'information contenue dans un jeu de données multivarié, présentent donc un intérêt certain pour l'étude de l'acceptabilité.



3. Problématique et hypothèses

A partir du positionnement et des enjeux de la recherche présentés dans le chapitre 1, et au regard des besoins identifiés et des travaux cités au sein du chapitre 2, nous énoncerons dans ce chapitre notre problématique de recherche, et nous formulerons nos hypothèses de travail.

Les travaux de thèse étant réalisés dans le domaine du médicament, nous formaliserons dans ce chapitre une démarche générale applicable à d'autres domaines.

Chapitre 3

3.1. Enoncé de la problématique.....	69
3.2. Formulation des hypothèses	70
3.3. Méthodologie	71

3.1. Enoncé de la problématique

L'acceptabilité d'un médicament joue un rôle crucial dans l'observance, notamment chez les patients les plus vulnérables des populations pédiatriques et gériatriques. Pour que le médicament soit accepté, l'ensemble de ses caractéristiques doit permettre une utilisation conforme à celle prévue et autorisée. Le concepteur doit donc prendre en considération les spécificités des utilisateurs lors de la conception d'un nouveau produit pour assurer son adéquation avec leurs besoins et leurs attentes. Entre l'industriel et le patient de nombreux acteurs de santé vont entrer en jeu pour mettre à disposition des patients des produits sûrs et efficaces tout en considérant le coût et le bénéfice pour la société: les autorités réglementaires qui autorisent la mise sur le marché des produits, les organismes payeurs qui émettent des recommandations de prescription et de délivrance, et enfin les médecins et les pharmaciens qui prescrivent et délivrent les médicaments aux patients. La mise à disposition du patient d'un produit adapté dépend donc de l'ensemble de ces acteurs de santé.

La prise en compte de l'acceptabilité de médicaments reste complexe du fait de la nature multidimensionnel du concept d'intérêt, de la spécificité de la collecte de données chez les personnes vulnérables ou encore du contexte réglementaire qui limite les tests chez l'homme.

Actuellement, diverses méthodes sont utilisées pour évaluer l'acceptabilité des médicaments. Les études réalisées s'intéressent à des sous-ensembles de médicaments ou de patients et utilisent des critères de jugement différents pour évaluer des sous-dimensions de l'acceptabilité. Certains chercheurs se sont intéressés à la complexité des manipulations à réaliser avant l'administration d'un médicament, d'autres aux caractéristiques sensorielles des produits comme leur palatabilité, ou encore d'autres ont évalué la capacité des patients à avaler des médicaments. L'absence de standardisation rend difficile la comparaison des résultats de ces études et donc l'amélioration de la compréhension du phénomène d'intérêt.

De ce fait, il apparaît nécessaire de développer un outil qui permette d'évaluer l'acceptabilité des médicaments dans ses multiples dimensions. Appréhender ce concept, qui ne peut se quantifier en lui-même, requiert par ailleurs de considérer la diversité des utilisateurs et des nombreuses références qui constituent l'espace produit.

Pour améliorer la prise en compte des utilisateurs par les acteurs de santé, l'outil développé devra fournir aux industriels et aux professionnels de santé des connaissances qui faciliteront l'identification des caractéristiques produits les plus adaptés aux différentes sous-populations d'utilisateurs.

Cela nous amène à exprimer notre problématique de recherche de la manière suivante : Comment développer un outil permettant d'évaluer de manière standardisée l'acceptabilité des médicaments dans une population vulnérable, et d'extraire des connaissances utilisables par l'ensemble des acteurs de santé?

Pour répondre à cette problématique, nous avons formulé deux hypothèses à partir des constats mis en évidence par l'état de l'art.

3.2. Formulation des hypothèses

Selon l'état de l'art, l'acceptabilité d'un produit est un concept multidimensionnel qui ne peut s'appréhender au moyen d'une mesure unique et qui est dépendant des caractéristiques des médicaments et des patients qui sont extrêmement diverses. Il semble donc pertinent de combiner plusieurs mesures pour appréhender le concept d'intérêt dans ses multiples dimensions. De plus, il semble adéquat de définir un référentiel permettant d'évaluer l'acceptabilité au sein d'un système normatif.

Pour obtenir des données pertinentes sur les différentes dimensions de l'acceptabilité, notamment chez les patients les plus vulnérables, il est possible d'utiliser, au regard de l'état de l'art, des mesures observées. Les méthodes de statistique exploratoire permettront de structurer et synthétiser sous une forme intelligible l'information contenue dans un jeu de données qui sera nécessairement vaste et multivarié. Multivarié, du fait des différentes mesures nécessaires pour appréhender le concept d'intérêt. Vaste, du fait des multiples évaluations nécessaires pour étudier les médicaments et les utilisateurs dans leur diversité.

Ainsi, selon la première hypothèse (H1), il est possible de développer, pour les populations les plus vulnérables, un référentiel d'acceptabilité validé, en combinant de nombreuses mesures observées qui reflètent les comportements d'utilisateurs divers lors de la prise de médicaments variés.

Un tel référentiel devra permettre d'évaluer de manière standardisée l'acceptabilité en positionnant, au sein de ce système de référence, un objet par rapport à un ensemble d'autres objets. Les objets d'étude pourront être, d'une part, des médicaments, d'autre part, des caractéristiques "médicament" et "utilisateur" susceptibles d'influencer l'acceptabilité. L'acceptabilité des médicaments pourra alors être évaluée de manière standardisée et des connaissances sur ce phénomène pourront être extraites des données.

Ainsi, selon la deuxième hypothèse (H2), Il est possible d'utiliser le référentiel d'acceptabilité pour définir les caractéristiques du produit qui offriront le meilleur profil d'acceptabilité selon les caractéristiques de la population ciblée.

3.3. Méthodologie

La Figure 12 présente la méthodologie qui a été définie et suivie pour répondre à notre problématique et tester la véracité de nos hypothèses.

La première étape de la méthodologie consiste à identifier les données d'intérêt. D'une part les mesures qui permettront d'appréhender de manière pertinente les différentes dimensions du concept d'intérêt, et d'autre part les caractéristiques "produit" et "utilisateur" qui permettront de l'expliquer. Cette étape aboutit à la création d'un questionnaire qui permet le recueil des données d'intérêt.

La seconde étape vise à collecter les données d'intérêt. Pour ce faire, de nombreuses utilisations de produits divers par des utilisateurs variés devront être observées.

La troisième étape de la méthodologie consiste à développer le référentiel à partir des nombreuses évaluations collectées lors de l'étape précédente. L'utilisation de méthodes de statistique multidimensionnelle permettra de structurer l'information principale contenue dans les données et ainsi de définir un espace de référence au sein duquel les différents produits pourront être positionnés et caractérisés par des profils standardisés.

La validité et la fiabilité de la mesure devront être démontrées, au cours de la quatrième étape, pour s'assurer que l'outil mesure bien ce qu'il est censé mesurer, de manière fiable et cohérente. Si la validité de la mesure n'est pas satisfaisante il sera nécessaire de redéfinir les mesures permettant d'appréhender les différentes dimensions du concept d'intérêt. Une

fiabilité insuffisante entrainera également une boucle de rétroaction et la collecte de données supplémentaires.

Enfin, la dernière étape de la méthodologie consiste à utiliser le référentiel validé pour extraire des connaissances sur le concept d'intérêt. L'influence des caractéristiques "produit" et "utilisateur" sur la mesure sera évaluée, afin de définir les caractéristiques "produit" offrant, au regard des caractéristiques "utilisateur", le meilleur profil vis-à-vis du concept d'intérêt. Cette étape peut également nécessiter la collecte de données supplémentaires pour tirer des conclusions robustes à partir de tendances observées, ou encore la collecte de nouvelles données explicatives pour répondre à des problématiques spécifiques. Les connaissances et les spécifications ainsi extraites pourront être utilisées par les différents acteurs de santé pour mettre à disposition des utilisateurs les produits les plus adaptés.

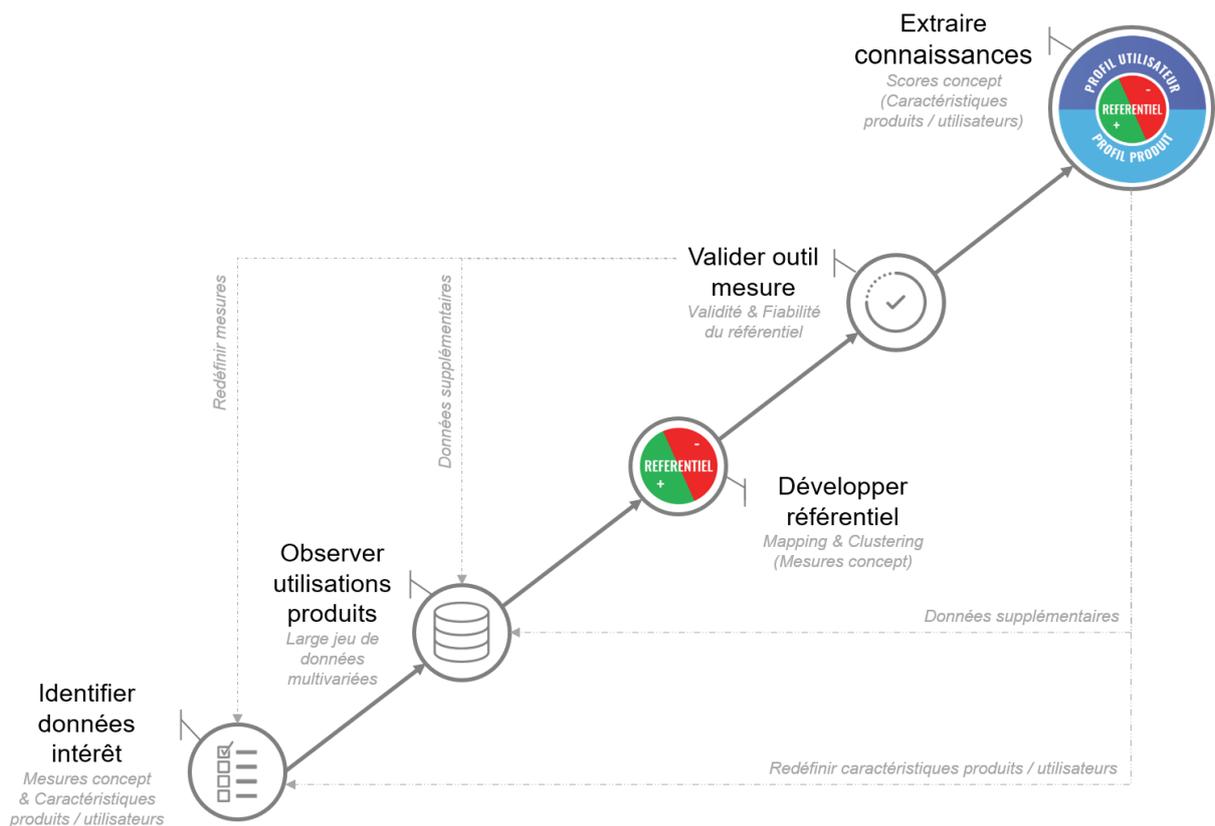


Figure 12 - Méthodologie pour développer un référentiel permettant d'évaluer un concept multidimensionnel et de définir les caractéristiques "produit" offrant, au regard des caractéristiques "utilisateur", le meilleur profil vis-à-vis du concept d'intérêt.

Les hypothèses 1 et 2 correspondent aux deux principales étapes de la méthodologie proposée. L'hypothèse 1 porte sur la phase de développement et de validation de l'outil, tandis que l'hypothèse 2 porte sur l'extraction de connaissances.

Dans ce document, nous nous attacherons à démontrer la véracité de ces hypothèses et donc de la méthodologie. Pour ce faire deux expérimentations ont été mises en place. La Figure 13 présente le positionnement relatif des deux hypothèses et des deux expérimentations. La méthodologie est tout d'abord appliquée en pédiatrie, lors de l'expérimentation 1, puis chez les personnes âgées lors de l'expérimentation 2 afin de valider son caractère transposable. Bien que ces travaux de thèse portent sur l'acceptabilité des médicaments, ils visent à valider cette méthodologie générique qui doit pouvoir s'appliquer à d'autres concepts multidimensionnels déterminés par les caractéristiques produits et utilisateurs.

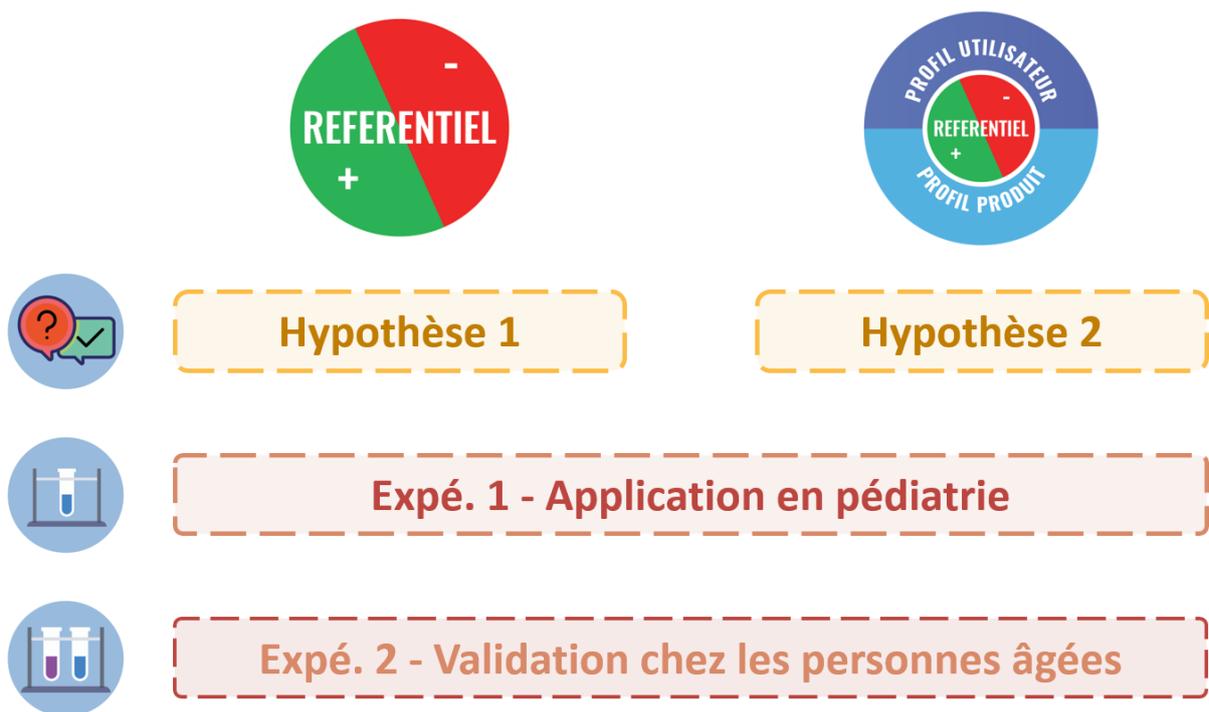
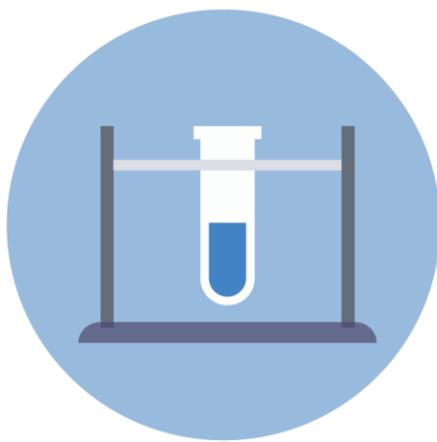


Figure 13 - Positionnement relatif des hypothèses et des expérimentations



4. Première expérimentation

Les expérimentations permettent de soumettre nos hypothèses au contrôle de l'expérience.

L'objectif de cette première expérimentation est d'utiliser la méthodologie proposée pour développer un référentiel d'acceptabilité en pédiatrie, puis utiliser cet outil pour extraire des connaissances.

Chapitre 4

4.1. Identifier les données d'intérêt	78
4.1.1. Mesurer le concept d'intérêt.....	78
4.1.2. Expliquer le concept d'intérêt	81
4.2. Observer des utilisations de produits	86
4.2.1. Collecte de données	86
4.2.1.1. Centres de recrutement.....	86
4.2.1.2. Participation des sujets	90
4.2.1.3. Stockage des données.....	92
4.2.1.4. Avis réglementaires.....	93
4.2.2. Données collectées.....	93
4.3. Développer le référentiel	97
4.3.1. Mesures observées.....	97
4.3.2. Analyse multidimensionnelle	100
4.3.2.1. Mapping	101
4.3.2.2. Clustering	102
4.3.2.3. Scoring.....	104
4.3.3. Référentiel d'acceptabilité	105
4.3.3.1. Mapping	105
4.3.3.2. Clustering	113
4.3.3.3. Scoring.....	122
4.3.4. Bilan développement du référentiel	128

4.4. Valider l'outil de mesure	130
4.4.1. Validité.....	130
4.4.1.1. Corrélation mesures objectives et subjectives	130
4.4.1.1.1. Objectif.....	130
4.4.1.1.2. Protocole.....	130
4.4.1.1.3. Résultats et conclusion	131
4.4.1.2. Etude qualitative	131
4.4.1.2.1. Objectifs	131
4.4.1.2.2. Protocole.....	132
4.4.1.2.3. Résultats et conclusion	133
4.4.2. Fiabilité	141
4.4.2.1. Fiabilité inter observateurs	141
4.4.2.1.1. Objectif.....	141
4.4.2.1.2. Protocole.....	141
4.4.2.1.3. Résultats et conclusion	144
4.4.2.2. Fiabilité statistique du référentiel.....	148
4.4.2.2.1. Significativité du référentiel.....	148
4.4.2.2.1.1. Objectif.....	148
4.4.2.2.1.2. Protocole	148
4.4.2.2.1.3. Résultats et conclusion	148
4.4.2.2.2. Précision du référentiel.....	150
4.4.2.2.2.1. Objectif.....	150
4.4.2.2.2.2. Protocole.....	150
4.4.2.2.2.3. Résultats et conclusion	153
4.4.2.2.3. Consistance du référentiel.....	155
4.4.2.2.3.1. Objectif.....	155
4.4.2.2.3.2. Protocole.....	155
4.4.2.2.3.3. Résultats et conclusion	156
4.4.3. Bilan étape de validation	158
4.5. Extraire des connaissances	159
4.6. Conclusion de la première expérimentation.....	162

4.1. Identifier les données d'intérêt

La première étape de cette expérimentation consiste à identifier les données permettant de mesurer et d'expliquer le concept d'intérêt. L'objectif est de créer un questionnaire en ligne qui permettra la collecte de ces données au cours de la seconde étape de la méthodologie.

4.1.1. Mesurer le concept d'intérêt

Selon l'autorité réglementaire nord-américaine (FDA) et la société savante de référence dans la collecte de données patients en santé (ISPOR), la validité et la fiabilité des auto-évaluations chez les plus jeunes enfants restent discutables. Afin de standardiser la collecte de données des nourrissons aux adolescents nous avons donc utilisé des mesures observées. L'état de l'art a mis en évidence plusieurs comportements ou événements, observables tout au long de la préparation et de l'administration du médicament, qui nous renseignent sur l'acceptabilité du produit. Ces mesures ont donc été réunies au sein d'un questionnaire en ligne pour nous permettre d'appréhender l'acceptabilité dans ses multiples dimensions.

Les observations de la réaction du patient, du résultat de la prise ou encore du temps nécessaire pour préparer et administrer la dose de médicament prescrite ont été utilisées (Figure 14). Par ailleurs l'utilisation de méthodes permettant/facilitant la prise du médicament a également été utilisée pour appréhender l'acceptabilité (Figure 15).

Les différentes combinaisons de réponses reflètent les différents comportements utilisateur. Il existe un nombre fini de combinaisons et toutes ne correspondent pas à un comportement existant. Le référentiel d'acceptabilité sera défini à partir des différentes combinaisons existantes.

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de moins de 18 ans

Identifiant : DEMO194239 [Formulaire adiant - Connexion 1]

Les observations

• Quelle a été la **réaction** du patient lors de la prise ?

• Quel a été le **résultat de la prise** de médicament ?

Toute la dose prescrite a été prise
 Une partie de la dose prescrite a été prise
 La dose prescrite n'a pas été prise

• Quel a été le **temps de préparation** de la dose de médicament prescrite - à partir de l'ouverture de la boîte (à 10 secondes près) ?

Minute(s) + Seconde(s)

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

• Quel a été le **temps d'administration** de la dose de médicament prescrite - à partir du moment où elle est prête à l'emploi (à 10 secondes près) ?

Minute(s) + Seconde(s)

Attention : vous n'avez pas répondu à toutes les questions mais vous pouvez néanmoins passer à la page suivante.

[← Page précédente](#) [Page suivante →](#)

[Fermer la session](#)

Figure 14 - Observations (Page 1)

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de moins de 18 ans

Identifiant : DEMO194239 [Formulaire adiant - Connexion 1]

Les observations

• Quelles **méthodes** ont été **utilisées pour permettre la prise** du médicament (cochez aucune, une ou plusieurs cases) ?

La **dose prescrite** de médicament a dû être...

... prise en plusieurs parties (ex : plusieurs cuillères, plusieurs morceaux avalés successivement)
 ... modifiée avant administration (ex : dose prescrite de comprimé fractionnée ou réduite en poudre, gélule ouverte)
 ... mélangée dans une boisson ou un aliment (ex : une cuillère de compote, un pot de yaourt, un verre de jus de pomme)

... administrée en utilisant un dispositif non fourni avec le médicament (ex : seringue d'administration orale d'un autre médicament, biberon)
 ... administrée par une autre voie que celle prévue par la notice (ex : administration orale d'une solution injectable)

Le **patient** a du...

... prendre une boisson ou un aliment pour masquer le goût ou avaler plus facilement (ex : manger un biscuit après la prise, boire un verre de lait avant la prise)
 ... se voir promettre une récompense
 ... être obligé voir forcé

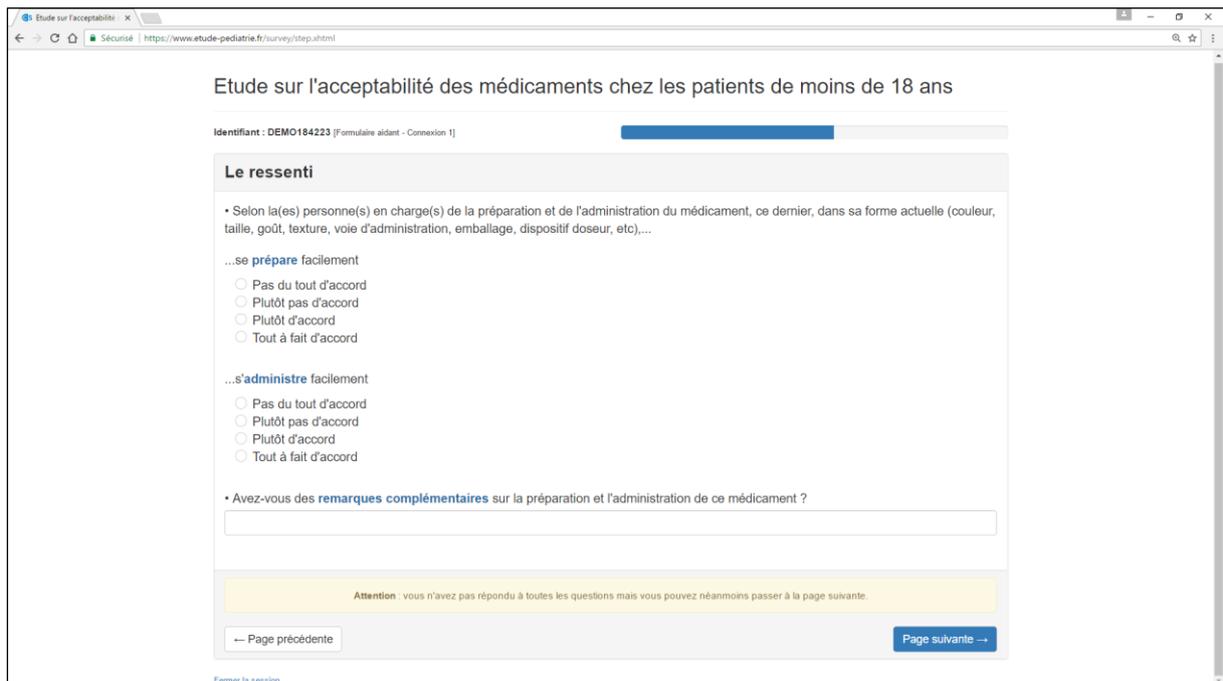
Autre

[← Page précédente](#) [Page suivante →](#)

[Fermer la session](#)

Figure 15 - Observations (Page 2)

Par ailleurs, le ressenti de la(es) personne(s) en charge(s) de la préparation et de l'administration du médicament, concernant sa facilité de préparation et d'administration, sera également recueilli en utilisant une échelle de Lickert (Figure 16). Ces informations subjectives, qui permettent d'étudier la corrélation entre mesures subjectives et objectives, seront utilisées lors de l'étape de validation de la mesure.



Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de moins de 18 ans

Identifiant : DEMO184223 [Formulaire aidant - Connexion 1]

Le ressenti

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

...se **prépare** facilement

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

...s'**administre** facilement

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

• Avez-vous des **remarques complémentaires** sur la préparation et l'administration de ce médicament ?

Attention : vous n'avez pas répondu à toutes les questions mais vous pouvez néanmoins passer à la page suivante.

← Page précédente Page suivante →

Fermer la session

Figure 16 - Ressenti utilisateurs

4.1.2. Expliquer le concept d'intérêt

Pour extraire des connaissances sur l'acceptabilité, qui dépend des caractéristiques des médicaments et des patients, il est nécessaire de collecter des informations sur ces derniers, et ce afin d'étudier leur influence sur le concept d'intérêt.

Données sur la situation de prise de médicament

Dans un souci de contextualisation des évaluations réalisées, le questionnaire permet le recueil d'informations sur la situation de prise du médicament évalué, comme la(es) personne(s) en charge de la préparation et de l'administration ou encore le lieu et le moment de prise (Figure 17). Des informations sur l'aidant sont également collectées telles que son année de naissance, un éventuel lien de parenté avec le patient, et sa profession s'il s'agit d'un professionnel de santé (Médecin ; Interne ; Externe ; Pharmacien(ne) ; Infirmier(e) ; Attaché(e) de recherche ; Autre).

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de moins de 18 ans

Identifiant : DEMO184223 (Formulaire aidant - Connexion 1)

La prise de médicament évaluée

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

Attention : vous n'avez pas répondu à toutes les questions mais vous pouvez néanmoins passer à la page suivante.

← Page précédente Page suivante →

Figure 17 - La prise de médicament évaluée

Données sur le patient

Le questionnaire permet également de recueillir des informations socio-démographiques sur le patient, telles que son âge, son sexe et son poids, ainsi que son histoire personnelle vis-à-vis du médicament évalué (Figure 18).

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de moins de 18 ans

Identifiant : DEMO184223 (Formulaire aidant - Connexion 1)

Le patient

- Quel est le **sexe** du patient ?
 Garçon Fille
- Quel est l'**âge** du patient ?
- Quel est le **poids** du patient ?
 kg
- De quelles **zone géographiques** sont originaires les parents de l'enfant ?
 Parent 1 :
 Parent 2 :
- Le patient est-il **traité** avec ce médicament pour la **première fois** ?
 Oui Non
- Le patient prend ce médicament :

Page précédente Page suivante

Fermer la session

Figure 18 - Le patient

Données sur le médicament

Le questionnaire permet de recueillir la dénomination exacte du médicament évalué *via* une recherche au sein de la liste des spécialités pharmaceutiques commercialisées en France (Figure 19). Cette liste provient de la base de données publique des médicaments² qui est une base de données administrative et scientifique sur les traitements et le bon usage des produits de santé. Cette base est mise en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en liaison avec la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), sous l'égide du ministère des Affaires sociales et de la santé.

² (www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

La dénomination de la spécialité pharmaceutique, qui est inscrite au début de la notice du médicament, est formée du nom commercial, du dosage et de la forme pharmaceutique du médicament. Il est également possible de renseigner le numéro de code barre de la boîte de médicament pour retrouver la dénomination de la spécialité pharmaceutique correspondante (Figure 20).

Les caractéristiques des médicaments susceptibles d'avoir une influence sur l'acceptabilité sont collectées par ailleurs au sein de fichiers disponibles au téléchargement depuis la base de données publique du médicament ou directement dans les résumés des caractéristiques des produits : la voie d'administration, la forme pharmaceutique, la composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s) et en excipient(s) (arôme(s), sucrant(s), colorant(s)...), les propriétés physiques, le conditionnement, les éventuels dispositifs de mesure et/ou d'administration, le mode d'administration, la classe thérapeutique, la population pédiatrique autorisée à utiliser la spécialité, etc.

Le questionnaire permet de recueillir d'autres informations sur le traitement susceptibles d'avoir une influence sur son acceptabilité, telles que la fréquence de prise, la dose prescrite ou la durée du traitement (Figure 21), ou encore les comorbidités et les co-médications (Figure 22).

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de moins de 18 ans

Identifiant : DEMO184223 [Formulaire aidant - Connexion 1]

Le médicament

• Quel est le **nom du 1^{er} médicament** pris après l'inclusion dans l'étude (sélectionnez exactement le nom commercial + dosage + forme pharmaceutique inscrit en début de notice) ? [Aide](#)

amoxicilline

- AMOXICILLINE SANDOZ 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable
- AMOXICILLINE TEVA 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable en flacon
- AMOXICILLINE TEVA SANTE 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable
- AMOXICILLINE ZENTIVA 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable
- AMOXICILLINE ZENTIVA LAB 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable
- AMOXICILLINE ZYDUS 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable**
- AMOXICILLINE ALMUS 500 mg, gélule
- AMOXICILLINE ARROW 500 mg, gélule

Figure 19 - Le médicament (1)

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de moins de 18 ans

Identifiant : DEMO184223 [Formulaire aidant - Connexion 1]

Le médicament

• Quel est le **nom du 1^{er} médicament** pris après l'inclusion dans l'étude (sélectionnez exactement le nom commercial + dosage + forme pharmaceutique inscrit en début de notice) ? [Aide](#)

3400935252234

AMOXICILLINE ZYDUS 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

Attention : vous n'avez pas répondu à toutes les questions mais vous pouvez néanmoins passer à la page suivante.

← Page précédente

Page suivante →

Fermer la session

Figure 20 - Le médicament (2)

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de moins de 18 ans

Identifiant : DEMO184223 [Formulaire aidant - Connexion 1]

Le médicament

- Quel est le **nom du 1^{er} médicament** pris après l'inclusion dans l'étude (sélectionnez exactement le nom commercial + dosage + forme pharmaceutique inscrit en début de notice) ? [Aide](#)

AMOXICILLINE ZYDUS 250 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

- Selon l'ordonnance, à quelle **fréquence** ce médicament doit-il être pris ? Quotidiennement
- Quel est le **nombre de prises quotidiennes** prescrites ? 2
- La dose prescrite **varie-t-elle** en fonction des prises ? Oui Non
- Quelle est la **dose prescrite** par prise (renseignez la **quantité** et sélectionnez l'**unité** de la dose) ? [Aide](#)
- Quantité : 4 + 1/2
- Unité : Kg (dispositif doseur gradué en kilogrammes)
- Cochez cette case si le médicament doit être pris au **cours d'un repas**.
- Quelle est la **durée du traitement** ? Moins de 2 semaines
- Quel est le **nombre de jour(s)** du traitement ? 10
- Pour soigner ou prévenir quelle **maladie / symptôme** ce médicament est-il prescrit ? OTITE

← Page précédente Page suivante →

Fermer la session

Figure 21 - Le médicament (3)

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de moins de 18 ans

Identifiant : DEMO184223 [Formulaire aidant - Connexion 1]

Les autres traitements & maladies

- Le patient souffre-t-il d'**autre(s) maladie(s) / handicap(s)** comme des troubles moteurs ou cognitifs qui ne sont pas liés à la prise du médicament observé ?
- Ajouter
- Combien d'**autre(s) médicament(s)** le patient prend-t-il ? 1

Médicament 1 (Optionnel)

- Quel est le nom du médicament (sélectionnez exactement le nom commercial + dosage + forme pharmaceutique inscrit au début de la notice) ?

← Page précédente Page suivante →

Fermer la session

Figure 22 - Autres traitements et maladies

4.2. Observer des utilisations de produits

La seconde étape de cette expérimentation consiste à observer de nombreuses utilisations de produits divers par des utilisateurs variés.

4.2.1. Collecte de données

4.2.1.1. Centres de recrutement

La collecte de données a été réalisée en France, en collaboration avec un réseau de médecins et de pharmaciens volontaires exerçant leur activité à l'hôpital ou dans des cabinets/officines en ville.

Etude pilote

Les centres de recrutement des participants ont été, dans un premier temps, des pharmacies et des médecins de Paris et sa proche banlieue, exerçant en ville, démarchés directement par le doctorant, selon la méthode du porte à porte. Après présentation du projet, si les pharmacies acceptaient de devenir des centres de recrutement, une note d'information centre, des notes d'informations enfant, adolescent et parent/responsable légal ainsi que des coupons de participations leur ont été remis.

La note d'information centre contient la présentation de l'étude, les critères d'inclusion des participants, les modalités de participation, un identifiant test permettant de se connecter au questionnaire sans que les données soient enregistrées ainsi que les coordonnées du doctorant.

Les notes d'information enfant, adolescent et parent/responsable légal permettent de présenter les objectifs et les modalités de la recherche, de préciser en quoi consiste la recherche pour la personne qui y participe et de rappeler les droits des participants en termes de refus de participation, de retrait de l'étude et d'accès aux données personnelles.

Les coupons de participation, à distribuer aux sujets répondant aux critères d'inclusion, contiennent les informations permettant de participer à l'étude : la présentation de l'étude, l'adresse web du questionnaire, un identifiant unique de connexion et les observations à

réaliser (Figure 23). Le nombre de coupons de participation remis est défini au cas par cas selon le potentiel de recrutement de la pharmacie.

COUPON DE PARTICIPATION

Vous allez assister à une prise de médicament d'un patient de moins de 18 ans et nous vous invitons à participer à une étude sur l'acceptabilité des médicaments.

Pour participer il vous suffit de répondre à un court questionnaire qui concerne le 1^{er} médicament pris par le patient après la remise de ce coupon de participation.

Lors de la prise du médicament les observations présentées au dos de ce coupon devront être réalisées et reportées dans le questionnaire en ligne (adresse web et identifiant de connexion ci-dessous).

www.etude-pediatrie.fr

Identifiant : **DEMO**



Scannez et
accédez
directement au
questionnaire

OBSERVATIONS A REALISER LORS DE LA PRISE DU MEDICAMENT

○ Quelle a été la **réaction** du patient lors de la prise ?







○ Quel a été le **résultat de la prise** de médicament ?

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

○ Quel a été le temps de **préparation** de la dose de médicament prescrite ?

..... minute(s) seconde(s) (à 10 secondes près)

○ Quel a été le temps d'**administration** de la dose de médicament prescrite ?

..... minute(s) seconde(s) (à 10 secondes près)

○ Quelles méthodes ont été utilisées pour permettre la prise du médicament ?

La dose prescrite de médicament a dû être prise en plusieurs parties, un aliment ou une boisson a dû être utilisé pour masquer le goût ou pour avaler plus facilement, le patient a dû se voir promettre une récompense ou être obligé...

Nous vous remercions par avance pour votre participation,
ainsi que pour la précision et la sincérité de vos réponses.

Figure 23 - Coupon de participation format A5 (recto et verso)

De cette manière plus de 300 pharmacies ont accepté de participer entre mai et juin 2015. Une attention particulière a été portée au recrutement de centres dans les différents arrondissements et quartiers de Paris et sa proche banlieue, afin d'avoir accès à des populations aux profils socio-culturels variés (Figure 24).

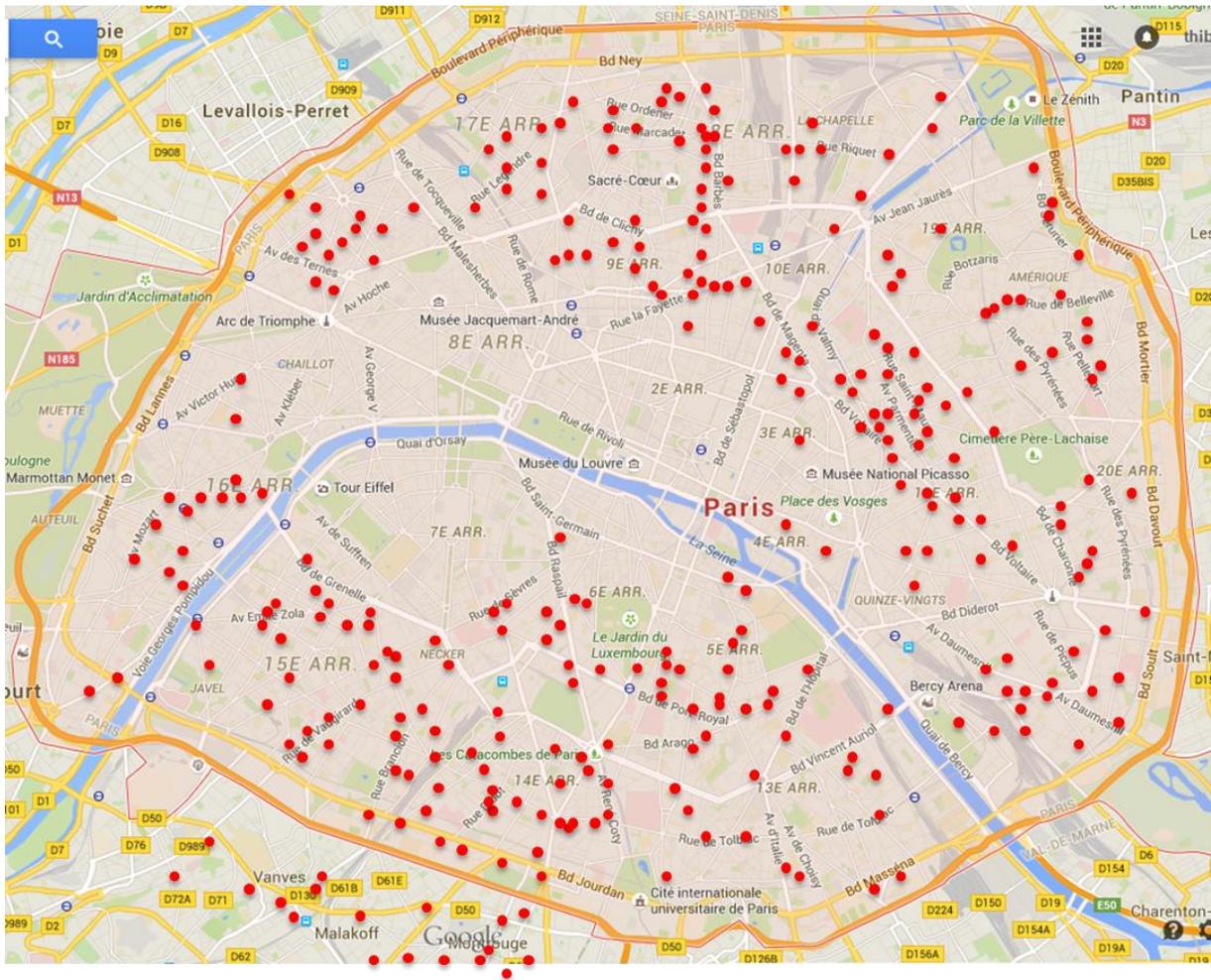


Figure 24 - Centre de recrutement de l'étude pilote

Généralisation de l'étude

A partir de septembre 2015, l'étude pilote a été généralisée. Des centres de recrutement ont été démarchés par téléphone dans l'ensemble du pays. Le démarchage a été réalisé par le doctorant ainsi que par des attachés de recherche de la société ClinSearch. La note d'information centre et les coupons de participations ont été envoyés par voie postale aux centres qui ont accepté de participer.

Pour chaque centre, les identifiants de connexion inscrits sur les coupons de participation envoyés, ont été enregistrés dans une table des correspondances, afin de suivre les inclusions. Une telle table de correspondance n'avait pas été tenue lors de l'étude pilote.

Quinze jours après le recrutement des centres, une relance téléphonique a été réalisée pour s'assurer de la bonne réception et de la distribution des coupons de participations. Par

la suite, les centres étaient contactés à intervalles réguliers (2 à 3 semaines) pour s'assurer de la disponibilité de coupons de participation et de leur volonté de poursuivre le recrutement.

Etude à l'hôpital

De juin à août 2016, une étude a été menée dans deux centres hospitaliers de la région parisienne. Le centre hospitalier de Versailles André Mignot (78150 Le Chesnay) et l'hôpital Jean-Verdier (93140 Bondy).

Deux stagiaires ont collecté des données dans les services de pédiatrie de ces hôpitaux. L'accès aux patients a été permis par les chefs de service, Dr. Sylvie Nathanson et Dr. Loïc De-Pontual, et accompagné par les cadres de santé, Sandrine Dosne et Catherine Delescluse, respectivement pour les hôpitaux André Mignot et Jean Verdier.

4.2.1.2. Participation des sujets

L'étude s'intéresse à tout patient de moins de 18 ans qui se voit délivrer tout médicament au sein d'un centre de recrutement. Les patients et leurs parents ont été recrutés aléatoirement sur la base du volontariat. Après présentation de l'étude par un personnel du centre de recrutement, le parent/responsable légal du patient et le patient, si son âge et son état de santé le lui permet, devaient donner un accord oral de participation.

Les participants étaient libres d'accepter ou de refuser de participer à l'étude et étaient libres de revenir sur leur décision à tout moment, sans avoir à fournir de justification. La décision de refuser de participer à l'étude ou de s'en retirer n'entraînait aucun préjudice sur la qualité des soins du patient et sur la qualité de ses relations avec le professionnel de santé.

Un accord de participation entraînait la remise des notes d'information enfant, adolescent et/ou parent/responsable légal et le coupon de participation contenant toutes les informations permettant de participer à l'étude.

Les moyens utilisés dans cette étude ne visaient qu'à recueillir des informations relatives à la prise d'un médicament par un patient de moins de 18 ans. Pour ce faire, un court questionnaire en ligne (≈10 min) devait être complété par une personne au minimum. Le questionnaire pouvait être complété par un professionnel de santé et/ou par un aidant (parent, personne de l'entourage...) et/ou par le patient lui-même à partir de 12ans.

Le questionnaire concerne le premier médicament pris par le patient après son inclusion dans l'étude. Si l'enfant doit prendre plusieurs médicaments, le questionnaire porte uniquement sur le premier médicament pris par l'enfant après la délivrance des traitements. Cela permet d'éviter que le comportement de l'enfant et d'un éventuel donneur de soin soit biaisé par la prise d'un autre médicament.

Le questionnaire porte sur la première prise de médicament qui suit l'inclusion dans l'étude. Les participants pouvaient également évaluer la prise de médicament qui advient 24 heures après la première prise (si le plan de posologie le permet), et celle qui advient 15 jours après la première prise ou la dernière prise du traitement s'il dure moins de 15 jours (si le plan de posologie le permet). Ce suivi longitudinal doit permettre d'évaluer l'acceptabilité au cours du temps et donc de l'exposition au traitement.

Le questionnaire était accessible sur internet. Les participants se connectaient au moyen de leur identifiant unique de connexion inscrit sur le coupon de participation qui leur avait été remis lors de l'inclusion dans l'étude (Figure 25).

Les participants ne peuvent compléter qu'une seule fois le questionnaire à chacun des temps. Après validation, ils ne peuvent ni modifier leur réponse ni se connecter à nouveau avec leur identifiant.

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de moins de 18 ans

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

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

Le questionnaire concerne le **1^{er} médicament pris par le patient après l'inclusion dans l'étude**, soit la remise de la note d'information/du coupon de participation.

La durée du questionnaire est d'environ **8 minutes**.

Vos réponses seront traitées de façon strictement **confidentielle**.

Identifiant patient :

Vous êtes :

[Démarrer le questionnaire](#)

Cliquez-ici et accédez aux documents d'étude (notes d'information, protocole et avis réglementaire)

Figure 25 - Page d'accueil du questionnaire en ligne

4.2.1.3. Stockage des données

Les données étaient saisies directement et volontairement par les participants *via* un questionnaire électronique disponible sur internet. Un numéro unique d'identification a été généré pour chaque patient de l'étude. Cet identifiant pouvait être utilisé par un adulte de l'entourage de l'enfant tel qu'un parent et/ou le patient et/ou un professionnel de santé. Il ne contenait aucune information concernant l'identité du patient.

Les données saisies et validées par les participants étaient stockées au niveau d'un serveur externe puis rapatriées vers une base de données au niveau d'un serveur interne à la société ClinSearch, où elles sont stockées de manière sécurisée et totalement anonyme.

Dans la base de données, qui sert de support aux analyses statistiques, les données expérimentales, issues des questionnaires, sont liées aux données sur les caractéristiques des médicaments, collectées par ailleurs.

Seul les personnels ClinSearch dûment autorisés et authentifiés peuvent avoir accès à ces données.

4.2.1.4. Avis réglementaires

Cette étude a été conduite conformément à la réglementation en vigueur et notamment aux dispositions du Livre 1 Titres 1 et 2 du Code de la Santé Publique Nouvelle Partie Législative et des articles R.5121-150 et suivants du même Code.

S'agissant d'une étude non interventionnelle et qui n'entre donc pas dans le cadre de la loi sur la recherche biomédicale, un Comité de Protection des Personnes (CPP) n'est pas fondé à donner un avis officiel. Toutefois, le CPP Ile-de-France VII a considéré qu'il n'y a pas d'obstacle éthique à la réalisation de cette étude.

Conformément aux articles 53 et suivants du chapitre IX de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant les lois n° 78-17 du 6 janvier 1978 et n° 94-21 du 1er juillet 1994 relatives à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la présente étude a obtenu un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une autorisation délivrée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) relative à la mise en œuvre du traitement informatique des données collectées dans le cadre de l'étude.

Les participants avaient accès, depuis la page d'accueil du questionnaire en ligne, aux documents d'étude : notes d'information, protocole, synopsis et avis réglementaire.

4.2.2. Données collectées

L'étude pilote, réalisée en région parisienne, a été initiée en mai 2015. Entre mai et juillet 2015, 66 évaluations ont été collectées. L'étude a été généralisée à l'ensemble du pays à partir de septembre 2015. Entre septembre et janvier 2017, 145 centres de recrutement ont recruté au moins un patient et 400 évaluations ont été collectées. Une étude a également été menée dans deux hôpitaux entre juin et août 2016, a permis de collecter 214 évaluations. Ainsi, 680 questionnaires ont été complétés entre mai 2015 et janvier 2017. Les questionnaires ont été complétés par un aidant (parent, personne de l'entourage...) dans 73% des cas et par un professionnel de santé dans 27% des cas (1% Médecin ; 16% Infirmier(e) ; 83% Attaché(e) de recherche).

Echantillon de patients

Les 680 évaluations concernent des patients de moins d'un mois à 14 ans. Les garçons et les filles sont représentés dans des proportions similaires. Les évaluations ont été réalisées à l'hôpital (31%) et à domicile (69%) de manière à collecter des comportements utilisateurs divers et variés. Le Tableau 1 présente les caractéristiques des patients.

Tableau 1 - Caractéristiques des patients de la première expérimentation

Patients (n=680)			
Caractéristiques		n	(%)
Sexe	Fille	333	(49)
	Garçon	345	(51)
Age (année)	[0 ; 2]	311	(46)
	[3 ; 5]	171	(25)
	[6 ; 8]	101	(15)
	[9 ; 11]	68	(10)
	[12 ; 14]	29	(4)
Lieu de prise	Domicile	466	(69)
	Hôpital	214	(31)

Echantillon de spécialités pharmaceutiques

Les 680 évaluations concernent 202 spécialités pharmaceutiques différentes définies par un nom commercial, un dosage et une forme pharmaceutique. Ces spécialités sont composées de 101 principes actifs différents. Douze des quatorze groupes anatomiques principaux, premier niveau de la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique), sont représentés : Système digestif et métabolisme (A) ; Sang et organes hématopoiétiques (B) ; Système cardio-vasculaire (C) ; Dermatologie (D) ; Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines (H) ; Anti-infectieux à usage systémique (J) ; Système

musculo-squelettique (M) ; Système nerveux (N) ; Antiparasitaires, insecticides et répulsifs (P) ; Système respiratoire (R) ; Organes sensoriels (S) ; Divers (V). Seuls les groupes Système génito-urinaire et hormones sexuelles (G) et Antinéoplasiques et agents immunomodulants (L) ne sont pas représentés dans le jeu de données. Plus précisément, 34 groupes thérapeutiques différents, selon le deuxième niveau de la classification ATC, sont représentés. Les 202 spécialités pharmaceutiques évaluées s'administrent par 10 voies d'administration différentes et sont formulées sous 33 formes pharmaceutiques spécifiques comme le montre le Tableau 2.

Parmi les 202 spécialités pharmaceutiques évaluées, 46% l'ont été plus d'une fois et deux plus de 30 fois. Il s'agit de deux formulations d'un même principe actif : une suspension buvable, prise par les plus jeunes enfants (89% < 6 ans), et une poudre pour solution buvable avec un dosage plus important, prise par des enfants plus âgés (70% ≥ 6 ans).

Tableau 2 - Caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de la première expérimentation

Spécialités pharmaceutiques (n=202)			
Caractéristiques		n	(%)
Voie d'administration	Orale	163	(81)
	Pulmonaire	14	(7)
<i>Autre (n<5%): rectale, ophtalmique, parentérale, cutanée, nasale, buccale, auriculaire.</i>			
Formulations	Poudre pour suspension buvable	44	(22)
	Sirop	16	(8)
	Solution buvable	15	(7)
	Suspension buvable	15	(7)
	Poudre pour solution buvable	11	(5)
<i>Autre (n<5%): comprimé, comprimé orodispersible, granules pour suspension buvable, gélule, suppositoire, comprimé pelliculé, suspension pour inhalation, solution pour inhalation, goutte pour solution buvable, solution ophtalmique, solution pour injection, poudre orale, comprimé effervescent, solution pour pulvérisation, poudre pour inhalation, granules, comprimé dispersible, suspension pour pulvérisation, solution pour application cutanée, solution rectale, poudre pour solution injectable, gel oral, pommade ophtalmique, granules pour solution buvable, solution auriculaire, comprimé dispersible ou à croquer, comprimé à croquer.</i>			
Groupe thérapeutique (ATC2)	Antibactériens à usage systémique (J01)	56	(28)
	Analgésiques (N02)	19	(9)
	Médicaments des maladies respiratoires obstructives (R03)	15	(7)
	Corticostéroïdes à usage systémique (H02)	14	(7)
	Préparations de la toux et du rhume (R05)	12	(6)
	Antihistaminiques à usage systémique (R06)	10	(5)
<i>Autre (n<5%): Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux (A07), Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux (A03), Médicaments ophtalmologiques (S01), Médicaments des troubles liés à l'acidité (A02), Anti-inflammatoires et antirhumatismaux (M01), Laxatifs (A06), Préparations pour le nez (R01), Antiprotozoaires (P01), Anti-épileptiques (N03), Anti-mycobactéries (J04), Préparations anti-anémiques (B03), Vitamines (A11), Psycholeptiques (N05), Homéopathie, Antimycotiques à usage systémique (J02), Digestifs y compris les enzymes (A09), Antiémétiques et antinauséux (A04), Allergènes (V01), Médicaments otologiques (S02), Anthelminthiques (P02), Anesthésiques (N01), Antiviraux à usage systémique (J05), Antiseptiques et désinfectants (D08), Agents modifiant les lipides (C10), Thérapie cardiaque (C01), Substituts du sang et solutions de perfusion (B05), Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme (A16).</i>			

4.3. Développer le référentiel

La troisième étape de la méthodologie consiste à développer le référentiel à partir des mesures observées collectées lors des nombreuses évaluations de l'étape précédente.

4.3.1. Mesures observées

Les différentes mesures observées permettent de prendre en compte les multiples dimensions qui définissent l'acceptabilité et de développer le référentiel.

Pour 648 évaluations de prise de médicaments, il n'y a aucune mesure observée manquante. Pour 32 évaluations il y a une mesure observée manquante.

L'apparence de la cartographie de l'acceptabilité est protégée au niveau européen. De ce fait, les éléments visuels de cette représentation, et notamment l'utilisation de la langue anglaise pour les labels, sont présentés dans ce document, comme dans l'ensemble des communications scientifiques réalisées dans le cadre de la thèse, conformément aux dessins et modèles enregistrés et publiés par l'Office communautaire (EUIPO). Pour assurer une cohérence entre les figures et le corps du texte, le nom des variables et des modalités sont présentés en langue anglaise dans ce document. Un lexique en fin de document (Page 256), met en parallèle les termes présentés en langue anglaise dans le document et leur signification en langue française.

Concernant le résultat de la prise de médicament (*Result of the intake*), toute la dose prescrite a été prise (*Fully taken*) dans 82% des évaluations, une partie de la dose prescrite a été prise (*Partly taken*) dans 14% des évaluations et la dose prescrite n'a pas été prise (*Not taken*) dans 4% des évaluations (Figure 26A).

Les modalités de réponses associées à la réaction du patient (*Patient's reaction*) lors de la prise sont semblablement utilisées : 32% réaction positive (*Positive reaction*), 36% réaction neutre (*Neutral reaction*) et 32% réaction négative (*Negative reaction*) (Figure 26B).

Le temps minimum de préparation et d'administration d'un médicament (*Manipulation-administration time*) est de 20 secondes (10 secondes, niveau minimum de l'échelle de mesure, pour chacun). Le temps de préparation et d'administration était de plus de 10

minutes pour 38 évaluations. Cette variable quantitative discrète a été transformé en variable catégorielle à 3 modalités : temps d'une minute ou moins (*Short time*), temps de plus d'une minute jusqu'à 2 minutes et 30 secondes (*Medium time*) et temps de plus de 2 minutes et 30 secondes (*Long time*) (Figure 26C).

Concernant les méthodes qui ont été utilisées pour permettre la prise du médicament (Figure 26D), dans 43% des cas la dose prescrite de médicament a dû être prise en plusieurs parties : plus d'une cuillère/plus d'un morceau avalé successivement... (*Divided dose*). Pour 12% des évaluations le patient a dû se voir promettre une récompense (*Reward*) et pour 22% le patient a dû être obligé voir forcé (*Restraint*).

Pour 22% des évaluations, le patient a dû prendre une boisson ou un aliment pour masquer le goût, avaler plus facilement, ou alors la dose prescrite de médicament a dû être mélangée dans une boisson ou un aliment (*Food/drink*). Avaler une forme orale solide, tel un comprimé ou une gélule, avec un liquide est une pratique normale et n'est donc pas considérée comme une méthode utilisée pour permettre/faciliter la prise du médicament. Il en est de même pour une poudre ou des granules pour suspension/solution buvable à reconstituer ou un comprimé effervescent mélangé avec de l'eau.

La dose prescrite de médicament a dû être modifiée avant administration (ex : dose prescrite de comprimé fractionnée ou réduite en poudre, gélule ouverte) pour 0.6% des évaluations, administrée par une autre voie que celle prévue par la notice (ex: administration orale d'une solution injectable) pour 0.4% et administrée en utilisant un dispositif non fourni avec le médicament (ex : seringue d'administration orale d'un autre médicament, biberon) pour 1% des évaluations. Pour ce dernier cas, nous avons exclu les dispositifs similaires aux originaux utilisés à l'hôpital pour des raisons d'hygiène. Ces variables ont été fusionnées au sein d'une variable binaire appelée Altération (*Alteration*). La fréquence d'altération étant très faible, cette variable n'a pas été considérée comme variable active dans la définition du référentiel, afin de ne pas perturber le modèle.

Les sept variables utilisées dans l'analyse multivariée pour définir le référentiel d'acceptabilité sont présentées dans la Figure 26 : *Result of the intake, Patient's reaction, Manipulation-administration time, Divided dose, Food/drink, Reward et Restraint*.

OBSERVATIONAL MEASURES

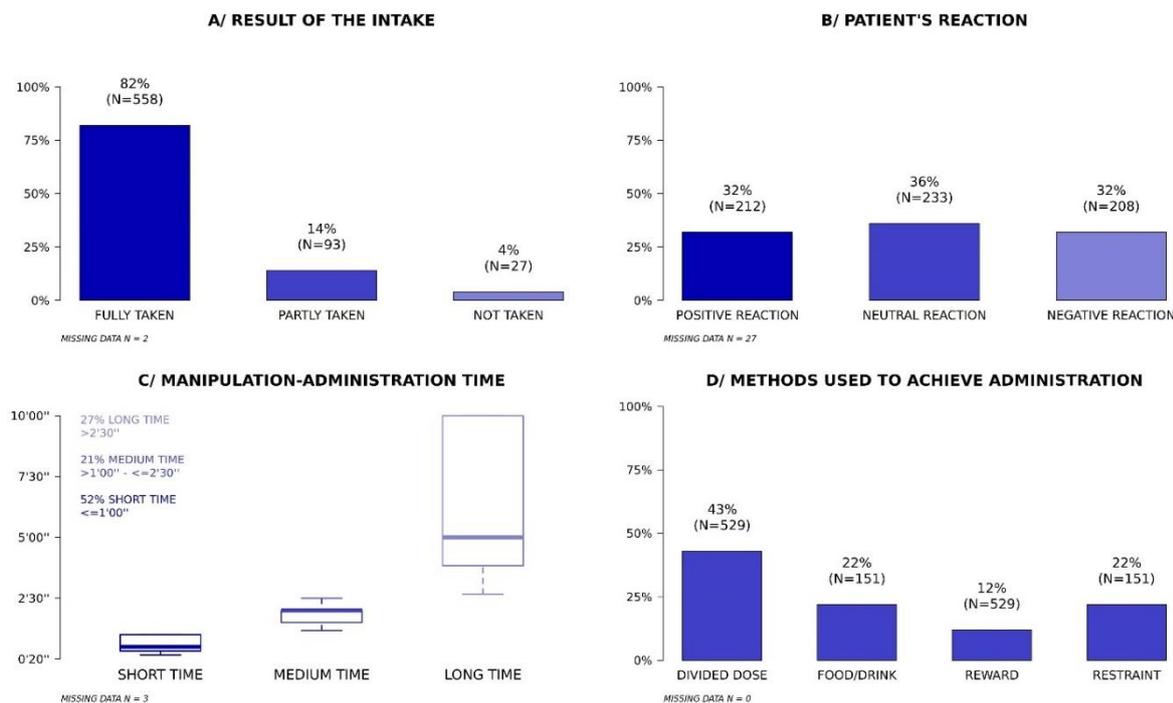


Figure 26 - Mesures observées

Chacune des 680 évaluations correspond à une combinaison de modalités des 7 variables. Chaque combinaison reflète un comportement utilisateur existant. Sur les 432 combinaisons mathématiquement possibles, 138 ont été utilisées.

La combinaison idéale a été la plus utilisée (12% des évaluations) : *Fully taken, Positive reaction, Short time, No divided dose, No food/drink, No reward* et *No restraint*. Pour 11% des évaluations la combinaison suivante a été utilisée : *Fully taken, Neutral reaction, Short time, No divided dose, No food/drink, No reward* et *No restraint*. La pire combinaison a été utilisée 1 fois : *Not taken, Negative reaction, Long time, Use divided dose, Use food/drink, Use reward* et *Use restraint*.

Des combinaisons reflétant des comportements utilisateurs peu probables, tel que *Not taken, Positive reaction, Long time, Use divided dose, No food/drink, No reward* et *Use restraint*, n'ont jamais été utilisées.

La Figure 27 présente le nombre de combinaisons de modalités utilisées en fonction de la taille du jeu de données. Selon la courbe ajustée, qui illustre la relation entre le nombre de

combinaisons utilisées et la taille du jeu de données, le nombre de combinaisons utilisées, et donc de combinaisons existantes, tend à être stable.

Comme le nombre de nouvelles combinaisons utilisées décroît nettement lorsque la taille de l'échantillon augmente, et que nous avons collecté des données pour des produits et des utilisateurs divers et variés, nous pouvons supposer que les principaux comportements des utilisateurs, correspondant à des combinaisons de modalités pertinentes, ont déjà été identifiés.

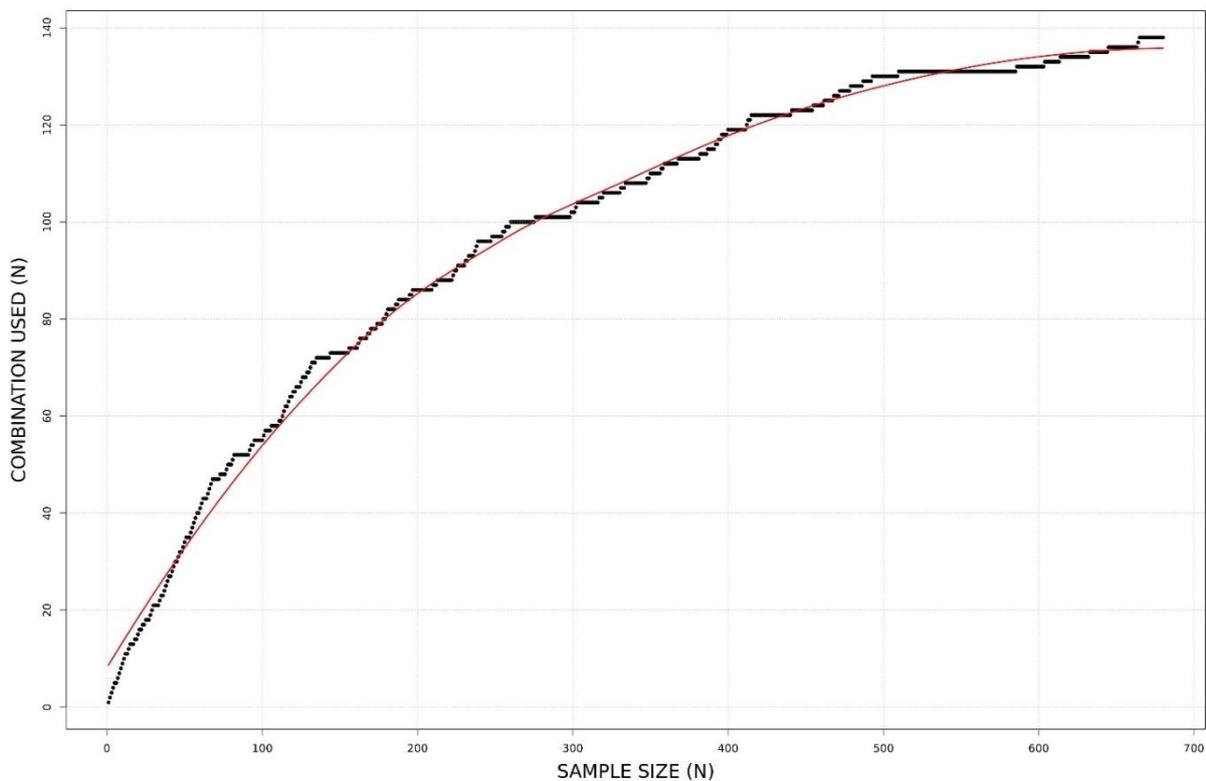


Figure 27 - Nombre de combinaisons de modalités utilisées en fonction de la taille du jeu de données

4.3.2. Analyse multidimensionnelle

Chaque questionnaire, portant sur une prise de médicament par un patient, correspond à une évaluation et une ligne de notre table de données. Chaque évaluation, qui est associée à une option de réponse (modalité) pour chacune des mesures observées (variables), correspond donc à une combinaison d'options de réponse. Les évaluations sont considérées

comme les individus statistiques lors de l'analyse. Les évaluations, qui reflètent les comportements "utilisateur", permettent de définir le référentiel d'acceptabilité.

Chaque évaluation est associée à un ensemble de caractéristiques médicament et utilisateur. Les caractéristiques "médicament" et "utilisateur" ne sont pas prises en compte lors du développement du référentiel d'acceptabilité. Ces données sont utilisées a posteriori comme variables explicatives de l'acceptabilité.

Les statistiques multivariées ont été réalisées au moyen du logiciel R (Version RStudio Server - Licence AGPL v3) et les résultats ont été comparés à ceux obtenus au moyen du logiciel SAS 9.4. Les packages FactoMineR [Le, et al., 2008] et MissMDA [Josse, et al., 2015] ont été respectivement utilisés pour définir le référentiel et gérer les données manquantes.

4.3.2.1. Mapping

Le *Mapping*, ou mise en correspondance, vise à établir au sein d'un système de coordonnées, des correspondances entre les éléments du jeu de données. Cette méthode met en évidence les relations qui existent entre les modalités des variables (les options de réponses des mesures observées) et les évaluations (les combinaisons de modalités pour les différentes variables). L'objectif du *mapping* est donc de structurer et résumer, sous une forme intelligible, l'information principale contenue dans le jeu de données.

L'Analyse des Correspondances Multiples (ACM) est la méthode utilisée pour développer notre cartographie de l'acceptabilité. Cette méthode factorielle identifie et représente les structures sous-jacentes parmi les variables observées en utilisant des variables non observées appelées facteurs ou dimensions. Elle permet ainsi une étude simultanée des différentes variables et une représentation des résultats dans un espace de dimension réduite. A l'origine, les évaluations sont représentées dans un espace avec autant de dimensions qu'il y a de variables, chacun étant caractérisé par une modalité pour chacune des variables. L'ACM, peut être considérée comme un équivalent de l'Analyse en Composantes Principales (ACP), pour les variables catégorielles [Pagès, 2016].

L'ACM est réalisée sur un tableau disjonctif complet. Dans ce tableau, chacune des variables à k modalités est remplacée par k variables binaires correspondant aux modalités

qui sont codés 0, si l'option de réponse n'a pas été utilisée, ou 1, si l'option de réponse a été utilisée.

L'ensemble des dimensions de l'ACM expliquent toute la variabilité du jeu de données. Les dimensions sont des combinaisons linéaires des modalités des variables de départ sélectionnées en fonction de leur inertie et de leur pouvoir discriminant. Chacune explique une part de la variabilité du jeu de données on parle d'inertie ou de valeur propre. Les premières dimensions résument l'information principale, tandis que les dernières dimensions peuvent être considérées comme du bruit. Ainsi, une cartographie en 3 dimensions permet de résumer l'information principale du jeu de données sous une forme intelligible.

Les modalités des variables et les évaluations sont représentées sur la cartographie. Le principe général d'interprétation de la carte est d'identifier les modalités ayant des contributions importantes aux dimensions et de regarder ensuite leur positionnement sur la carte. Les dimensions discriminent les modalités en fonction des fréquences d'association dans les questionnaires. Deux modalités proches sur la carte sont des options de réponse souvent associées dans les combinaisons de modalités. A l'inverse, l'éloignement sur la carte traduit une faible association entre deux modalités. Les évaluations sont positionnées sur la carte à proximité des modalités qui les composent. Deux évaluations proches sur la carte correspondent à des combinaisons de modalités semblables. Les distances entre les différents éléments de la cartographie régissent donc son interprétation.

4.3.2.2. Clustering

L'objectif du *clustering*, ou classification, est de regrouper les évaluations en plusieurs classes, en fonction des similitudes, correspondant dans notre cas à des profils d'acceptabilité. L'ACM est réalisée en amont de la classification pour transformer les variables catégorielles en variables continues : les coordonnées des évaluations sur chacune des 3 dimensions de la cartographie.

La Classification Hiérarchique sur Composantes Principales (CHCP) est la méthode utilisée pour définir nos profils d'acceptabilité. Cette analyse regroupe les évaluations dans différentes classes en utilisant, dans un premier temps, une classification hiérarchique puis, dans un second temps, une consolidation selon la méthode des centres mobiles (*k-means*)

[Husson, et al., 2010]. Cela permet de minimiser la variabilité intra-classe et de maximiser la variabilité inter-classes.

Classification hiérarchique

La classification hiérarchique utilisée est dite ascendante (Classification Ascendante Hiérarchique ou CAH). Chaque évaluation constitue, au départ, une classe en elle-même, puis les classes sont agrégées en classes de plus en plus grandes, pour aboutir, au final, à une classe regroupant toutes les évaluations. Il s'agit d'un processus itératif. Les deux classes dont la distance est minimale sont regroupées à chaque itération. La distance de Ward, qui vise à maximiser l'inertie inter-classes, est utilisée : la distance entre deux classes est celle de leur barycentre au carré, pondérée par leur effectif. Le barycentre, également appelé centroïde, correspond au centre de gravité des évaluations de chacune des classes. Cette méthode de classification hiérarchique peut être considérée comme une méthode de référence pour les données euclidiennes [Saporta, 2006].

Un dendrogramme synthétise le résultat de la CAH sous forme d'un arbre. Les feuilles (nœuds initiaux de l'arbre) correspondent aux classes initiales (les évaluations) et les nœuds représentent les regroupements successifs de classes. La hauteur d'une branche entre deux nœuds est proportionnelle à l'indice de dissimilarité entre les classes agrégées. La valeur de cet indice est faible pour les premières itérations puisque ces dernières sont très proches, mais celui-ci croît à chaque itération de l'algorithme.

Le choix du nombre de classe est défini à partir du dendrogramme de manière à maximiser la variabilité inter-classes.

Méthode des centres mobiles

Pour améliorer la partition obtenue, on utilise une procédure d'agrégation autour des centres mobiles (*k-means*), développée par Forgy [Forgy, 1965]. Celle-ci est appliquée à l'issue de la CAH pour minimiser la variabilité intra-classe et de maximiser la variabilité inter-classe [Lebart, et al., 1995].

Les barycentres, des k classes issues de la CAH servent de point de départ à l'algorithme de partitionnement. Ces derniers sont appelés noyaux. L'algorithme répète les deux opérations suivantes jusqu'à convergence des résultats : chaque évaluation est affectée à la classe dont

le barycentre est le plus proche puis les centres de gravité des k nouvelles classes ainsi constituées sont calculés et servent de noyaux pour l'itération suivante.

La partition obtenue après convergence de l'algorithme définit les classes et dans notre cas les profils d'acceptabilité.

Description des classes

Chaque classe est caractérisée par un ensemble de modalités. Une modalité est caractéristique d'une classe si sa proportion dans le sous échantillon associé à la classe est significativement supérieure à ce qu'on pourrait attendre étant donné sa proportion dans le jeu de données [Lebart, et al., 1995]. Cela se traduit par une valeur-test supérieure à 1.96 ce qui correspond à une p-value inférieure à 0.05 [Husson, et al., 2010]. Ce test permet une comparaison de proportions lorsque les données ne sont pas indépendantes. Le sous-échantillon associé à une classe constitue en effet une fraction du jeu de données. Plus la valeur-test est importante plus la modalité est caractéristique de la classe.

Les profils d'acceptabilité sont définis en fonction des modalités caractéristiques des différentes classes.

4.3.2.3. Scoring

Le *scoring* correspond à la technique qui permet d'affecter un score standardisé d'acceptabilité à tout médicament ou à toute caractéristique "médicament" ou "utilisateur" évalués.

Les évaluations du jeu de données, qui correspondent à la prise d'un médicament particulier par un patient, sont positionnées sur la cartographie de l'acceptabilité. Pour évaluer l'acceptabilité d'un médicament, il faut tout d'abord identifier les évaluations qui le concernent, et positionner leur barycentre sur la carte. Ce barycentre définit la position du médicament sur la cartographie de l'acceptabilité. Le barycentre ainsi positionné, est associé à la classe dont le centre de gravité est le plus proche. Cette classe définit le profil d'acceptabilité du médicament.

Trois ellipses de confiance (dimensions 1/2, 1/3 et 2/3) définissent une zone de confiance autour du barycentre. Ce dernier a une probabilité de 90% de se situer dans cette zone si

l'expérience était répétée. Les ellipses sont formées de 1 000 points qui sont, pareillement au barycentre, assignés à un profil d'acceptabilité.

Le score d'acceptabilité du médicament est défini par le profil d'acceptabilité associé au barycentre et la proportion des ellipses de confiance associées à ce même profil.

Les évaluations sont associées aux caractéristiques du médicament évalué (voie d'administration, forme pharmaceutique, principe actif, groupe thérapeutique, arôme, sucrant...) et des utilisateurs (âge et sexe du patient, donneur de soins, lieu de prise...). De la même manière que pour les médicaments, un score d'acceptabilité peut être calculé pour chacune de ces caractéristiques. Au minimum 30 évaluations sont nécessaires pour considérer un score d'acceptabilité. En deçà de ce nombre d'évaluation il est préférable de parler de tendance.

4.3.3. Référentiel d'acceptabilité

4.3.3.1. Mapping

L'Analyse des Correspondances Multiples est réalisée sur un tableau disjonctif complet avec les 680 évaluations en ligne et les 17 modalités des 7 variables en colonne : *Fully taken*, *Partly taken*, *Not taken*, *Positive reaction*, *Neutral reaction*, *Negative reaction*, *Short time*, *Medium time*, *Long time*, *No divided dose*, *Use divided dose*, *No food/drink*, *Use food/drink*, *No reward*, *Use reward*, *No restraint* et *Use restraint*.

L'ACM résume la totalité de la variabilité du jeu de données avec 10 dimensions (Tableau 3). Les trois premières dimensions, qui résument sous une forme intelligible l'information principale contenue dans le jeu de données, définissent la cartographie de l'acceptabilité. Les deux premières dimensions résument 37.9% de la variabilité totale du jeu de données (inertie) et la troisième dimension 11%. La cartographie en trois dimensions résume donc 48.9% de l'inertie totale du jeu de données.

Tableau 3 - Table des valeurs propres

	Pourcentage de variance expliquée	Pourcentage de variance expliquée cumulé
Dim.1	26.19201	26.19201
Dim.2	11.71598	37.90798
Dim.3	11.03333	48.94131
Dim.4	10.23364	59.17495
Dim.5	9.61350	68.78845
Dim.6	8.73240	77.52085
Dim.7	7.12108	84.64193
Dim.8	6.40444	91.04637
Dim.9	5.35176	96.39813
Dim.10	3.60187	100.00000

Les 17 modalités et les 680 évaluations sont représentées sur la cartographie de l'acceptabilité. La Figure 28 présente les deux premières dimensions de la cartographie. Cette représentation en 2 dimensions est utilisée dans l'ensemble du document car c'est la représentation la plus intelligible pour ce type support. Cependant, la cartographie est bien en 3 dimensions comme le montre la Figure 29.

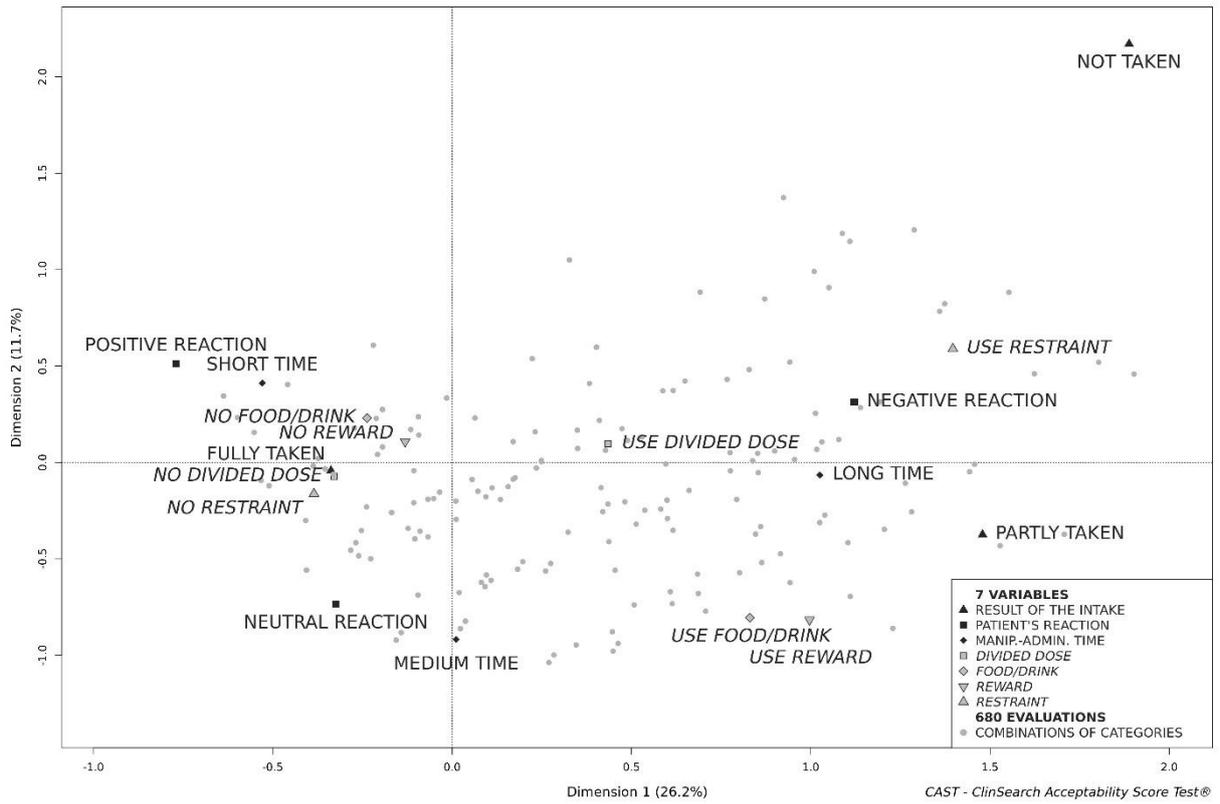


Figure 28 - Cartographie de l'acceptabilité (deux dimensions)

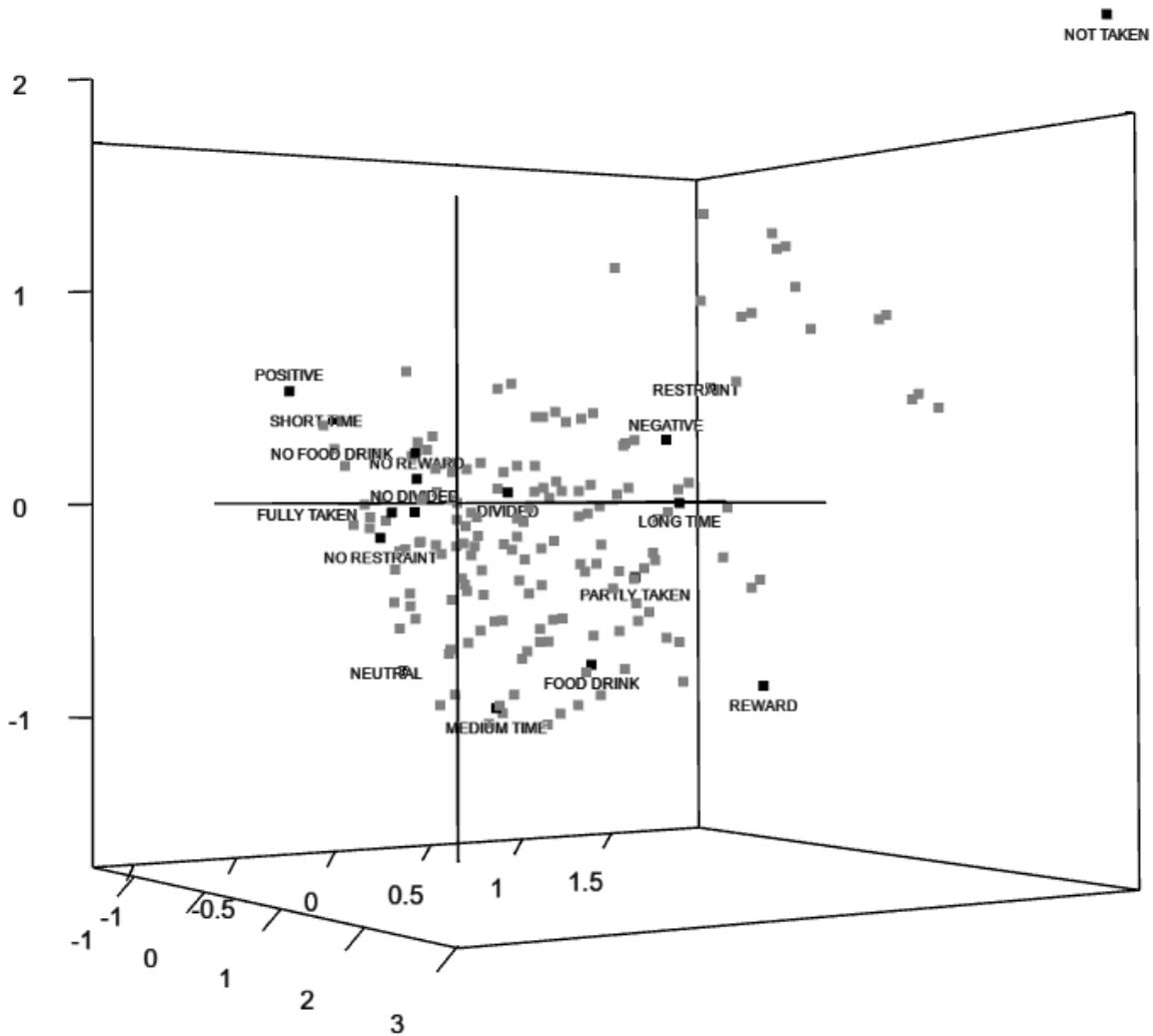


Figure 29 - Cartographie de l'acceptabilité (trois dimensions)

Le centre de gravité de la cartographie correspond au centre de gravité des évaluations et à celui des modalités. Plus la fréquence d'une modalité dans le jeu de données est importante, plus la modalité sera positionnée à proximité du centre de gravité de la cartographie. La Figure 30 illustre le positionnement des modalités pour la variable *Result of the intake*. La proximité des modalités sur la cartographie traduit la fréquence d'association dans le jeu de données : deux modalités proches sur la carte sont souvent associées dans les évaluations et deux modalités éloignées sur la carte sont rarement associées dans les évaluations. Par exemple, les modalités *Positive reaction* et *Short time* sont souvent associées dans les évaluations, mais elles sont rarement associées aux modalités *Use restraint* et *Partly taken*. Le Tableau 4 présente les coordonnées des modalités sur les trois dimensions de la cartographie.

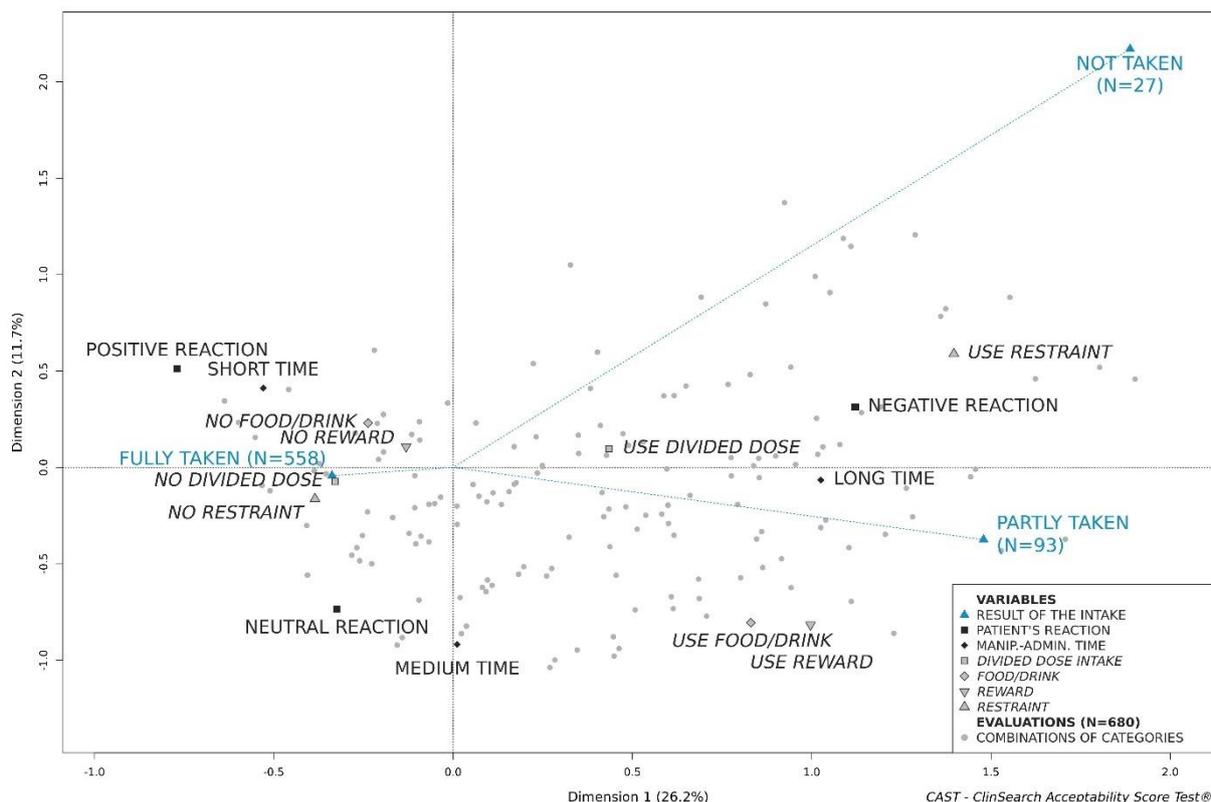


Figure 30 - Positionnement des modalités de la variable "Result of the intake"

Tableau 4 - Coordonnées des modalités sur la cartographie

	Dimension 1	Dimension 2	Dimension 3
<i>Fully taken</i>	-0.338	-0.042	0.045
<i>Partly taken</i>	1.426	-0.374	-1.157
<i>Not taken</i>	1.825	2.111	3.077
<i>Positive reaction</i>	-0.754	0.505	-0.145
<i>Neutral reaction</i>	-0.327	-0.755	0.157
<i>Negative reaction</i>	1.086	0.301	-0.023
<i>Short time</i>	-0.525	0.382	-0.21
<i>Medium time</i>	-0.017	-0.921	0.514
<i>Long time</i>	1.149	0.000	-0.006
<i>No divided dose</i>	-0.330	-0.041	0.314
<i>Use divided dose</i>	0.413	0.052	-0.394
<i>No food/drink</i>	-0.237	0.229	0.083
<i>Use food/drink</i>	0.800	-0.773	-0.280
<i>No reward</i>	-0.130	0.113	-0.180
<i>Use reward</i>	0.958	-0.829	1.324
<i>No restraint</i>	-0.383	-0.157	0.019
<i>Use restraint</i>	1.350	0.554	-0.068

Les dimensions structurent la cartographie d'acceptabilité. Le Tableau 5 présente la contribution des modalités à la construction des dimensions. La contribution d'une modalité à l'inertie d'une dimension est le quotient de l'inertie de sa projection par l'inertie de la projection de l'ensemble des modalités sur cette dimension.

La première dimension oppose les évaluations dans la partie gauche de la carte (coordonnées négatives sur dimension 1) décrites par les modalités à valence positive *Positive reaction, Short time, No restraint, Fully taken, No divided dose, No food/drink, Neutral reaction* et *No reward*, aux évaluations dans la partie droite de la carte (coordonnées positives sur dimension 1) décrites par les modalités à valence négative *Use restraint, Negative reaction, Partly taken, Long time, Use food drink, Not taken, Use reward* et *Use divided dose*.

La seconde dimension oppose, dans la partie gauche de la cartographie (coordonnées négatives sur dimension 1), les évaluations en bas (coordonnées négatives sur dimension 2) associées à *Neutral reaction* et *Medium time* aux évaluations dans la partie haute de cartographie (coordonnées positives sur dimension 2) associées à *Positive reaction, Short time, No food/drink* et *No reward*. Dans la partie droite de la cartographie (coordonnées positives sur dimension 1), la seconde dimension oppose, les évaluations en bas (coordonnées négatives sur dimension 2) associées à *Use food/drink, Use reward* et *Partly taken* aux évaluations dans la partie haute (coordonnées positives sur dimension 2) associées aux modalités à valence très négative *Not taken, Use restraint* et *Negative reaction*.

La troisième dimension oppose principalement les modalités *Partly taken* et *Not taken* et les évaluations associées.

Tableau 5 - Contributions des modalités à la construction des axes

	Dimension 1	Dimension 2	Dimension 3
<i>Fully taken</i>	3.634	0.124	0.156
<i>Partly taken</i>	11.175	1.730	17.76
<i>Not taken</i>	5.331	16.076	36.581
<i>Positive reaction</i>	7.166	7.227	0.641
<i>Neutral reaction</i>	1.450	17.379	0.803
<i>Negative reaction</i>	15.128	2.620	0.016
<i>Short time</i>	5.714	6.813	2.214
<i>Medium time</i>	0.003	16.43	5.488
<i>Long time</i>	12.686	0.000	0.001
<i>No divided dose</i>	2.359	0.083	5.167
<i>Use divided dose</i>	2.954	0.104	6.472
<i>No food/drink</i>	1.689	3.56	0.499
<i>Use food/drink</i>	5.695	11.999	1.681
<i>No reward</i>	0.582	0.981	2.681
<i>Use reward</i>	4.281	7.217	19.715
<i>No restraint</i>	4.458	1.694	0.028
<i>Use restraint</i>	15.696	5.964	0.097

Les 680 évaluations, qui correspondent à 138 combinaisons de modalités, sont positionnées sur la carte. Les évaluations sont caractérisées par les modalités les plus proches sur la cartographie de l'acceptabilité.

La Figure 31 présente le positionnement de la combinaison idéale (*Fully taken*, *Positive reaction*, *Short time*, *No divided dose*, *No food/drink*, *No reward* et *No restraint*) et de la combinaison des pires modalités (*Not taken*, *Negative reaction*, *Long time*, *Use divided dose*, *Use food/drink*, *Use reward* et *Use restraint*).

Les fréquences d'utilisation des différentes combinaisons de modalités varient. La Figure 32 met en évidence les différences d'utilisation des combinaisons.

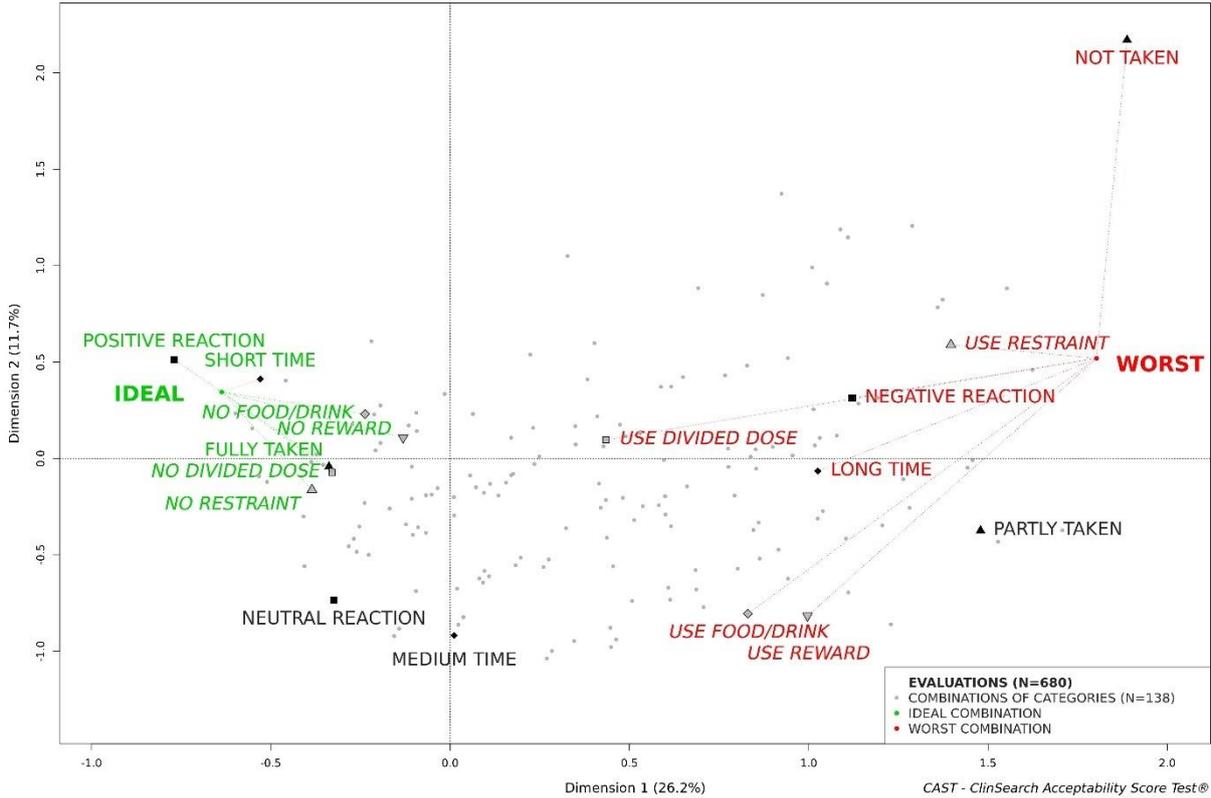


Figure 31 - Positionnement de la combinaison de modalités idéale et de la combinaison des pires modalités

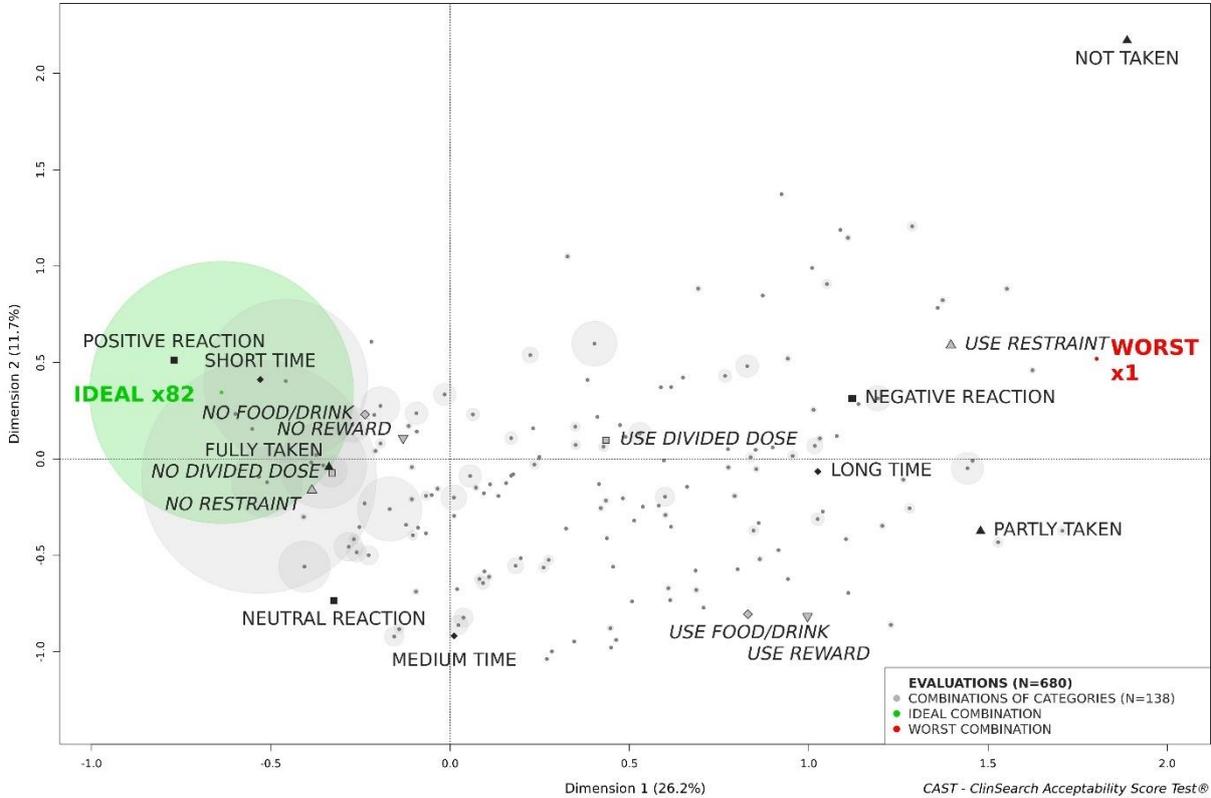


Figure 32 - Fréquences d'utilisation des différentes combinaisons de modalités utilisées

4.3.3.2. Clustering

Les évaluations sont initialement décrites par des variables catégorielles. L'ACM permet de décrire les évaluations par des variables continues : les coordonnées sur la cartographie en 3 dimensions. L'objectif du *clustering* est de regrouper les évaluations en plusieurs classes, en fonction de leurs similitudes, afin de définir des profils d'acceptabilité.

Le résultat de la CAH, Classification Ascendante Hiérarchique, est représenté dans un dendrogramme (Figure 33). Pour rappel, la hauteur d'une branche entre deux nœuds est proportionnelle à l'indice de dissimilarité entre les classes agrégées. A la vue du dendrogramme, il est possible de regrouper les évaluations en 2 ou 4 classes, en assurant une variabilité inter-classe importante.

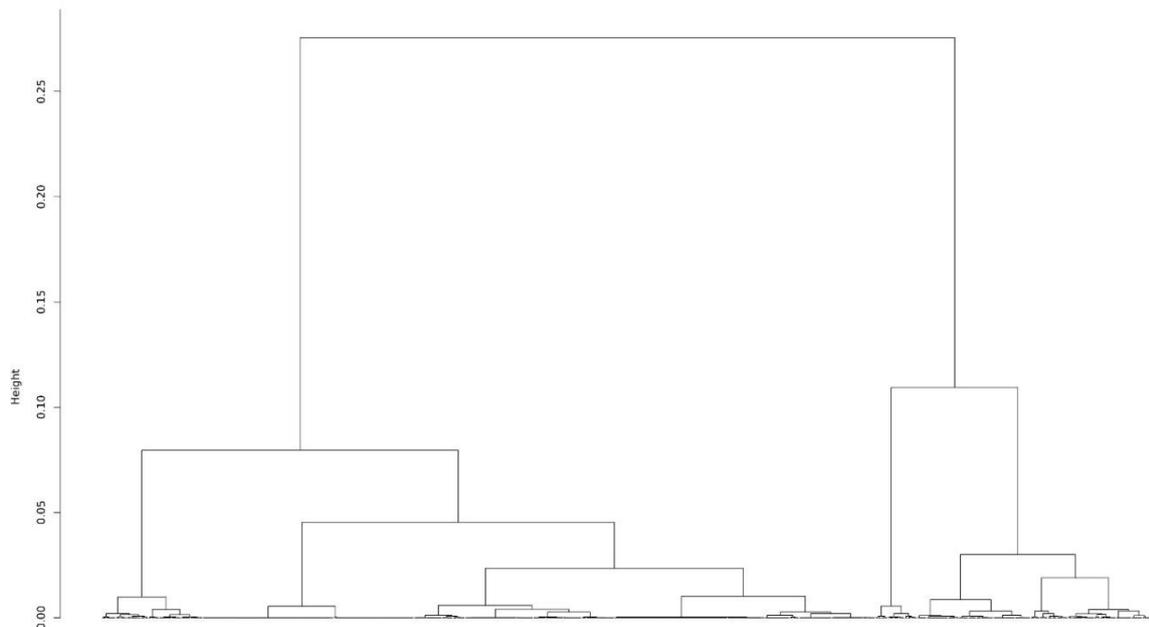


Figure 33 - Dendrogramme issu de la classification ascendante hiérarchique

Deux profils d'acceptabilité

Le dendrogramme peut être représenté, comme sur la Figure 34, sur la cartographie de l'acceptabilité. Cette figure présente une classification en deux classes après consolidation par la méthode des centres mobiles. La Figure 35 présente les modalités qui définissent les deux classes, soit les modalités significativement surreprésentées dans les sous échantillons d'évaluations associés aux classes par rapport à leur proportion dans l'ensemble du jeu de données. Plus la valeur-test est importante plus la modalité est caractéristique de la classe. Le Tableau 6 présente la répartition des modalités au sein des 2 classes.

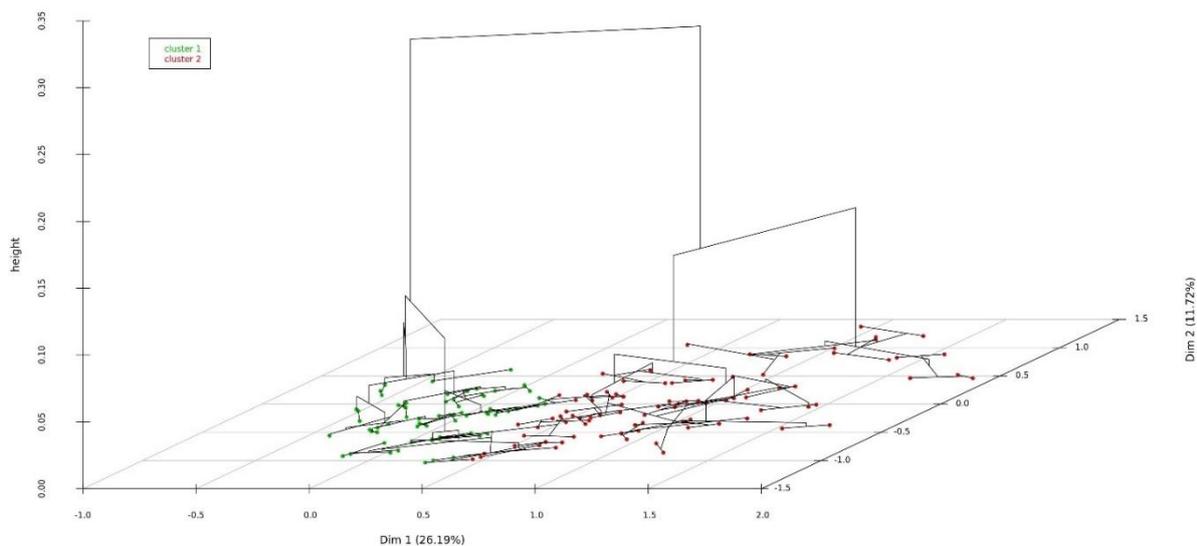


Figure 34 - Cartographie et classification en deux classes

La première classe regroupe 72% des évaluations et 44% des combinaisons de modalités. Les modalités *No restraint*, *Fully taken*, *Positive reaction*, *Short time*, *Neutral reaction*, *No divided dose*, *No food/drink* et *No reward* caractérisent la première classe (Figure 35). En effet, selon le Tableau 6, 97.7% des patients de la classe n'ont été obligé ou forcé pour la prise et pour 98.8% de ces patients toute la dose prescrite a été prise. De plus, 99.5% des évaluations

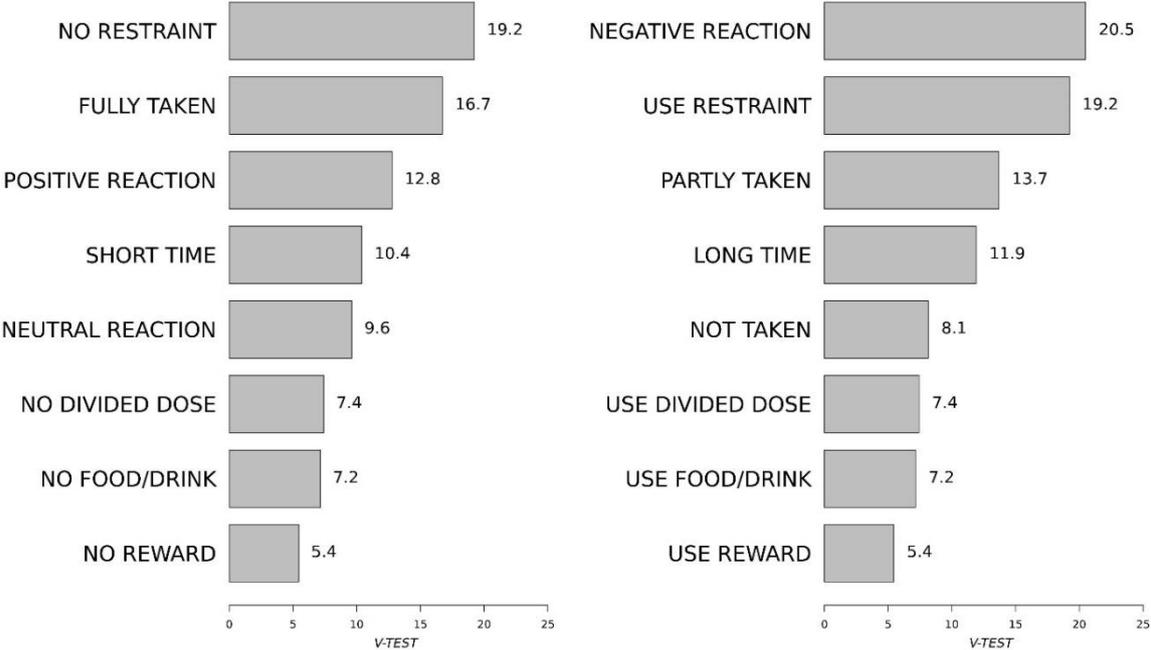
du jeu de données associées à une réaction positive sont dans cette classe, tout comme 88.7% des temps de préparation et d'administration d'une minute ou moins, 92.3% des réactions neutres et 82.9% des doses prescrites prises en plusieurs parties. Par ailleurs, 85.2% des évaluations de cette classe sont associées à une non utilisation de boisson ou de nourriture et 92.8% à une non utilisation de récompense. Ces observations à valence positive définissent donc le profil d'acceptabilité : positivement accepté (*Positively accepted*).

La seconde classe regroupe 28% des évaluations et 56% des combinaisons de modalités. Les modalités *Negative reaction*, *Use restraint*, *Partly taken*, *Long time*, *Not taken*, *Use divided dose*, *Use food/drink* et *Use reward* caractérisent la deuxième classe (Figure 35). En effet, selon le Tableau 6, 89.6% des patients de la classe ont eu une réaction négative. De plus, 92.5% des évaluations du jeu de données associées à l'utilisation de la contrainte sont dans cette classe, tout comme 90.3% des évaluations associées à une dose prescrite prise en partie, 63.5% des temps de préparation et d'administration de 2 minutes et 30 secondes et plus, 100% des doses prescrites non prises et respectivement 52.3% et 55.7% des utilisations de nourriture/boisson et de récompenses. Enfin, 65.6% des patients de la classe ont pris la dose prescrite en plusieurs parties. Ces observations à valence négative définissent donc le profil d'acceptabilité : négativement accepté (*Negatively accepted*).

Une classification en deux classes définit donc deux profils d'acceptabilité cohérents : *Positively accepted* et *Negatively accepted*. Cette dichotomie offre une solution pertinente pour classer les produits, notamment pour les autorités réglementaires qui cherchent à définir un seuil d'acceptabilité.

POSITIVELY ACCEPTED

NEGATIVELY ACCEPTED



Categories significantly over-represented in the clusters (V-TEST>1.96)

Figure 35 - Description des deux profils d'acceptabilité

Tableau 6 - Répartitions des modalités au sein des deux classes

Modalités	Classe 1		Classe 2	
	Cla/Mod ¹ (%)	Mod/Cla ² (%)	Cla/Mod (%)	Mod/Cla (%)
<i>Fully taken</i>	85.5	98.2	14.5	42.2
<i>Partly taken</i>	9.7	1.8	90.3	43.8
<i>Not taken</i>	0	0	100	14.1
<i>Positive reaction</i>	99.5	43.9	0.5	0.5
<i>Neutral reaction</i>	92.3	46.9	7.7	9.9
<i>Negative reaction</i>	20.7	9.2	79.3	89.6
<i>Short time</i>	88.7	64.3	11.3	20.8
<i>Medium time</i>	- ³	-	-	-
<i>Long time</i>	36.5	13.5	63.5	59.9
<i>No divided dose</i>	82.9	65.8	17.1	34.4
<i>Use divided dose</i>	56.9	34.2	43.0	65.6
<i>No food/drink</i>	78.6	85.2	21.4	58.9
<i>Use food/drink</i>	47.7	14.8	52.3	41.1
<i>No reward</i>	75.4	92.8	24.6	77.1
<i>Use reward</i>	44.3	7.2	55.7	22.9
<i>No restraint</i>	89.5	97.7	10.5	29.2
<i>Use restraint</i>	7.5	2.3	92.5	70.8

¹ Cla/Mod : Part de toutes les évaluations présentant la modalité se retrouvant dans la classe

² Mod/Cla : Part de toutes les évaluations de la classe présentant la modalité

³ - : Modalité qui n'est pas significativement sur- ou sous-représentée dans la classe

Quatre profils d'acceptabilité

La Figure 36 présente une classification en quatre classes après consolidation par la méthode des centres mobiles. La Figure 37 présente les caractéristiques qui définissent les quatre classes définies par la classification. Le Tableau 7 présente la répartition des modalités au sein des 4 classes.

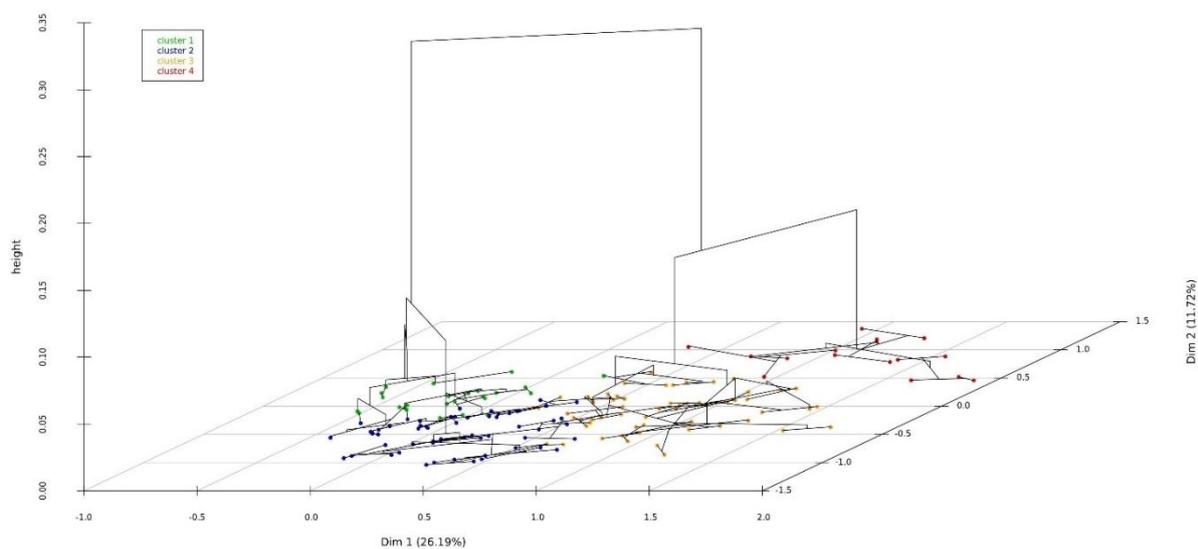


Figure 36 - Cartographie et classification en quatre classes

La première classe regroupe 50% des évaluations et 16% des combinaisons de modalités. Les modalités *Short time*, *Positive reaction*, *No food/drink*, *Fully taken*, *No restraint*, *No reward* et *No divided dose* caractérisent la première classe (Figure 37). Ces observations à valence positive définissent donc le profil d'acceptabilité bien accepté (*Well accepted*).

La seconde classe regroupe 25% des évaluations et 37% des combinaisons de modalités. Les modalités *Neutral reaction*, *Medium time*, *No restraint*, *Use food/drink*, *Fully taken*, *Use reward*, *No divided dose* et *Long time* caractérisent la deuxième classe (Figure 37). Bien que la dose de médicament prescrite soit prise dans son intégralité pour 94.8% des individus de cette

classe, ce profil est dégradé par rapport au profil *Well accepted*. En effet, selon le Tableau 7, 72.6% des patients de cette classe ont eu une réaction neutre et 58.6% des évaluations du jeu de données avec un temps de préparation et d'administration de plus d'une minute et de moins de 2 minutes et 30 secondes sont dans cette classe. De plus, pour 68.6% des évaluations de cette classe, la dose prescrite de médicament a dû être prise en plusieurs parties, et 50.6% des patients qui ont dû se voir promettre une récompense sont dans cette classe. Cette classe définit donc le profil d'acceptabilité : accepté (*Accepted*).

La troisième classe regroupe 21% des évaluations et 37% des combinaisons de modalités. Les modalités *Negative reaction*, *Use restraint*, *Partly taken*, *Long time*, *Use divided dose*, *Use food/drink* et *Use reward* caractérisent la troisième classe (Figure 37). Ces observations à valence négative définissent donc le profil d'acceptabilité : mal accepté (*Poorly accepted*).

La quatrième classe regroupe 4% des évaluations et 10% des combinaisons de modalités. Les modalités *Not taken*, *Negative reaction*, *Use restraint*, *Long time*, et *Use reward* caractérisent la quatrième classe (Figure 37). La dose prescrite n'a pas été prise pour 100% des évaluations de cette classe et 100% des patients qui n'ont pas pris toute la dose prescrite sont dans cette classe (Tableau 7). Cette classe définit donc le profil d'acceptabilité : non accepté (*Not accepted*).

Une classification en quatre classes définit donc quatre profils d'acceptabilité cohérents : *Well accepted*, *Accepted*, *Poorly accepted* et *Not accepted*. Cette partition offre une classification plus fine de l'acceptabilité.

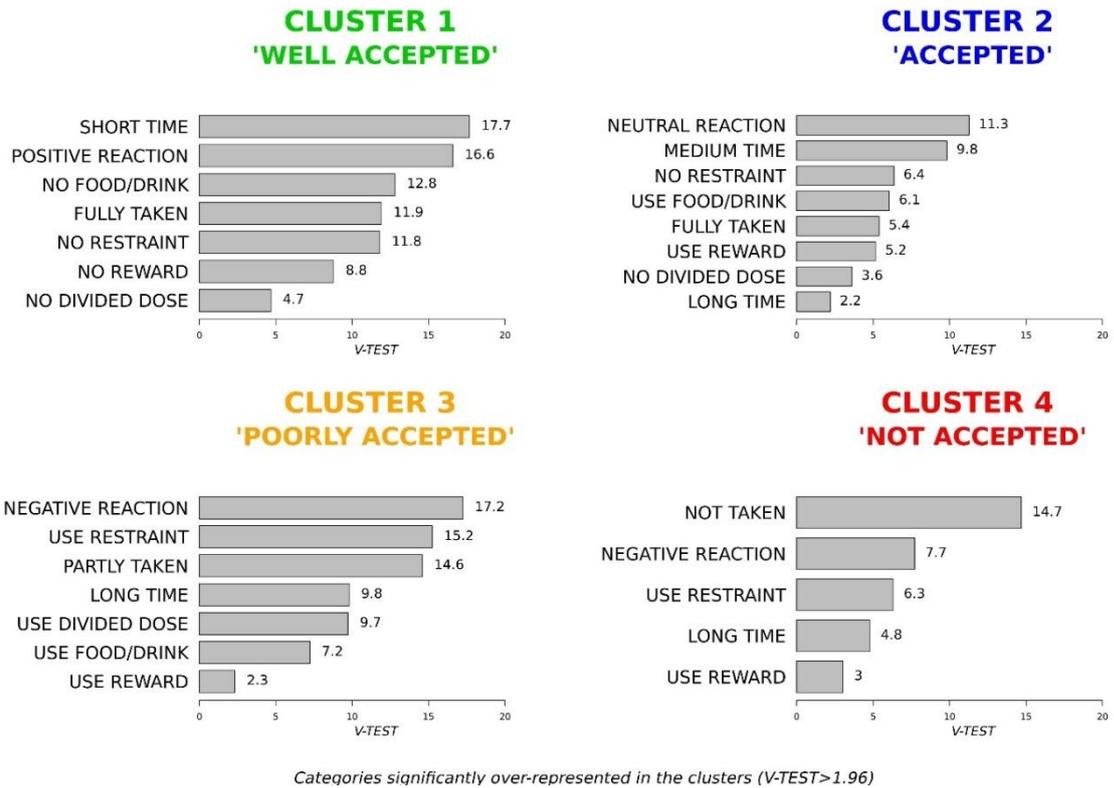


Figure 37 - Description des quatre profils d'acceptabilité

Tableau 7 - Répartitions des modalités au sein des quatre classes

Modalités	Classe 1		Classe 2		Classe 3		Classe 4	
	Cla/Mod ¹ (%)	Mod/Cla ² (%)	Cla/Mod (%)	Mod/Cla (%)	Cla/Mod (%)	Mod/Cla (%)	Cla/Mod (%)	Mod/Cla (%)
<i>Fully taken</i>	59.3	98.5	29.1	94.8	11.6	45.1	0	0
<i>Partly taken</i>	5.4	1.5	9.7	5.2	84.9	54.9	0	0
<i>Not taken</i>	0	0	0	0	0	0	100	100
<i>Positive reaction</i>	93.5	59.6	6.0	7.5	0.5	0.7	0	0
<i>Neutral reaction</i>	11.1	7.1	50.4	72.7	4.4	7.6	0	0
<i>Negative reaction</i>	_3	-	15.7	19.8	60.8	91.7	12.4	100
<i>Short time</i>	80.8	84.9	8.5	17.4	9.6	23.6	1.1	14.8
<i>Medium time</i>	22.8	9.8	58.6	49.4	-	-	-	-
<i>Long time</i>	9.9	5.3	31.5	33.1	48.1	60.4	10.5	70.4
<i>No divided dose</i>	57.4	65.9	30.5	68.6	8.0	21.5	-	-
<i>Use divided dose</i>	39.2	34.1	18.4	31.4	38.6	78.5	-	-
<i>No food/drink</i>	61.8	97.0	19.7	60.5	14.7	54.2	-	-
<i>Use food/drink</i>	6.6	3.0	45.0	39.5	43.7	45.8	-	-
<i>No reward</i>	55.2	98.5	22.0	76.7	19.8	82.6	3.0	66.7
<i>Use reward</i>	6.3	1.5	50.6	23.3	31.6	17.3	11.4	33.3
<i>No restraint</i>	60.8	96.1	30.4	94.2	7.7	28.5	1.1	22.2
<i>Use restraint</i>	8.8	3.9	6.8	5.8	70.1	71.5	14.3	77.8

¹ Cla/Mod : Part de toutes les évaluations présentant la modalité se retrouvant dans la classe² Mod/Cla : Part de toutes les évaluations de la classe présentant la modalité³ - : Modalité qui n'est pas significativement sur- ou sous-représentée dans la classe

4.3.3.3. Scoring

Le *scoring* peut s'appliquer aux médicaments et à toutes les caractéristiques "médicament" ou "utilisateur" contenue dans la base de données.

Pour illustrer cette étape nous nous intéressons au médicament le plus évalué, anonymement appelé médicament 'A' (*medicine 'A'*). La Figure 38 et la Figure 39 illustrent le positionnement du médicament 'A' sur la cartographie.

Tout d'abord, il faut identifier les évaluations de la prise de ce médicament. La prise de médicament 'A' a été évaluée chez 151 patients.

Une fois, les évaluations identifiées, il faut positionner sur la cartographie en 3 dimensions leur barycentre. Ce dernier définit la position du médicament sur la cartographie de l'acceptabilité.

Il faut ensuite assigner le barycentre à la classe dont le centre de gravité est le plus proche. En utilisant une classification avec 2 classes, le barycentre est assigné au profil d'acceptabilité *Positively accepted* (Figure 38 et Figure 39). En utilisant une classification avec 4 classes, le barycentre est assigné au profil d'acceptabilité *Well accepted* (Figure 40).

Trois ellipses de confiance (dimensions 1/2, 1/3 et 2/3), qui définissent une zone de confiance autour du barycentre, sont calculées avec une probabilité de 90%. Les ellipses sont formées de 1 000 points qui sont, pareillement au barycentre, assignés à un profil d'acceptabilité. En utilisant une classification avec 2 classes, 100% des 1 000 points qui forment chacune des trois ellipses de confiance sont assignés au profil d'acceptabilité *Positively accepted* (Figure 38 et Figure 39). En utilisant une classification avec 4 classes, l'intégralité des ellipses est assignée au profil d'acceptabilité *Well accepted* (Figure 40).

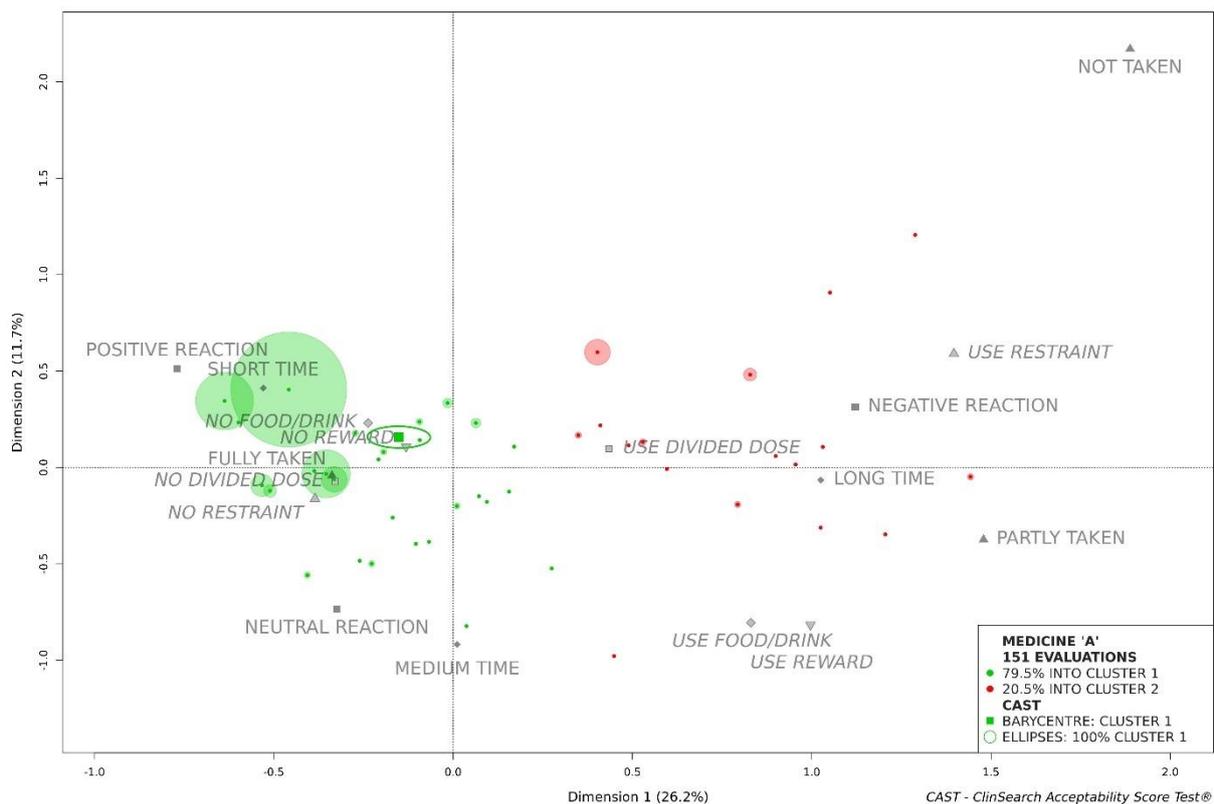


Figure 38 - Score d'acceptabilité du médicament 'A' (deux profils d'acceptabilité)

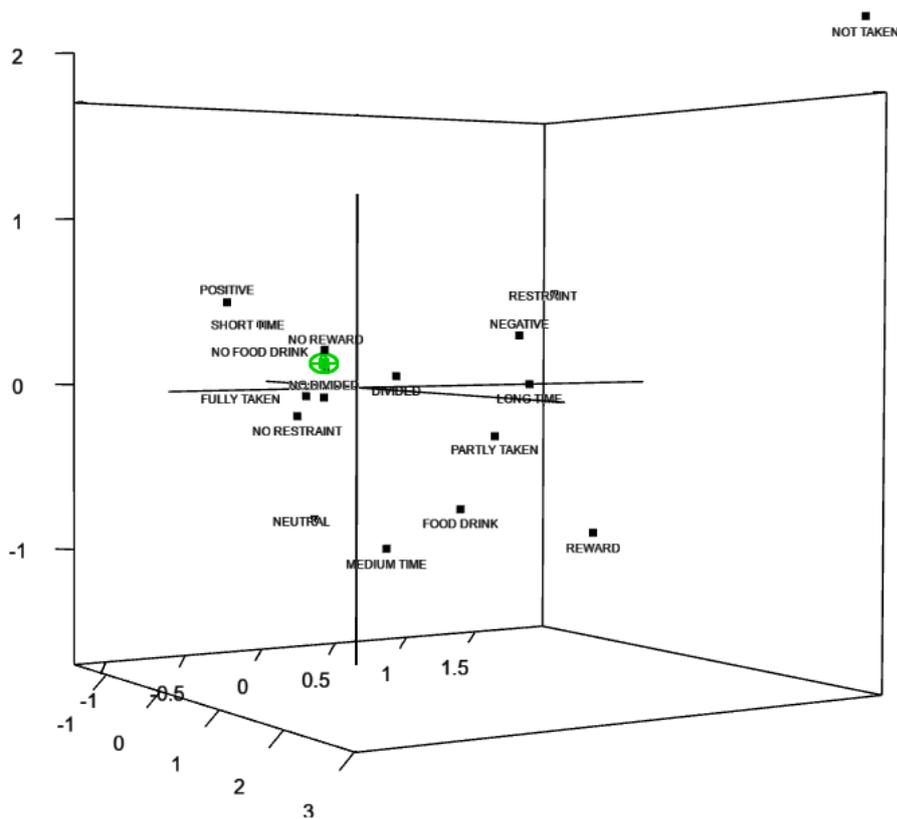


Figure 39 - Score d'acceptabilité du médicament 'A' (deux profils d'acceptabilité / cartographie 3D)

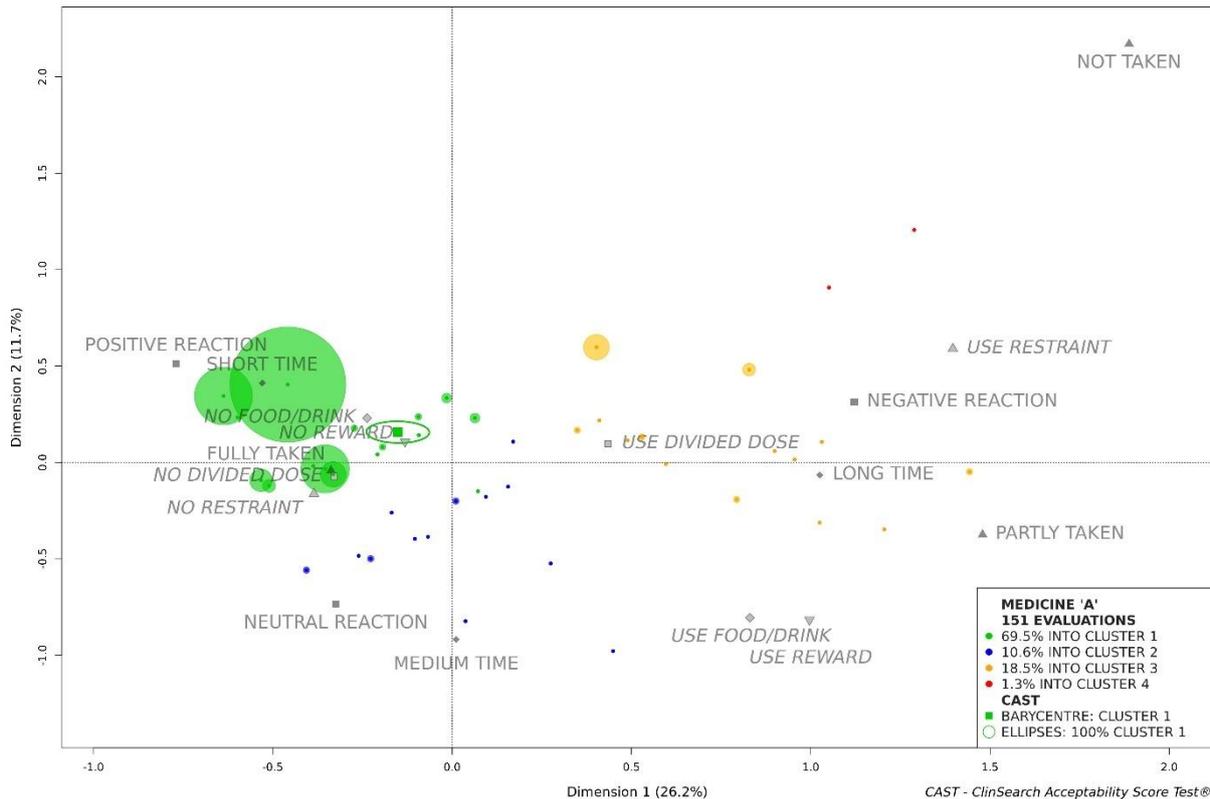


Figure 40 - Score d'acceptabilité du médicament 'A' (quatre profils d'acceptabilité)

Comparer des scores d'acceptabilité

Le référentiel permet de comparer des scores d'acceptabilité de manière standardisée. Pour illustrer la comparaison de scores d'acceptabilité, nous nous intéressons à deux médicaments évalués chez un nombre équivalent de patients : le médicament 'P' (*medicine 'P'*) qui est un analgésique, comme le médicament 'A', formulé sous forme de gélule et le médicament 'Q' (*medicine 'Q'*) qui est un antidiarrhéique sous forme de poudre orale.

La Figure 41 et la Figure 42 mettent en évidence une différence d'acceptabilité entre ces deux médicaments. Le médicament 'P' peut être considéré comme accepté, *Positively accepted* (2 profils) et *Well accepted* (4 profils), tandis que le médicament 'Q' ne peut être considéré comme accepté, *Negatively accepted* (2 profils) et *Poorly accepted* (4 profils).

Cette différence d'acceptabilité est significative car, avec un nombre d'évaluations équivalent, les ellipses de confiances ne se chevauchent pas sur la cartographie (Figure 41 et Figure 42). La taille des ellipses de confiance est dépendante du nombre d'évaluations, effectivement, la zone de confiance autour du barycentre du médicament 'A' est plus

restreinte et il s'agit du médicament le plus évalué. Cependant, la taille des ellipses de confiance dépend également de la variabilité des évaluations. Nous pouvons constater que la zone de confiance autour du barycentre du médicament 'P' est plus restreinte que celle du médicament 'Q', or ce dernier est associé à deux fois plus de combinaisons de modalités que le premier.

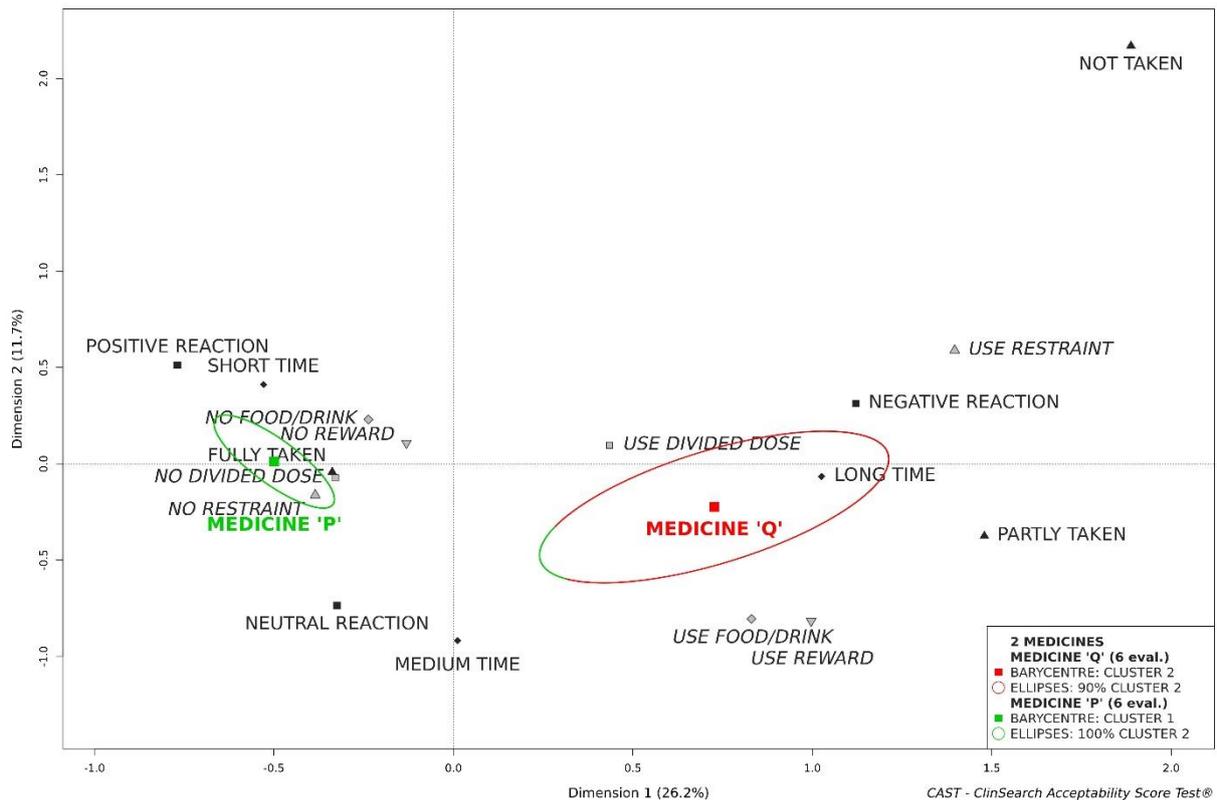


Figure 41 - Score d'acceptabilité des médicaments 'Q' et 'P' (deux profils d'acceptabilité)

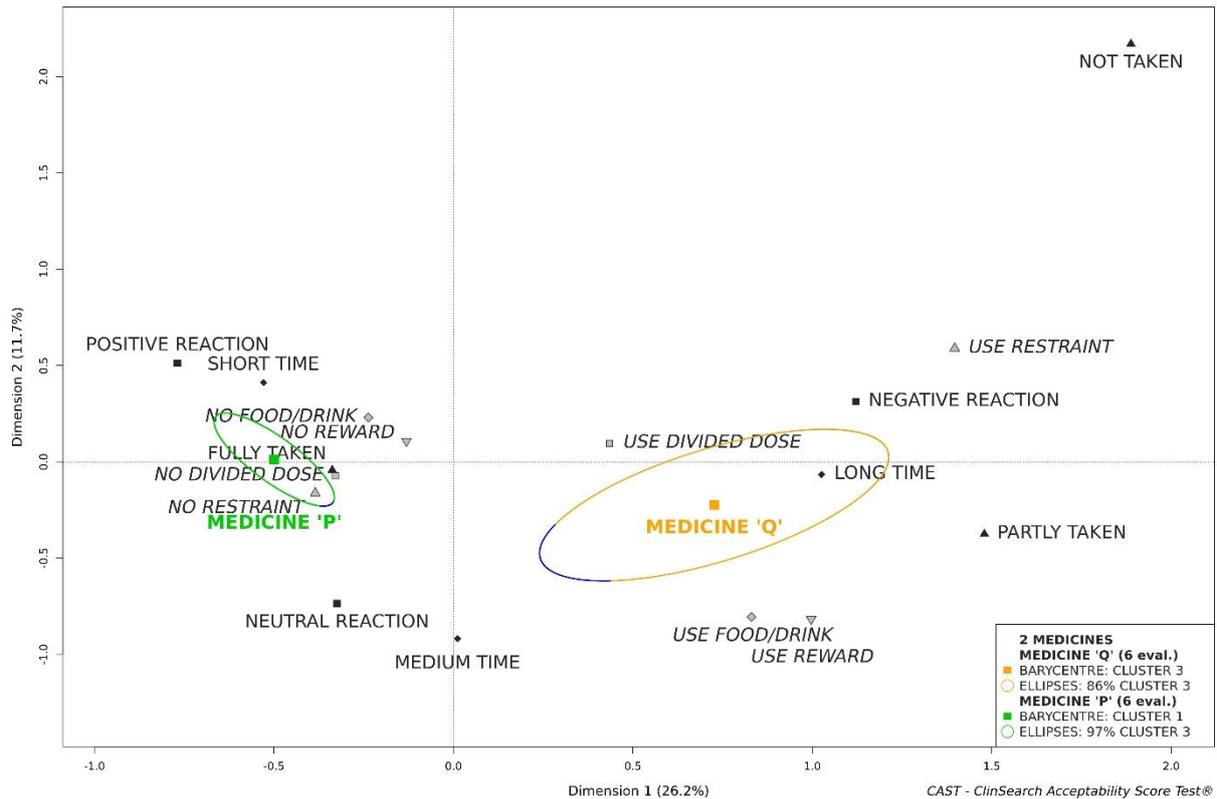


Figure 42 - Score d'acceptabilité des médicaments 'Q' et 'P' (quatre profils d'acceptabilité)

La Figure 43 présente les mesures observées associées au médicament 'Q' et la Figure 44, présente celles associées au médicament 'P'. Ces figures attestent de la relation cohérente entre les mesures observées et les scores d'acceptabilité.

Le médicament 'Q', qui ne peut être considéré comme accepté selon le référentiel, est associé, notamment, à 60% de dose prescrite prise en partie, 67% de réaction négative du patient, 67% de temps de préparation et d'administration de 2 minutes et 30 secondes ou plus, 67% de dose prescrite prise en plusieurs parties et 50% de patients obligés voir forcés. Ces options de réponse à valence négative n'ont jamais été sélectionnées dans les évaluations du médicament 'P' qui peut être considéré comme accepté selon le référentiel.

OBSERVATIONAL MEASURES - MEDICINE 'Q'

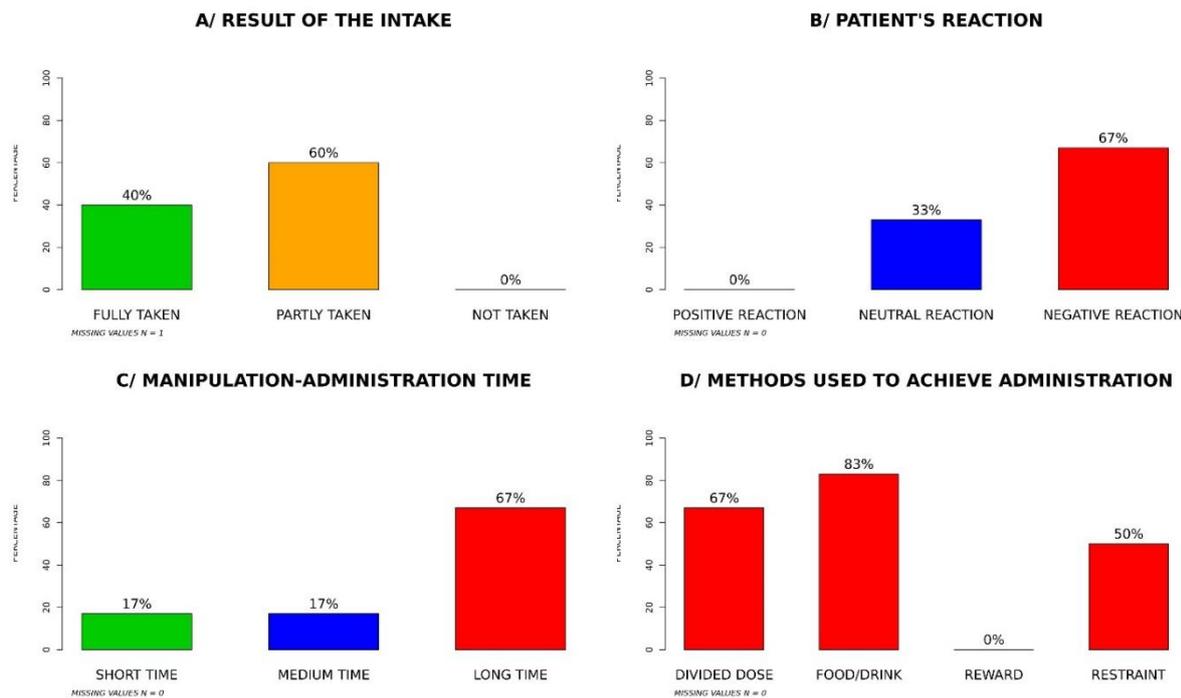


Figure 43 - Mesures observées relatives au médicament 'Q'

OBSERVATIONAL MEASURES - MEDICINE 'P'

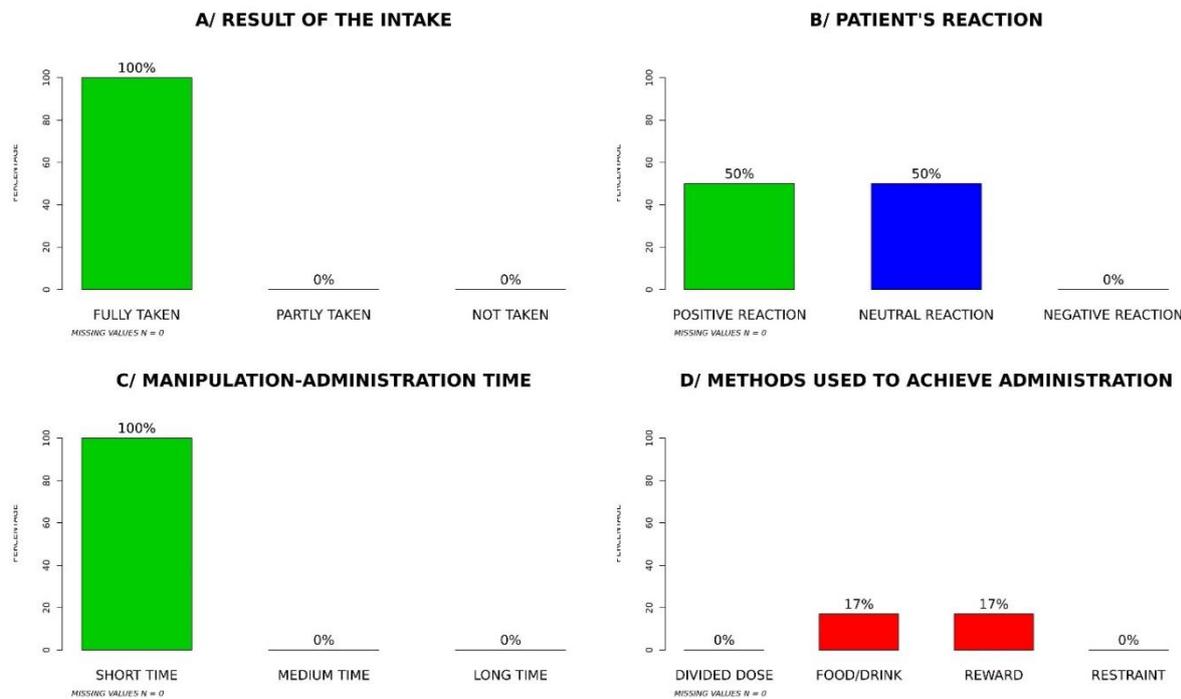


Figure 44 - Mesures observées relatives au médicament 'P'

4.3.4. Bilan développement du référentiel

L'objectif de cette première partie de l'expérimentation 1 était de définir un référentiel d'acceptabilité des médicaments en pédiatrie. Selon notre première hypothèse de travail il est possible de développer un tel référentiel en combinant des mesures observées qui reflètent des comportements d'utilisateurs variés lors de la prise de médicaments divers.

Pour éprouver cette proposition et soumettre cette hypothèse au contrôle de l'expérience, nous avons collecté un vaste jeu de données multivarié. Multivarié, du fait des différentes mesures observées qui ont été collectées pour appréhender l'acceptabilité dans ses multiples dimensions, et vaste, du fait des nombreuses évaluations qui ont été réalisées pour collecter des informations sur la prise de médicaments divers par des utilisateurs variés. Des méthodes de statistique exploratoire ont été utilisées pour structurer et synthétiser sous une forme intelligible l'information contenue dans le jeu de données et définir ainsi notre référentiel.

Le *mapping* a permis de résumer sous une forme intelligible l'information principale contenue dans le jeu de données. La cartographie en 3 dimensions obtenue permet ainsi de visualiser les relations cohérentes qui existent entre les modalités des variables et les évaluations qui sont des combinaisons de modalités. Les combinaisons composées de modalités à valence positive sont regroupées sur la cartographie et opposées à celles associées aux modalités à valence négative. La cartographie offre un système de coordonnées de référence pour représenter et comparer différents éléments dans un espace.

Le *clustering* a permis de catégoriser les combinaisons de modalités en fonction de leur position au sein du système de coordonnées de référence. Ainsi les combinaisons ont été regroupées dans différentes classes en fonction de leur similarité. Les combinaisons peuvent être regroupées en 2 ou 4 classes. Au regard des modalités surreprésentées dans ces différentes classes, ces dernières définissent des profils d'acceptabilité cohérents naturellement ordonnés : 2 profils (*Positively accepted* et *Negatively accepted*) ou 4 profils (*Well accepted*, *Accepted*, *Poorly accepted* et *Not accepted*). Une classification dichotomique offre un seuil d'acceptabilité, tandis qu'une partition en quatre classes offre une classification plus fine de l'acceptabilité. Les profils d'acceptabilité donnent du sens à la position d'un élément au sein du système de coordonnées de référence.

Les résultats de cette expérimentation valident en partie l'hypothèse 1. Il est possible de combiner des mesures observées, qui reflètent les comportements de multiples utilisateurs lors de la prise de divers médicaments, pour développer un référentiel d'acceptabilité en pédiatrie.

A partir de ce référentiel, une procédure permettant de mesurer l'acceptabilité de manière standardisée a été proposée. Celle-ci permet d'attribuer un score d'acceptabilité à tout objet d'étude : médicament ou caractéristique médicament et utilisateur. L'objet d'étude est positionné au barycentre de ses évaluations. Le score d'acceptabilité correspond à la position de l'objet d'étude au sein du système de coordonnées de référence et au profil d'acceptabilité qui lui est assigné. Ainsi un objet peut être positionné par rapport à un ensemble d'autres objets. Le référentiel offre donc une mesure du concept d'intérêt et permet d'identifier des différences d'acceptabilité.

La quatrième étape de la méthodologie consiste à démontrer la validité et la fiabilité de cette mesure pour s'assurer que l'outil mesure bien ce qu'il est censé mesurer, de manière fiable et cohérente.

4.4. Valider l'outil de mesure

L'objectif de cette étape est de démontrer la validité du référentiel d'acceptabilité développé.

La validation porte sur le questionnaire, qui permet de collecter les données d'intérêt, et sur le traitement statistique, qui permet de définir le référentiel d'acceptabilité à partir des données collectées.

Les deux dimensions principales de la validation sont la validité et la fiabilité de l'outil. Un outil valide est un outil qui mesure bien ce qu'il est censé mesurer. Un outil fiable est un outil qui mesure ce qu'il est censé mesurer de manière stable et cohérente.

4.4.1. Validité

4.4.1.1. Corrélations mesures objectives et subjectives

4.4.1.1.1. Objectif

Le référentiel d'acceptabilité (la cartographie et les profils d'acceptabilité) est défini à partir des mesures observées collectées. L'objectif de cette étape de validation est de démontrer qu'il existe une relation cohérente entre le référentiel et le ressenti des personnes en charge de la préparation et de l'administration du médicament.

4.4.1.1.2. Protocole

Chaque évaluation est une combinaison de modalités, positionnée sur la cartographie d'acceptabilité et regroupée dans une classe définissant un profil d'acceptabilité. Par ailleurs, chaque évaluation est associée à une mesure subjective de la facilité de préparation et d'administration du médicament (Figure 16). Le ressenti des personnes en charges de la préparation et de l'administration du médicament est évalué au moyen d'une échelle de Likert en 4 points : Pas du tout d'accord ; Plutôt pas d'accord ; Plutôt d'accord ; Tout à fait d'accord. Les participants doivent renseigner leur niveau d'accord avec l'allégation suivante : [le médicament] dans sa forme actuelle (couleur, taille, goût, texture, voie d'administration,

emballage, dispositif doseur, etc) se prépare facilement. La même question est reproduite pour l'administration.

Pour étudier la corrélation entre ces éléments le test du χ^2 d'indépendance a été utilisé. Ce test permet de vérifier l'indépendance, soit l'absence de lien statistique, entre deux variables. Dans ce cas, la répartition des valeurs d'une première variable ne dépend pas des valeurs d'une seconde variable. L'hypothèse nulle (H_0) est donc que les deux variables sont indépendantes. Cette hypothèse nulle est rejetée si la valeur p associée au test est inférieure ou égale à 0.05.

Afin de correspondre aux deux classes du référentiel, le ressenti des utilisateurs est recodé en deux groupes : Facile (Tout à fait d'accord ; Plutôt d'accord) et Difficile (Pas du tout d'accord ; Plutôt pas d'accord).

4.4.1.1.3. Résultats et conclusion

Le test du χ^2 met en évidence un lien statistique entre les profils d'acceptabilité des évaluations (*Positively accepted* ou *Negatively accepted*) et le ressenti des utilisateurs (Facile ou Difficile) vis-à-vis de la préparation (p.value = 0.0203) et de l'administration du médicament (p.value < 0.0001).

Ces résultats attestent l'existence d'un lien cohérent entre le référentiel et le ressenti des personnes en charge de la préparation et de l'administration du médicament. Cela renforce les résultats précédemment publiés [Ruiz, et al., 2016].

4.4.1.2. Etude qualitative

4.4.1.2.1. Objectifs

Une étude qualitative a été réalisée pour identifier les dimensions de l'acceptabilité des médicaments administrables par voie orale chez les enfants âgés de 3 à 6 ans. L'objectif est de s'assurer de l'adéquation avec les dimensions identifiées lors de la revue de la littérature et appréhendées aux moyens des mesures observées.

Cette étude qualitative a été réalisée pour mettre en évidence des spécialités pharmaceutiques et des formulations prises "facilement" et "difficilement" par les enfants. L'objectif est de s'assurer d'un lien logique entre le référentiel et le ressenti des personnes.

4.4.1.2.2. Protocole

Une étude a été réalisée en avril 2014, au sein de l'École Jacques Prévert (69100 Villeurbanne, France). Cette école accueillait 149 enfants d'origines socio-culturelles diverses, répartis en deux classes de "petits" (63 enfants de 3 à 4 ans), une classe de "moyens" (28 enfants de 4 à 5 ans) et deux classes de "moyens-grands" (14 enfants de 4 à 5 ans et 44 enfants de 5 à 6 ans).

Une semaine avant l'expérimentation 150 enveloppes ont été envoyées à l'école maternelle afin qu'elles soient remises aux parents des enfants de l'école. Ces enveloppes contenaient, une note d'information expliquant le principe de la recherche, un formulaire de consentement éclairé pour la participation de l'enfant et des parents à des groupes de discussion, ainsi qu'un questionnaire papier à compléter par les parents. Ces documents étaient également communiqués à la direction de l'école maternelle afin qu'ils soient transmis aux enseignants et à l'inspectrice de l'établissement.

Il était demandé aux parents de retourner le questionnaire papier complété, auprès de la direction de l'école maternelle, dans un délai d'une semaine. Si les parents autorisaient leur enfant à participer à un groupe de discussion, ils devaient ramener le formulaire de consentement éclairé de participation signé. Les adultes qui souhaitaient participer à l'étude devaient s'inscrire sur le planning des groupes de discussion pour adultes auprès de la direction de l'établissement scolaire.

Les questionnaires papier permettaient d'obtenir des informations sur les différentes formes galéniques administrables par voie orale (sirops, solutions buvables prêtes à l'emploi, solutions buvables à reconstituer à partir d'un liquide, solutions buvables à reconstituer à partir d'un solide, comprimés et comprimés effervescents) : fréquence de prise par l'enfant, raisons de facilité/difficulté de prise par l'enfant et dénomination de spécialités pharmaceutiques facilement/difficilement prises.

Les formes galéniques et les spécialités pharmaceutiques prises facilement/difficilement par les enfants ont été identifiées en utilisant la technique des fréquences d'occurrences. Les résultats issus des questionnaires ont été approfondis lors des groupes de discussion. Cette méthode permet de recueillir un nombre important de données en une courte période de focus attentionnel [Morgan, 1996], ce qui est nécessaire pour la réalisation de tests chez

l'enfant. Cette méthode permet également une vue plus large du sujet d'intérêt et un temps d'acquisition et de traitement des données plus court que les entretiens individuels [Morgan, 1996].

Les groupes de discussion avec les enfants ont été réalisés pendant les horaires de classes. L'intervention a été menée de manière à être ludique et enrichissante pour l'enfant, et sa brièveté, environ 20 minutes, n'avait que peu d'impact sur le travail pédagogique de l'enseignant. Les groupes de discussion pour adultes durait environ 30 minutes et était réalisé à 8h30 ou 16h30. Les groupes de discussion regroupaient entre 3 et 5 participants et étaient réalisés au sein d'une des salles de l'école, spécialement aménagée pour l'étude. Les entretiens étaient enregistrés au moyen d'un magnétophone et d'une caméra vidéo.

Des guides d'entretien, spécifiques des populations interrogées, permettaient de standardiser le déroulement des discussions. L'entretien débutait par une discussion générale sur l'acceptabilité et le rejet des médicaments. L'objectif était d'identifier les raisons d'une prise facile ou d'une prise difficile de médicament. La deuxième partie de l'entretien portait sur les spécialités pharmaceutiques prises facilement/difficilement par les enfants, selon les résultats des questionnaires papier. La dernière partie de l'entretien portait sur les caractéristiques de deux médicaments hypothétiques : le pire des médicaments et le médicament idéal.

4.4.1.2.3. Résultats et conclusion

Cinquante-quatre questionnaires papier ont été retournés. Il concernait 57% de garçons et 43% de fille ; 36% d'enfants de 3 ans, 21% d'enfants de 4 ans, 30% d'enfants de 5 ans et 13% d'enfants de 6 ans.

Par la suite, 55 enfants de 3 à 6 ans ont participé à 15 groupes de discussion (Figure 45 et Figure 46) et 9 adultes (7 mères et 2 pères) ont participé à 2 groupes de discussion (Figure 47).



Figure 45 - Groupe de discussion enfants (classe de "petits")



Figure 46 - Groupe de discussion enfants (classe de "moyens-grands")



Figure 47 - Groupe de discussion adultes

Dimensions de l'acceptabilité : littérature vs étude qualitative

Les verbatim associés à des prises de médicament faciles et difficiles sont représentés dans des nuages de mots, respectivement Figure 48 et Figure 49. Ces nuages de mots synthétisent l'information issue des questionnaires papier et des groupes de discussion. Plus la taille de la police d'un mot est importante, plus le verbatim a été utilisé.

Le rôle central de la palatabilité dans l'acceptabilité des médicaments administrables par voie orale en pédiatrie est confirmé par les résultats de cette étude. En effet le *goût* est le verbatim le plus utilisé pour décrire les prises faciles et difficiles de médicament. *Bon* et *agréable* décrivent une prise facile tandis que *pas bon*, *mauvais* et *désagréable* décrivent une prise difficile. Ces adjectifs sont associés à la palatabilité des produits. D'autres verbatim reflètent les différentes composantes de la palatabilité : *sucré* (prise facile) et *trop sucré* ou *amer* (prise difficile) pour le goût ; *caramel*, *fraise*, *orange*, *fruité* ou *aromatisé* (prise facile) et *banane*, *parfum* ou *odeur* (prise difficile) pour l'arôme ; *texture*, *pâteux*, *sensation en bouche* et *consistance* (prise difficile) pour la texture.

La présence de verbatim tels que *rose* ou *couleur* (Figure 48) et *aspect* (Figure 49) souligne l'importance de l'apparence du produit dans l'acceptabilité. Les verbatim *facile à avaler* ou

facilité absorption pour une prise facile et *difficile à avaler* ou *dure à avaler* pour une prise difficile, soulignent eux l'importance de l'avalabilité.

Le rôle crucial de la facilité de préparation du produit est mis en évidence par les résultats de cette étude. En effet, les verbatim *facile d'emploi*, *tout prêt* ou *pas de préparation* peuvent expliquer une prise facile, tandis qu'une prise difficile peut être décrite par un médicament *mal dissout* ou un *reste de poudre*. Le verbatim *facile à administrer* (Figure 48) reflète un mode d'administration adapté à l'enfant, ce qui n'est pas le cas pour *peur*, *angoisse*, *fausse route*, ou *pique* (Figure 49).

L'importance de la dose prescrite est également mise en avant par ces résultats : *petite dose* ou *dosable* (Figure 48) et *quantité* ou *trop à boire* (Figure 49). Tout comme le rôle du packaging, *ampoule en verre* (prise difficile), et des dispositifs doseurs/d'administration, *Pipette*, *Pas de risque de renverser*, *cuillère* et *facile à doser* (prise facile).

Ces résultats mettent en évidence l'adéquation entre les dimensions de l'acceptabilité identifiées lors de la revue de la littérature et celles identifiées lors de l'étude qualitative menée chez les enfants de 3 à 6 ans.

Ces différentes dimensions sont appréhendées dans notre méthodologie par un ensemble de mesures observées. On trouve, dans les résultats de l'étude qualitative, des liens directs à ces mesures. En effet, la forte utilisation des verbatim *aime* (prise facile) et *aime pas* (prise difficile) renvoie à l'importance de la réaction du patient alors que *ne veut pas boire*, *vomis*, *recrache* et *refus* associés à une prise difficile soulignent l'importance du résultat de la prise dans l'acceptabilité. De plus, le temps semble être une mesure pertinente car les verbatim *rapide* et *rapide à avaler* sont associés à une prise facile. Par ailleurs, les verbatim *dans jus de fruit* ; *dans un yaourt*, *dans du lait*, *cache dans yaourt* (Figure 48) et *on ne peut pas gruger* (Figure 49) renvoient à l'utilisation d'aliment et de boisson pour permettre la prise.

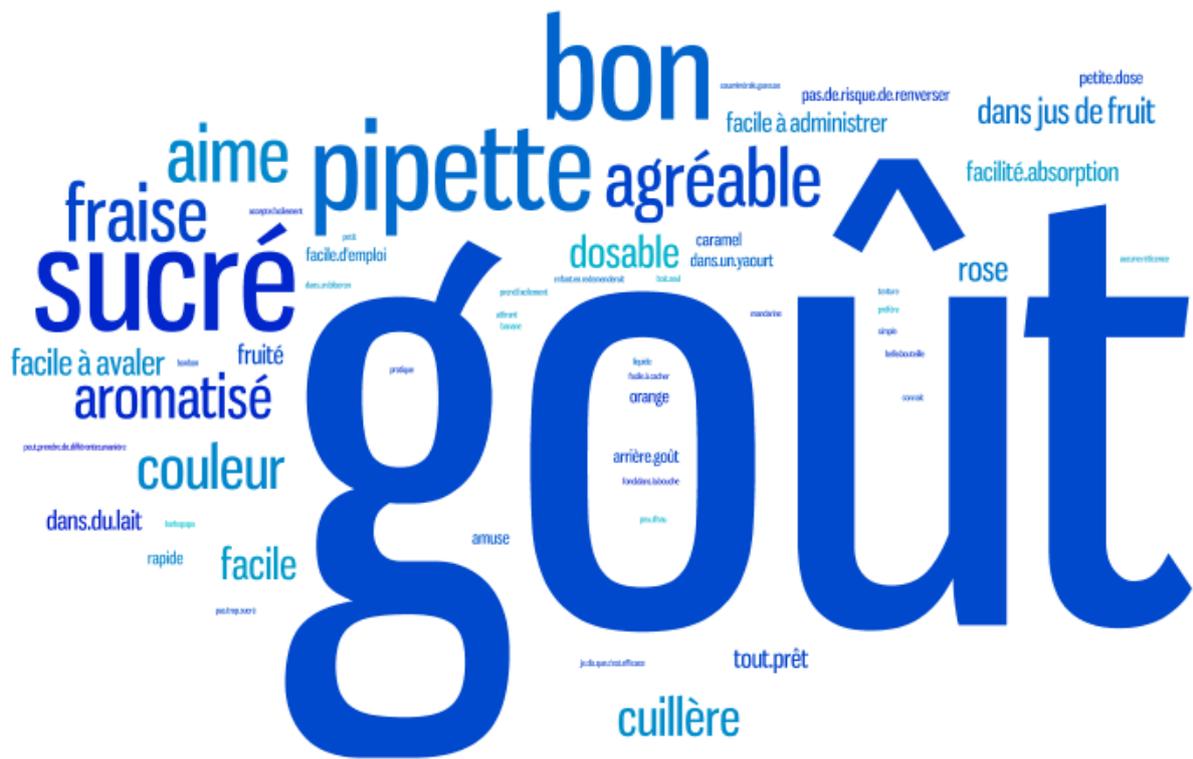


Figure 48 - Nuage de mot associé à la facilité de prise



Figure 49 - Nuage de mot associé à la difficulté de prise

Acceptabilité des médicaments : référentiel vs étude qualitative

Les sirops et les solutions buvables à reconstituer à partir d'un solide (ex : poudres en sachet) sont les deux formes galéniques les plus consommées dans la population étudiée (54 questionnaires papier). Respectivement, 98.1% et 59.3% des enfants ont consommé ce type de médicament il y a moins d'un an, seulement 1.9% et 16.7% des enfants n'ont jamais été traités avec ces formes pharmaceutiques.

Concernant les autres formes, 38.8% des enfants n'ont jamais pris de solutions buvables prêtes à l'emploi (ampoules...), 49% des enfants n'ont jamais pris de solutions buvables à reconstituer à partir d'un liquide (gouttes, ampoules), 76.9% des enfants n'ont jamais pris de comprimés et 90.6% des enfants n'ont jamais pris de comprimés effervescents.

Selon les résultats de l'étude qualitative, les sirops sont une forme galénique qui se prend très facilement ou plutôt facilement pour 92.2% des enfants des enfants de 3 à 6ans, selon les parents sondés. Les solutions buvables à reconstituer à partir d'un solide sont une forme galénique qui ne se prend pas aussi facilement. Elle se prend très facilement ou plutôt facilement pour 47.7% des enfants et se prend plutôt difficilement ou très difficilement pour 52.3% des enfants. La Figure 50 met en évidence cette même différence d'acceptabilité en utilisant le référentiel. Les formes orales liquides sont très bien acceptées (profil *Well accepted*) tandis que les poudres à reconstituer sont moins bien acceptées (profil *Accepted*) chez les enfants de 3 à 6ans.

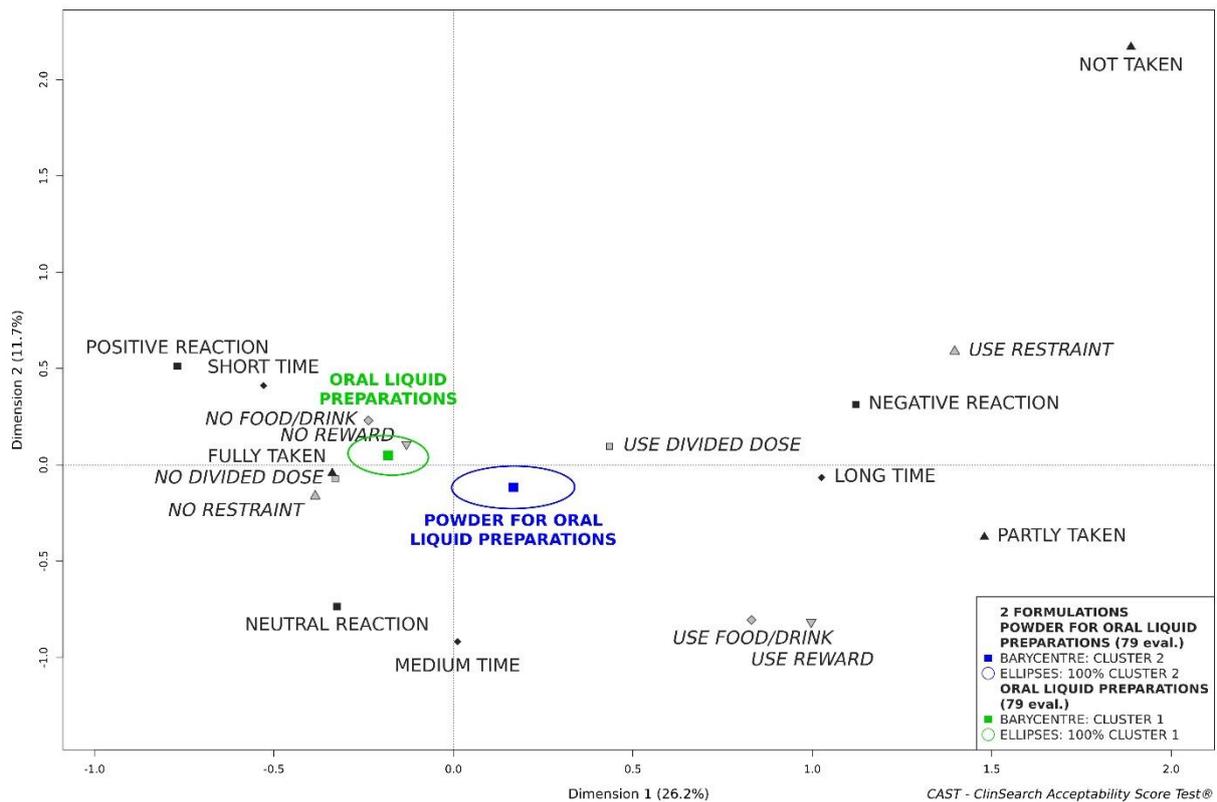


Figure 50 - Référentiel vs étude qualitative : formulations

A la question “Quel est le médicament que votre enfant prend très facilement ?” le médicament le plus souvent cité a été cité 35 fois. Il s’agit du médicament ‘A’, un analgésique formulé sous forme de suspension buvable édulcorée. A la question “Quel est le médicament que votre enfant prend très difficilement ?” le médicament le plus souvent cité a été cité 10 fois. Il s’agit du médicament ‘Z’ (*medicine ‘Z’*), un antidiarrhéiques formulé sous forme de poudre pour suspension buvable. Ces résultats ont été confirmés lors des groupes de discussion.

La Figure 51 met en évidence cette même différence d’acceptabilité chez les enfants de 3 à 6ans, en utilisant le référentiel d’acceptabilité. Le médicament ‘A’ est bien accepté (profil *Well accepted*) tandis que le médicament ‘Z’ tend à être mal accepté (profil *Poorly accepted*).

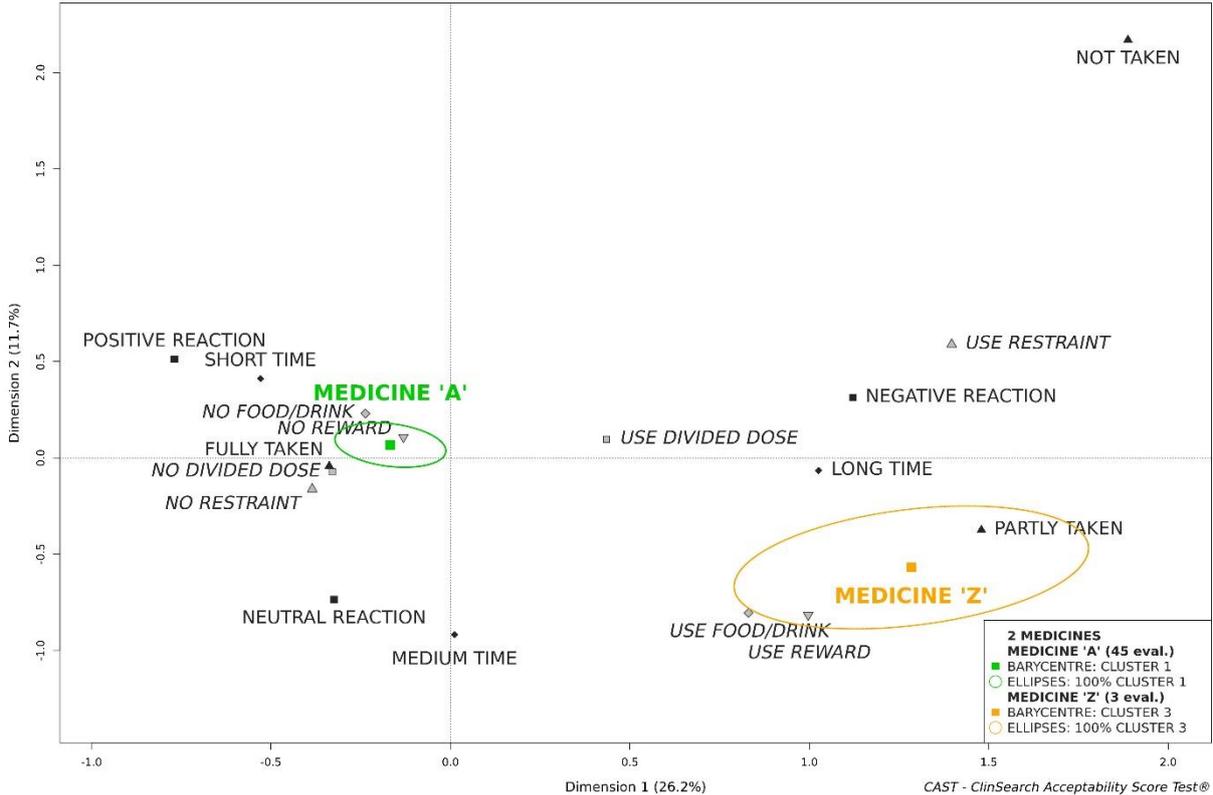


Figure 51 - Référentiel vs étude qualitative : spécialités pharmaceutiques

4.4.2. Fiabilité

4.4.2.1. Fiabilité inter observateurs

4.4.2.1.1. Objectif

Les mesures observées ont été choisies pour fournir des informations valides et fiables indépendamment des caractéristiques des médicaments et des utilisateurs. L'observateur doit reporter des comportements observables et non pas déduire, à partir de ces comportements, le ressenti du patient. L'utilisation de mesures objectives, qui portent sur des faits observables, et non de mesures subjectives, qui portent sur des opinions ou des affects, nous permet de fiabiliser nos mesures. Cependant, le questionnaire peut être complété par différentes personnes (parent, médecin, infirmier...), il reste donc nécessaire de démontrer que l'observateur n'a pas d'impact significatif sur les observations réalisées et donc sur le choix des options de réponse.

4.4.2.1.2. Protocole

La fiabilité inter-observateurs vérifie la cohérence parmi les réponses lorsque le questionnaire est complété par deux observateurs différents. Pour évaluer la fiabilité inter-observateurs, nous avons donc collecté des doubles évaluations : deux questionnaires qui concernent une même prise de médicament et qui sont complétés indépendamment par deux observateurs distincts.

Les données issues des N doubles évaluations sont arrangées, pour chacune des mesures, dans une table (Tableau 8), où n_{ij} correspond au nombre d'évaluations associées à la modalité i par l'observateur 1 et à la modalité j par l'observateur 2.

Tableau 8 - Agencement des données issues des doubles évaluations pour les variables à k modalités

		Observateur 2				Total
		1	2	...	k	
Observateur 1	Modalités					
	1	n_{11}	n_{12}		n_{1k}	$n_{1.}$
	2	n_{21}	n_{22}		n_{2k}	$n_{2.}$
	...					
	k	n_{k1}	n_{k2}		n_{kk}	$n_{k.}$
Total	$n_{.1}$	$n_{.2}$		$n_{.k}$	N	

Le premier indicateur de la fiabilité inter-observateurs est, pour chacune des variables, le pourcentage d'accord entre les deux observateurs, soit la somme de la diagonale du Tableau 8 divisée par le nombre N de doubles évaluations.

Le second indicateur est le Kappa de Cohen. Il s'agit d'une mesure de la concordance des réponses des deux observateurs qui prend en considération les concordances par chance [Byrt, et al., 1993]. Le calcul du kappa de Cohen (k) se fait de la manière suivante :

$$k = \frac{(Po - Pe)}{(1 - Pe)} \text{ avec } Po = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^k n_{ii} \text{ et } Pe = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^k n_{i.} \cdot n_{.i}$$

Le Kappa de Cohen peut prendre des valeurs de -1 à 1. Un intervalle de confiance peut être calculé à partir de l'erreur type du Kappa [Fleiss, et al., 1969]. Cet indicateur statistique est fortement influencé par la distribution des évaluations parmi les modalités (prévalence) et par le biais entre les observateurs. Le biais est la différence d'utilisation des différentes modalités par les observateurs. Le Kappa de Cohen doit donc être présenté avec des indicateurs qui permettent d'appréhender la prévalence et le biais [Byrt, et al., 1993]. Le *Bias index* (BI), le *prevalence index* (PI) et le *Prevalence Adjusted Bias Adjusted Kappa* (PABAK) sont de tels indicateurs.

Pour les variables à 2 modalités, le calcul du BI se fait de la manière suivante : $|(n_{11} + n_{12})/N - (n_{11} + n_{21})/N|$ i.e. $|n_{12} - n_{21}|/N$. Le BI prend une valeur entre 0 et 1. BI est nulle quand $n_{12} = n_{21}$, à l'inverse BI est égal à 1 quand n_{12} ou n_{21} est égal à N.

Pour les variables à 2 modalités, l'estimation de PI se fait de la manière suivante : $|n_{11} - n_{22}|/N$. Tout comme le BI, le PI prend une valeur entre 0 et 1. Le PI est nul quand $n_{11} = n_{22}$, à l'inverse PI est égal à 1 quand $n_{11} = 0$ et $n_{22} = N$ ou quand $n_{11} = N$ et $n_{22} = 0$.

Toujours pour les variables à 2 modalités, le PABAK est le Kappa de Cohen obtenu quand n_{11} et n_{22} sont remplacés par leur moyenne $(n_{11} + n_{22})/2$, et quand n_{12} et n_{21} sont remplacés par $(n_{12} + n_{21})/2$. Quand le biais augmente le Kappa de Cohen augmente et quand la prévalence augmente le Kappa de Cohen diminue. Ainsi le PABAK peut être inférieur ou supérieur au Kappa de Cohen en fonction des valeurs de BI et PI. Si la prévalence, soit PI, et/ou le biais, soit BI, sont importants le PABAK doit être privilégié au Kappa de Cohen.

BI et PI ne peuvent être calculés pour les variables à plus de 2 modalités. Dans ce cas le PABAK doit être présenté en complément du Kappa de Cohen pour appréhender les effets de la prévalence et du biais.

Le PABAK est le Kappa de Cohen obtenu quand les fréquences $n_{ii}, (i=1\dots k)$ sont remplacées par $\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k n_{ii}$ et $n_{ij} (i \neq j)$ par $\frac{1}{k(k-1)} \sum_{i \neq j} n_{ij}$.

L'interprétation du Kappa de Cohen, tout comme du PABAK, peut se faire selon la grille de lecture proposée par Landis et Koch [Landis, et al., 1977] : Désaccord (<0.00) ; Accord très faible (0.00 to 0.20) ; Accord faible (0.21 to 0.40) ; Accord moyen (0.41 to 0.60) ; Accord satisfaisant (0.61 to 0.80) ; Accord excellent (0.81 to 1.00).

4.4.2.1.3. Résultats et conclusion

Pour évaluer la fiabilité inter-observateurs associée au questionnaire, 63 doubles évaluations ont été collectées. Les doubles évaluations portent sur des prises de médicaments à domicile (7%) et à l'hôpital (93%) chez des patients de différents groupes d'âge (47% [naissance:2a.], 23% [3a.:5a.], 7% [6a.:8a.], 15% [9a.:11a.] et 8% [12a.:14a.]), dont 57% de filles. Les évaluations concernent 27 spécialités pharmaceutiques distinctes réparties en 11 classes ATC2. Trois voies d'administration (73% orale, 24% pulmonaire et 3% parentérale) et 13 formulations (31% suspension buvable, 19% solution pour inhalation, 10% poudre pour solution buvable, 9% poudre pour suspension buvable, 5% gélule gastro-résistante, 5% comprimé orodispersible...) sont représentées.

Quatre différents couples d'observateurs ont réalisé les 61 doubles évaluations : un parent et un attaché de recherche (N=27), une infirmière et un attaché de recherche (N=27), un parent et un parent (N=6) ainsi qu'un(e) attaché(e) de recherche et un(e) attaché(e) de recherche (N=3).

Les données des doubles-évaluations, pour les sept variables utilisées dans l'analyse multivariée pour définir le référentiel d'acceptabilité, sont agencées dans le Tableau 9, le Tableau 10, le Tableau 11, le Tableau 12, le Tableau 13, le Tableau 14 et le Tableau 15. L'observateur 1 regroupe 33 évaluations de parents, 27 évaluations d'infirmières et 3 évaluations d'attachés de recherche. L'observateur 2 regroupe 6 évaluations de parents et 57 évaluations d'attachés de recherche.

Tableau 9 - Doubles évaluations "Result of the intake"

Result of the intake		Observateur 2		
		Fully taken	Partly taken	Not taken
Observateur 1	Fully taken	60	1	0
	Partly taken	1	1	0
	Not taken	0	0	0

Tableau 10 - Doubles évaluations "Patient's reaction"

Patient's reaction		Observateur 2		
		Positive	Neutral	Negative
Observateur 1	Positive	18	5	2
	Neutral	3	18	8
	Negative	0	1	8

Tableau 11 - Doubles évaluations "Manipulation - administration time"

Manipulation - administration time		Observateur 2		
		Short	Medium	Long
Observateur 1	Short	23	5	3
	Medium	2	2	2
	Long	0	2	23

Tableau 12 - Doubles évaluations "Divided dose"

Divided dose		Observateur 2	
		No	Use
Observateur 1	No	42	6
	Use	3	12

Tableau 13 - Doubles évaluations "Food/drink"

Food/drink		Observateur 2	
		No	Use
Observateur 1	No	58	1
	Use	0	4

Tableau 14 - Doubles évaluations "Reward"

Reward		Observateur 2	
		No	Use
Observateur 1	No	61	1
	Use	0	1

Tableau 15 - Doubles évaluations "Restraint "

Restraint		Observateur 2	
		No	Use
Observateur 1	No	55	5
	Use	1	2

Le Tableau 16 présente les indicateurs qui permettent d'évaluer la fiabilité inter-observateurs. Les pourcentages d'accord entre les observateurs mettent en évidence un bon accord pour les différentes variables. Seul, la variable *Patient's reaction* a un pourcentage d'accord très légèrement inférieur à 70%, et la variable *Manipulation-administration time* inférieur à 80%. Pour ces deux variables 90% (Tableau 10) et 79% (Tableau 11) des incohérences, diffèrent d'une seule modalité sur l'échelle ordinale à 3 niveaux.

Les valeurs de BI (Tableau 16), pour les variables à 2 modalités, mettent en évidence l'absence de biais. A la vue des Tableau 9, Tableau 10 et Tableau 11 il n'y a pas de biais pour les variables à 3 modalités.

Les valeurs de PI (Tableau 16), traduisent, pour les variables à deux modalités, d'importantes différences dans l'utilisation des modalités, notamment pour *Food/drink*, *Reward* et *Restraint*. Bien que le PI ne puisse pas être calculé pour les variables avec plus de deux modalités, le Tableau 9, le Tableau 10 et le Tableau 11 mettent en évidence des différences dans la prévalence relative des modalités notamment pour les variables *Manipulation-administration time* et *Result of the intake*. La modalité *Not taken* n'a pas été utilisée dans les doubles évaluations et les modalités ci-après sont sous-représentées par rapport au jeu de données dans son ensemble : *Partly taken*, *Medium time*, *Use food/drink*, *Use reward* et *Use restraint*. Ces différences d'utilisation des modalités, entre les doubles évaluations et le jeu de données complet, reflètent les différences de comportements utilisateur observés à l'hôpital et à domicile. En effet, la majorité des doubles évaluations, 93%, ont été collectées à l'hôpital.

Le Kappa de Cohen est fortement influencé par les différences de distribution des évaluations parmi les modalités des variables. Quand le PI augmente le Kappa de Cohen diminue. Au regard des très importantes différences dans l'utilisation des différentes modalités des variables, le PABAK doit être privilégié au Kappa de Cohen.

Selon le PABAK il n'y a pas de variables associées à un désaccord, un accord très faible, ou un accord faible entre les observateurs. La variable *Patient's reaction* est associée à un accord moyen, les variables *Divided dose* et *Manipulation - administration time* à un accord satisfaisant et les variables *Restraint*, *Result of the intake*, *Reward* et *Food/drink* à un accord excellent entre les observateurs.

Tableau 16 - Fiabilité inter-observateurs

Variables	Pourcentages d'accord entre les observateurs	Prevalence index (PI) [0;1]	Biais index (BI) [0;1]	Kappa de Cohen (IC: 95%) [-1;1]	PABAK (IC: 95%) [-1;1]
<i>Result of the intake</i>	96.8	-	-	0.48 ([-0.13;1.00])	0.95 ([0.89;1.00])
<i>Patient's reaction</i>	69.8	-	-	0.59 ([0.43;0.75])	0.55 ([0.38;0.72])
<i>Manip.-admin. time</i>	76.2	-	-	0.72 ([-0.36;1.00])	0.66 ([0.51;0.82])
<i>Divided dose</i>	85.7	0.48	0.05	0.63 ([0.41;0.85])	0.71 ([0.54;0.89])
<i>Food/drink</i>	98.4	0.86	0.02	0.88 ([0.65;1.00])	0.97 ([0.91;1.00])
<i>Reward</i>	98.4	0.95	0.02	0.66 ([0.04;1.00])	0.97 ([0.91;1.00])
<i>Restraint</i>	90.5	0.84	0.06	0.36 ([-0.03;0.75])	0.81 ([0.66;0.95])

Ces résultats démontrent une bonne fiabilité inter-observateurs. Ainsi, les mesures observées fournissent des évaluations fiables indépendamment des personnes qui réalisent les observations. Il reste cependant nécessaire de collecter plus de doubles évaluations à domicile pour observer des situations différentes et capter des comportements utilisateur.

4.4.2.2. Fiabilité statistique du référentiel

4.4.2.2.1. Significativité du référentiel

4.4.2.2.1.1. Objectif

La cartographie de l'acceptabilité résume l'information principale du jeu de données et synthétise les relations entre variables et les associations entre modalités. Il reste cependant nécessaire de s'assurer de la significativité des relations entre les éléments mises en évidence par le *mapping*.

4.4.2.2.1.2. Protocole

Le test de permutation est une méthode non-paramétrique de test d'hypothèses, qui permet de tester une hypothèse H_0 , selon laquelle les observations sont interchangeables, contre une hypothèse alternative H_1 [Good, 2000]. Si l'hypothèse H_0 est vraie, permuter les observations, soit réarranger l'ordre des modalités pour chaque variable indépendamment des autres, n'a pas d'impact sur le résultat du *mapping*.

La statistique de test, utilisée pour évaluer le résultat du *mapping*, est le pourcentage d'inertie cumulé des trois dimensions de la cartographie. Cette statistique représente la variabilité du jeu de données expliquée par la carte. Plus la valeur est importante plus le jeu de données est structuré.

Cette statistique de test est calculée pour chacun des 1 000 000 échantillons permutés. Ces échantillons sont obtenus par une permutation des 680 modalités associées à chacune des variables. A partir des valeurs obtenues, on construit la distribution permutationnelle de la statistique de test. La proportion des valeurs obtenues supérieures ou égales à la valeur observée pour l'échantillon de données original, qui est de 48.9%, correspond à la p-value. On rejette H_0 si cette valeur est inférieure à 5%, qui est le risque α , soit le risque de rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie, retenu a priori pour ce test.

4.4.2.2.1.3. Résultats et conclusion

La Figure 52 présente la distribution permutationnelle du pourcentage d'inertie cumulé sur les trois dimensions de la cartographie. L'inertie moyenne sous l'hypothèse nulle est de 34.1%. L'inertie minimum de 31.9% et maximum de 36.7%. La probabilité d'obtenir une valeur au

moins aussi grande que la valeur observée, soit 48.9%, sous la distribution simulée, est de 0/1 000 000.

L'hypothèse H0 est donc rejetée. L'arrangement entre les observations au sein du jeu de données est très significativement différent d'un arrangement aléatoire. Le jeu de données est donc très structuré et l'inertie cumulée des trois dimensions de la cartographie très importante.

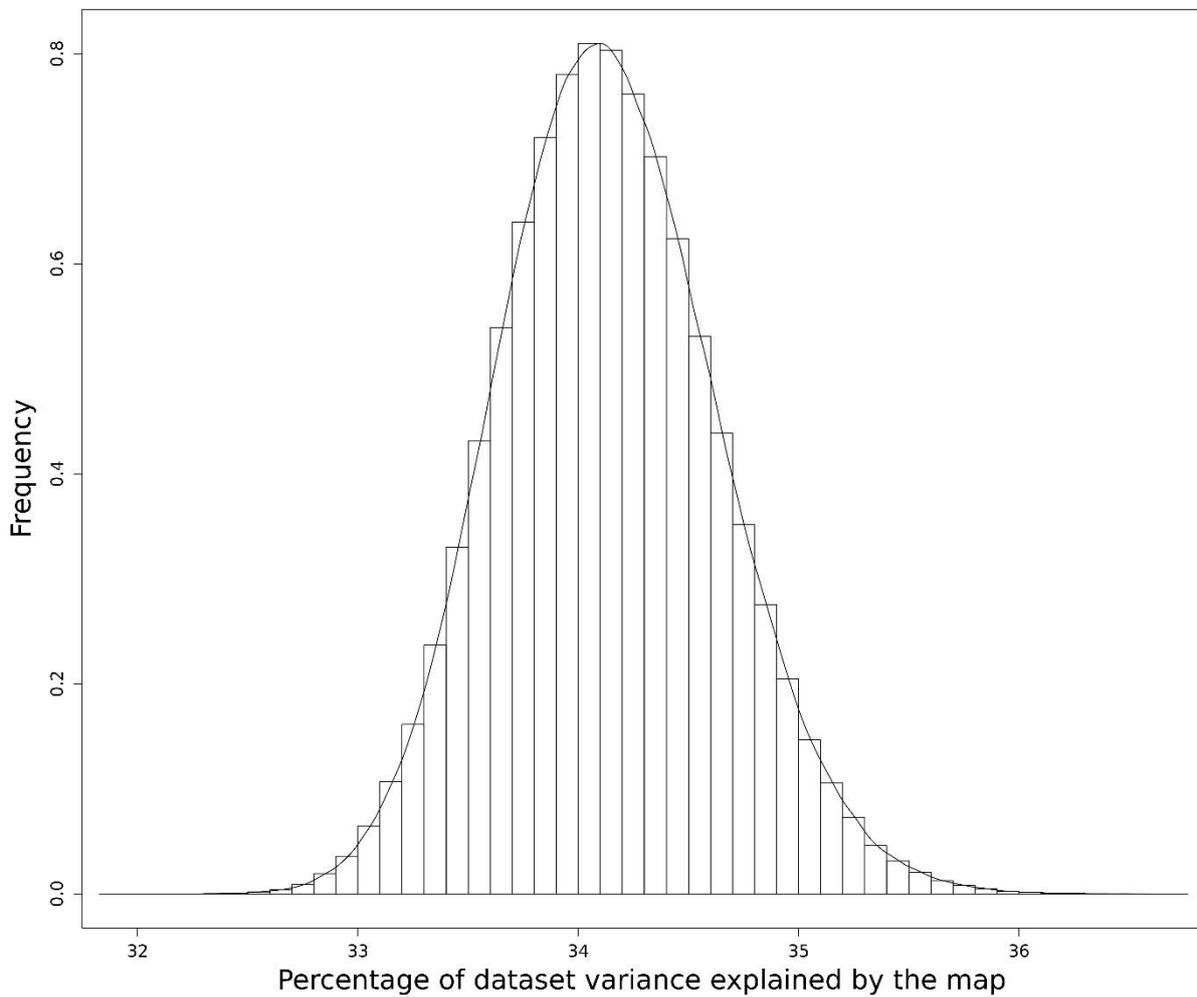


Figure 52 - Distribution permutacionnelle du pourcentage d'inertie cumulé des trois dimensions de la cartographie

4.4.2.2.2. Précision du référentiel

4.4.2.2.2.1. Objectif

Les méthodes multivariées utilisées explorent les données, identifient les structures sous-jacentes et développent un modèle descriptif qui représente, sous une forme intelligible, l'information principale du jeu de données. L'objectif d'un tel modèle est de décrire une réalité à partir d'un échantillon de données. Le modèle est donc dépendant du jeu de données, or les évaluations qui le composent ont été collectées aléatoirement et auraient pu être différentes. Il est donc nécessaire d'évaluer l'impact sur le modèle de variations dans les données, soit d'estimer la précision du modèle. Nous chercherons à savoir si l'échantillon collecté permet de définir un modèle stable associé à des résultats fiables.

4.4.2.2.2.2. Protocole

La distribution empirique des combinaisons de modalités dans le jeu de données original est la seule information sur leur distribution dans la population générale. De ce fait, le bootstrap, qui repose sur le rééchantillonnage, permet d'estimer la précision du modèle [Efron, et al., 1994].

La distribution empirique donne un poids de $1/n$ à chaque évaluation. On obtient un échantillon bootstrap, de taille n , par n tirages aléatoires avec remise parmi les n évaluations initiales. Le *mapping*, le *clustering* et les *scoring* sont appliquées à l'échantillon bootstrap, ce qui permet de définir une nouvelle cartographie et des nouveaux profils d'acceptabilité. Différents indicateurs, décrits ci-après, sont utilisés pour quantifier la variabilité entre le nouveau référentiel issu de l'échantillon bootstrap et le référentiel original.

Mille cycles de rééchantillonnage ont été réalisés. Les résultats des différentes itérations ont été moyennés pour chaque indicateur. Par ailleurs, des intervalles de confiance à 95% autour des moyennes et des proportions ont été calculés pour quantifier la dispersion associée aux indicateurs.

Coefficient RV

Le coefficient RV est l'indicateur utilisé pour évaluer l'impact sur le *mapping* de variations dans les données. Il s'agit d'une généralisation du coefficient de corrélation de Pearson pour des données multivariées [Robert, et al., 1976].

Le coefficient RV permet de quantifier la similarité entre deux matrices de coordonnées. Prenons X et Y, deux matrices ($m \times d$), avec m les 17 modalités des 7 variables et d les 3 dimensions de la cartographie. $COVV(X,Y)$ est le coefficient de covariance entre les matrices X et Y alors que $VAV(X)$ et $VAV(Y)$ sont les variances généralisées des matrices X et Y.

$$RV = \frac{COVV(X,Y)}{\sqrt{(VAV(X)VAV(Y))}}$$

En considérant, X la matrice des coordonnées des modalités sur la cartographie originale et Y celle des coordonnées des modalités sur la cartographie issue de l'échantillon bootstrap, il est possible de comparer les positions des modalités sur ces deux cartographies. Le coefficient RV peut prendre une valeur entre 0 (aucune corrélation) et 1 (corrélation parfaite). Un algorithme du package FactoMineR permet de tester si le coefficient RV est significativement différent de 0 [Josse, et al., 2008].

Indice de Rand Ajusté

L'Indice de Rand Ajusté, *Adjusted Rand Index (ARI)*, a été utilisé pour évaluer l'impact sur le *clustering* de variations dans les données. Cet indice permet de mesurer le degré de similarité entre deux partitions issues de classifications distinctes [Hubert, et al., 1985]. Ainsi la partition originale peut être comparée à la partition issue du *clustering* de l'échantillon bootstrap.

Prenons deux partitions X et Y de taille n . Pour chaque partition, une paire d'éléments est co-goupée si les deux éléments appartiennent à la même classe, dans le cas contraire la paire d'éléments est non co-goupée. Un tableau de contingence classe les paires des n éléments en fonction de leurs catégories dans les partitions X et Y (Tableau 17) : a est le nombre de paires d'éléments co-goupées dans les partitions X et Y ; b est le nombre de paires d'éléments co-goupées dans X mais pas dans Y ; c est le nombre de paires d'éléments co-goupées dans Y mais pas dans X ; d est le nombre de paires d'éléments non co-goupées dans les partitions X et Y.

Tableau 17 - Table de contingence de deux partitions pour le calcul de l'indice de Rand

		Partition Y	
		Co-goupée	Non co-goupée
Partition X	Co-goupée	a	b
	Non co-goupée	c	d

L'Indice de Rand (RI) correspond au quotient de la somme du nombre de paires d'éléments co-goupées (a) et non co-goupées (d) dans les deux partitions par le nombre de paires d'éléments total. Il prend une valeur entre 0 (partitions indépendantes) et 1 (partitions similaires) [Rand, 1971].

$$RI = \frac{a+d}{a+b+c+d}$$

L'Indice de Rand Ajusté est une version de l'Indice de Rand qui corrige les associations d'éléments dues au hasard. *Expected Rand* est la valeur moyenne de RI sous l'hypothèse de deux partitions indépendantes. ARI peut prendre une valeur entre -1 et 1 avec 0 (partitions indépendantes) et 1 (partitions similaires).

$$ARI = \frac{RI - \text{Expected Rand}}{1 - \text{Expected Rand}}$$

Il est possible de tester si ARI est significativement différent de 0 en utilisant la méthode proposée par Qannari et al. [Qannari, et al., 2014].

Coefficient de Jaccard

Le coefficient de Jaccard a été utilisé pour évaluer l'impact de variations dans les données sur les différentes classes du *clustering*. Ce coefficient permet d'étudier la stabilité des différentes classes issues de la classification sur l'échantillon original [Hennig, 2007].

Le coefficient de Jaccard est une mesure de similarité entre deux sous-ensembles de données [Jaccard, 1901]. Soit deux sous-ensembles de données A et B, le coefficient de Jaccard est le quotient de l'intersection de A et B, soit les données appartenant à A et B ($A \cap B$), par la réunion de A et B, soit les données appartenant à A ou B ($A \cup B$). Ce coefficient varie donc entre 0 et 1.

$$J(A,B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$$

Nous considérons l'assignation des évaluations aux différentes classes. Pour chaque classe originale le coefficient de Jaccard est calculé pour chacune des classes issues de la classification sur l'échantillon bootstrap. Le coefficient de Jaccard maximum est conservé. Il indique le degré de similitude avec la classe la plus similaire issue de la nouvelle classification. Une valeur inférieure à 0.5 indique une dissolution de la classe originale tandis qu'une valeur supérieure ou égale à 0.75 indique un bon recouvrement de cette classe.

Persistence des scores d'acceptabilité des médicaments

Pour évaluer l'impact de variations dans les données sur le *scoring* nous avons étudié la persistance des scores d'acceptabilité de médicaments en fonction des rééchantillonnages.

Pour pouvoir attribuer un score d'acceptabilité à un médicament celui-ci doit avoir été évalué chez au moins 30 patients. L'étude de la persistance des scores d'acceptabilité concerne donc les deux médicaments évalués plus de 30 fois : une suspension buvable évaluée 151 fois (médicament 'A'), et une poudre pour solution buvable évaluée 30 fois (médicament 'B').

Les médicaments 'A' et 'B' sont associés au profil *Positively accepted* (barycentre et 100% ellipses de confiances) dans le cas d'une classification en 2 classes. Dans le cas d'une classification en 4 classes, les barycentres des évaluations associées à ces médicaments, sont associés au profil *Well accepted*. Pour le médicament 'A' 100% des ellipses de confiance autour du barycentre sont associées à ce profil. Pour le médicament 'B' environ les trois quarts des ellipses de confiances sont associées à cette classe (63% dimensions 1 et 2, 76% dimensions 1 et 3 et 63% dimensions 2 et 3), le reste étant associé au profil *Accepted*.

4.4.2.2.3. Résultats et conclusion

Les quatre indicateurs précédemment décrits ont été calculés pour chacun des 1 000 rééchantillonnages. Pour chaque indicateur, les résultats ont été moyennés et des intervalles de confiance à 95% autour des moyennes/proportions ont été calculés afin de quantifier la dispersion associée aux indicateurs.

Le coefficient RV qui étudie la stabilité de la cartographie varie entre 0 (aucune corrélation) et 1 (corrélation parfaite). La valeur moyenne pour les 1 000 rééchantillonnages est de 0.930 ([0.926;0.934]). Le coefficient RV est significativement différent de 0 pour tous les

rééchantillonnages. Ces résultats mettent en évidence une cartographie très stable indépendamment des variations dans l'échantillon de données.

L'Indice de Rand Ajusté et le coefficient de Jaccard permettent d'étudier l'impact des variations dans l'échantillon sur le *clustering* et ainsi la précision des résultats associés à cette analyse.

Un ARI de 0 correspond à deux partitions indépendantes alors qu'un ARI de 1 correspond à deux partitions similaires. ARI est significativement différent de 0 pour tous les rééchantillonnages indépendamment du nombre de classes issues de la classification. Pour une classification en deux classes la valeur moyenne pour les 1 000 rééchantillonnages est de 0.960 ([0.958;0.962]). Elle est de 0.709 ([0.698;0.720]) pour une classification en quatre classes. Ces résultats mettent en évidence une classification stable indépendamment des variations dans l'échantillon de données.

Le coefficient de Jaccard, qui varie également entre 0 (aucun recouvrement) et 1 (recouvrement parfait), permet lui d'étudier la stabilité des différentes classes. Pour une classification en deux classes, le coefficient de Jaccard maximum moyen associé à la première classe originale, qui correspond au profil *Positively accepted*, est de 0.987 ([0.986;0.987]). Il est de 0.966 ([0.965;0.968]) pour la seconde classe originale, qui correspond au profil *Negatively accepted*. Pour une classification en quatre classes, il est de 0.825 ([0.817;0.834]) pour la première classe originale qui correspond au profil *Well accepted*, de 0.652 ([0.639;0.664]) pour la seconde classe qui correspond au profil *Accepted*, de 0.850 ([0.843;0.858]) pour la troisième classe qui correspond au profil *Poorly accepted* et de 0.865 ([0.849;0.881]) pour la quatrième classe qui correspond au profil *Not accepted*. La seconde classe de la classification en quatre classes, apparait comme étant la moins stable parmi un ensemble de classes très stables.

Dans chacun des 1 000 rééchantillonnages il y avait plus de 30 évaluations qui correspondaient au médicament 'A'. Chacune des évaluations originales du médicament 'A' pouvait se retrouver aucune, une ou plusieurs fois représentée dans l'échantillon bootstrap. Le nombre minimum d'évaluations était de 121 et le nombre maximum de 190. Il y avait plus de 30 évaluations du médicament 'B' dans 50% des échantillons bootstrap. Le nombre maximum d'évaluations de ce médicament était de 53.

Pour une classification en deux classes, les médicaments 'A' et 'B' étaient associés au profil *Positively accepted*, comme avec l'échantillon original, dans 100% des cas. Pour une classification en quatre classes, le médicament 'A' était classé *Well accepted* dans 82.4% des cas ([80.0;84.8]) et le médicament 'B' dans 67.0% des cas ([62.8;71.2]). Si ces médicaments n'étaient pas associés au profil *Well accepted* ils étaient associés au profil *Accepted*. La persistance des profils associés aux barycentres est donc liée aux ellipses de confiance originales.

Ces résultats mettent en évidence une bonne précision du modèle. L'introduction de variations dans les données n'a que peu d'impact sur le *mapping*, le *clustering* et le *scoring*. La stabilité du modèle est presque parfaite pour une classification en deux classes. L'échantillon collecté permet donc de définir un modèle stable associé à des résultats fiables.

4.4.2.2.3. Consistance du référentiel

4.4.2.2.3.1. Objectif

La cartographie et les profils d'acceptabilité restent cohérents au fur et à mesure des communications : la preuve du concept, avec 66 évaluations, présentée en communication affichée lors de la 7^{ème} conférence EuPFI [Salunke, et al., 2016; Vallet, et al., 2016]; la publication de la méthodologie dans une revue de rang A avec 234 évaluations [Ruiz, et al., 2016]; la communication affichée lors de la 8^{ème} conférence EuPFI [Vallet, et al., 2016]; et le référentiel d'acceptabilité actuel avec 680 évaluations.

Le référentiel actuel est fiable et valide et il permet, de ce fait, d'évaluer l'acceptabilité d'une manière cohérente et standardisée. Cependant, il reste nécessaire, pour accroître les connaissances sur l'acceptabilité, de poursuivre la collecte de données et d'explorer de nouvelles populations de patients et de nouveaux produits. Bien que, les variations de taille de l'échantillon de données ne semblent pas impacter le modèle, il reste à démontrer que la collecte de données additionnelles n'aura pas d'impact significatif sur le référentiel d'acceptabilité.

4.4.2.2.3.2. Protocole

L'objectif de cette étape de validation est de simuler une augmentation de la taille de l'échantillon pour évaluer l'impact sur le référentiel d'acceptabilité.

La distribution empirique associée à l'échantillon original est la seule information disponible sur la distribution des combinaisons de modalités dans la population générale. De ce fait, la simulation de données additionnelles a été réalisée par échantillonnage.

Des jeux de données 2 fois, 5 fois et 10 fois plus importants que le jeu de données original ont été constitués. Pour ce faire les 680 évaluations originales ont été associées à 680, 2720 et 6120 évaluations additionnelles simulées par tirage aléatoire avec remise parmi les évaluations originales.

Le coefficient RV a été utilisé pour comparer la cartographie d'acceptabilité originale et les cartes issues des échantillons simulés. Le coefficient de Jaccard a été utilisé pour comparer la stabilité des différentes classes. Enfin, la persistance des scores d'acceptabilité des médicaments a permis de comparer l'étape de *scoring*. Nous nous sommes intéressés aux 151 évaluations originales du médicament 'A' et aux 30 évaluations originales du médicament 'B'.

Mille cycles de simulations ont été réalisés pour chaque taille d'échantillon. Les résultats des différentes itérations ont été moyennés pour chaque indicateur. Par ailleurs, des intervalles de confiance à 95% autour des moyennes et des proportions ont été calculés pour quantifier la dispersion associée aux indicateurs.

4.4.2.2.3.3. Résultats et conclusion

Les valeurs moyennes du coefficient RV sur les 1 000 simulations étaient de 0.980 ([0.979;0.981]), 0.984 ([0.984;0.985]) et 0.989 ([0.988;0.989]) respectivement pour les jeux de données 2, 5 et 10 fois plus important que le jeu de données original.

Le Tableau 18 et le

Tableau 19 présentent pour chaque classe originale, issues respectivement des classifications en 2 et 4 classes, le coefficient de Jaccard maximum moyen sur les 1 000 simulations.

Tableau 18 - Stabilité des deux classes en fonction de la taille de l'échantillon

	Échantillon x2	Échantillon x5	Échantillon x10
<i>Positively accepted</i>	0.993 [0.993;0.994]	0.995 [0.995;0.995]	0.996 [0.996;0.996]
<i>Negatively accepted</i>	0.983 [0.982;0.984]	0.987 [0.986;0.987]	0.990 [0.990;0.991]

Tableau 19 - Stabilité des quatre classes en fonction de la taille de l'échantillon

	Échantillon x2	Échantillon x5	Échantillon x10
<i>Well accepted</i>	0.877 [0.868;0.885]	0.886 [0.878;0.895]	0.887 [0.879;0.896]
<i>Accepted</i>	0.788 [0.777;0.799]	0.814 [0.804;0.825]	0.824 [0.814;0.834]
<i>Poorly accepted</i>	0.931 [0.928;0.934]	0.941 [0.938;0.944]	0.949 [0.946;0.951]
<i>Not accepted</i>	0.973 [0.968;0.979]	0.984 [0.981;0.988]	0.995 [0.994;0.996]

Pour une classification en 2 classes, le barycentre des 151 évaluations originales du médicament 'A' et celui des 30 évaluations originales du médicament 'B', étaient dans 100% des cas, indépendamment de la taille de l'échantillon, associés au profil *Positively accepted*, comme dans le référentiel actuel.

Pour une classification en 4 classes, le barycentre des 151 évaluations originales du médicament 'A' était associé au profil *Positively accepted* pour 95.1% ([93.8;96.4]), 97.9% ([97.0;98.8]) et 99.8% ([99.5;100]) des simulations, respectivement pour les jeux de données 2, 5 et 10 fois plus importants que l'original. Le barycentre des 30 évaluations originales du médicament 'B' était associé au profil *Positively accepted* pour 94.1% ([92.6;95.6]), 98.1% ([97.3;98.9]) et 99.5% ([99.1;99.9]) des simulations, respectivement pour les jeux de données 2, 5 et 10 fois plus importants que l'original.

L'augmentation simulée du jeu de données est associée à une amélioration de la stabilité du modèle. Selon ces résultats la collecte de données additionnelles ne devrait pas avoir d'impact sur le référentiel d'acceptabilité.

4.4.3. Bilan étape de validation

Cette quatrième étape de l'expérimentation 1 porte sur la validation du référentiel d'acceptabilité en pédiatrie, soit la démonstration de la validité et de la fiabilité de l'outil de mesure développé. La validation porte sur la collecte et le traitement des données d'intérêt.

Pour démontrer la validité de l'outil, soit le fait qu'il mesure bien ce qu'il est censé mesurer, nous avons mis en évidence l'adéquation des dimensions de l'acceptabilité, appréhendées via les mesures observées et identifiées lors de la revue de la littérature, et le ressenti de parents et d'enfants. Concernant l'outil de mesure, nous avons démontré l'existence d'un lien cohérent entre le référentiel et le ressenti des utilisateurs, à l'échelle de l'évaluation et à celle du score d'acceptabilité.

Pour démontrer la fiabilité de l'outil, soit le fait qu'il fournisse une mesure stable et cohérente, nous avons tout d'abord étudié la fiabilité inter-observateurs. Selon les résultats, les mesures observées fournissent des évaluations fiables indépendamment des personnes qui réalisent les observations. L'observateur n'a donc pas d'impact significatif sur les observations réalisées. Nous avons également démontré la fiabilité statistique du référentiel. L'arrangement entre les modalités au sein des évaluations du jeu de données est très significativement différent d'un arrangement aléatoire, au regard du test de permutation. De ce fait, les relations entre les modalités mises en évidence par la cartographie sont significatives. Par ailleurs, nous avons mis en évidence une très bonne précision du modèle. L'introduction de variations dans le jeu de données n'a que peu d'impact sur le référentiel. Enfin, la consistance du modèle a été étudiée et la collecte de données additionnelles ne devrait pas avoir d'impact sur le référentiel d'acceptabilité. Cette collecte de données supplémentaires est nécessaire, au regard de la diversité des médicaments et des utilisateurs sur le marché, pour accroître les connaissances sur l'acceptabilité.

Selon ces résultats il est donc possible de développer un référentiel d'acceptabilité validé, ce qui conforte la véracité de notre première hypothèse.

4.5. Extraire des connaissances

Le référentiel permet d'explorer l'influence, des caractéristiques produit et utilisateur, sur l'acceptabilité. En effet, le *scoring* peut s'appliquer, pareillement que pour les médicaments, à toutes les caractéristiques médicament ou utilisateur, ou combinaison de ces caractéristiques.

Il est ainsi possible d'étudier de manière standardisée l'acceptabilité de différentes formes galéniques en fonction de l'âge des patients. La Figure 53 et la Figure 54 présentent les formes galéniques orales évaluées plus de 30 fois, dans deux classes d'âge : moins de 6 ans et 6 ans et plus.

Les formes orales liquides, qui regroupent les sirops, les suspensions et les solutions buvables, ainsi que les poudres à reconstituer pour solutions ou suspensions buvables, ont été majoritairement évaluées chez les enfants de moins de 6 ans. Les formes orales liquides, considérées *Well-accepted*, sont significativement mieux acceptées, dans cette population, que les poudres à reconstituer, dont le barycentre des évaluations est assigné au profil *Accepted* (Figure 53). La différence d'acceptabilité entre ces deux formes n'est plus significative chez les patients de 6 ans et plus (Figure 54). En effet, bien que le barycentre des évaluations des formes orales liquides soit associé au profil *Well-accepted* et celui des poudres à reconstituer au profil *Accepted*, leurs ellipses de confiance sont réparties entre ces deux profils d'acceptabilité et elles se superposent. Dans cette population, les formes orales solides, que sont les comprimés et les gélules, sont les mieux acceptées (Figure 54).

Au regard de cet exemple, le référentiel permet d'extraire des connaissances sur l'acceptabilité des médicaments utilisables dès les phases amont de conception de nouveaux produits. Notre exemple met en évidence une variation d'acceptabilité en fonction des formes galéniques et de l'âge des patients. L'influence d'autres facteurs, comme le lieu d'administration, l'implication du patient et du donneur de soins dans la préparation et l'administration, ou encore le dosage et la saveur de la spécialité, a également été mise en évidence.

Ces connaissances peuvent également être utilisées pour reconcevoir des médicaments identifiés comme étant mal acceptés. Selon la Figure 55, le médicament 'Q2', qui correspond

à une version pour les nourrissons du médicament 'Q', tend à être mal accepté chez les enfants de moins de 3 ans. Ce médicament est un antidiarrhéique sous forme de poudre orale. Sachant que les formes orales liquides sont significativement mieux acceptées que les poudres à reconstituer chez les plus jeunes enfants, modifier la formulation de ce médicament apparaît comme une option pertinente lors de la re-conception d'un produit accepté.

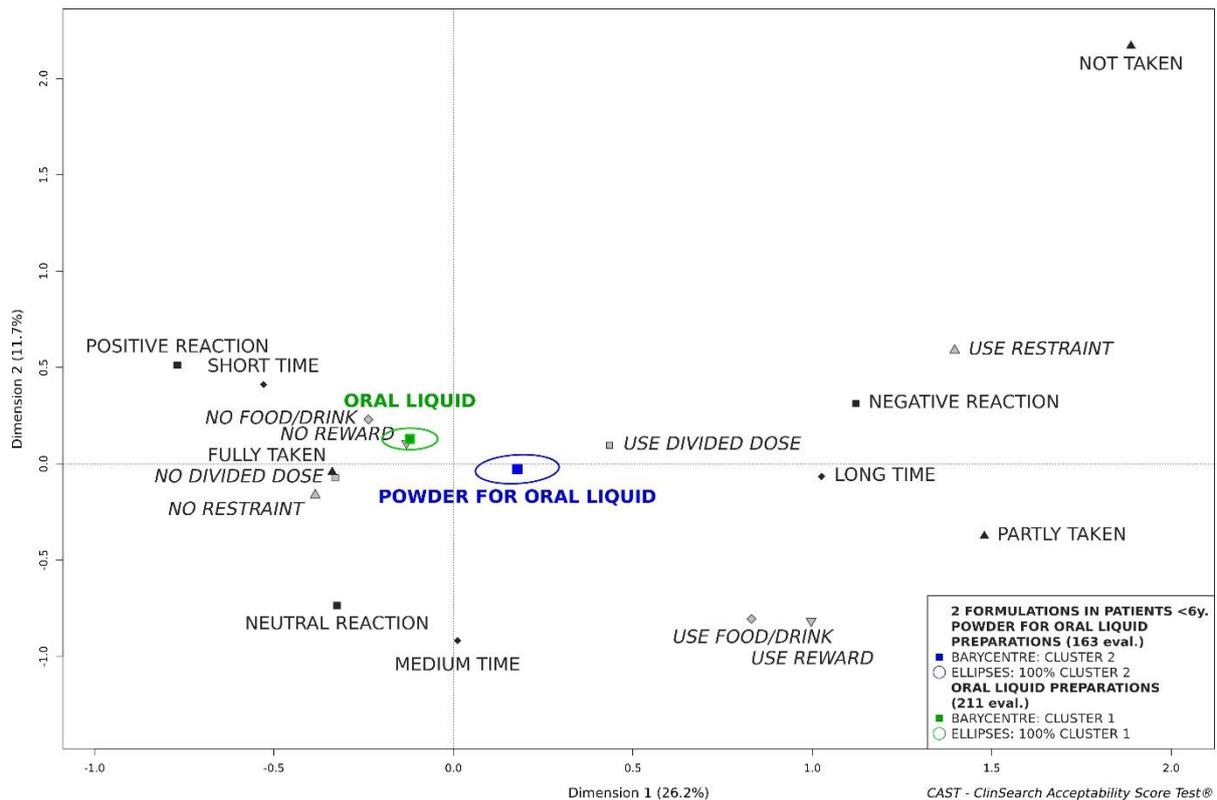


Figure 53 - Acceptabilité des formes galéniques chez les patients de moins de six ans

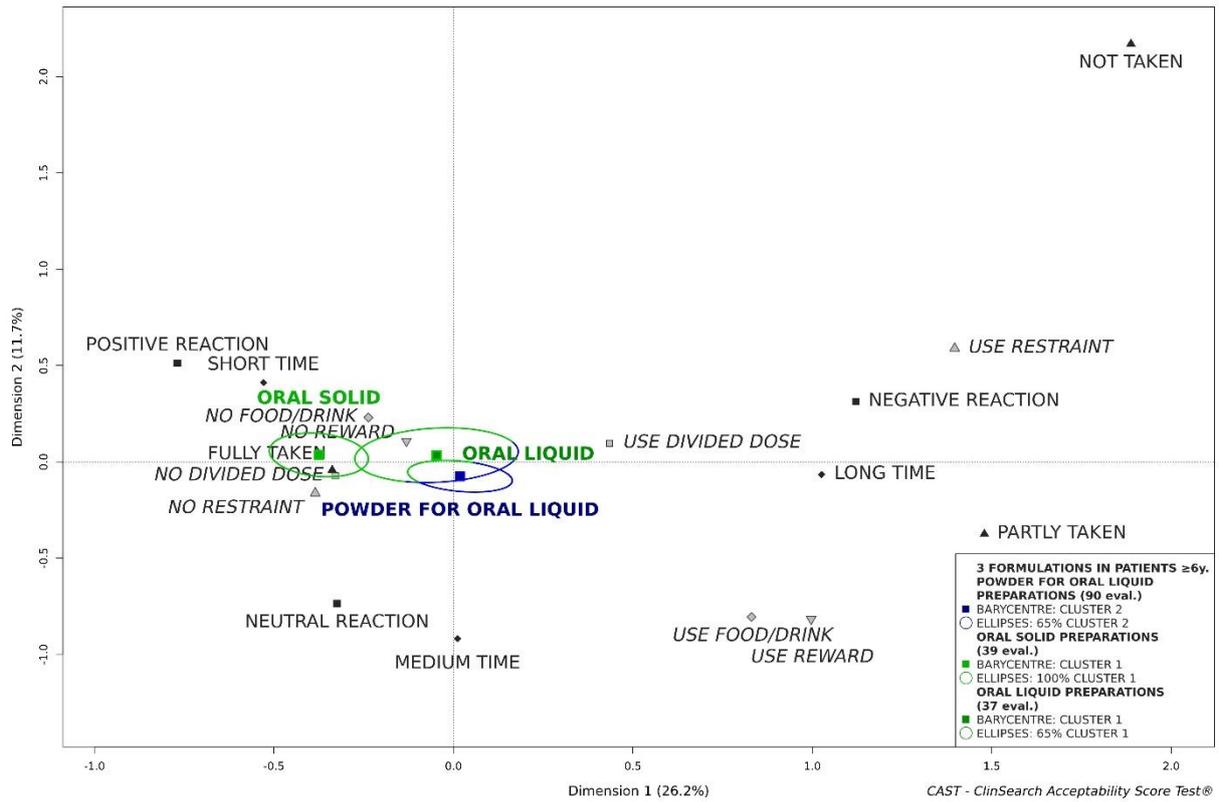


Figure 54 - Acceptabilité des formes galéniques chez les patients de six ans et plus

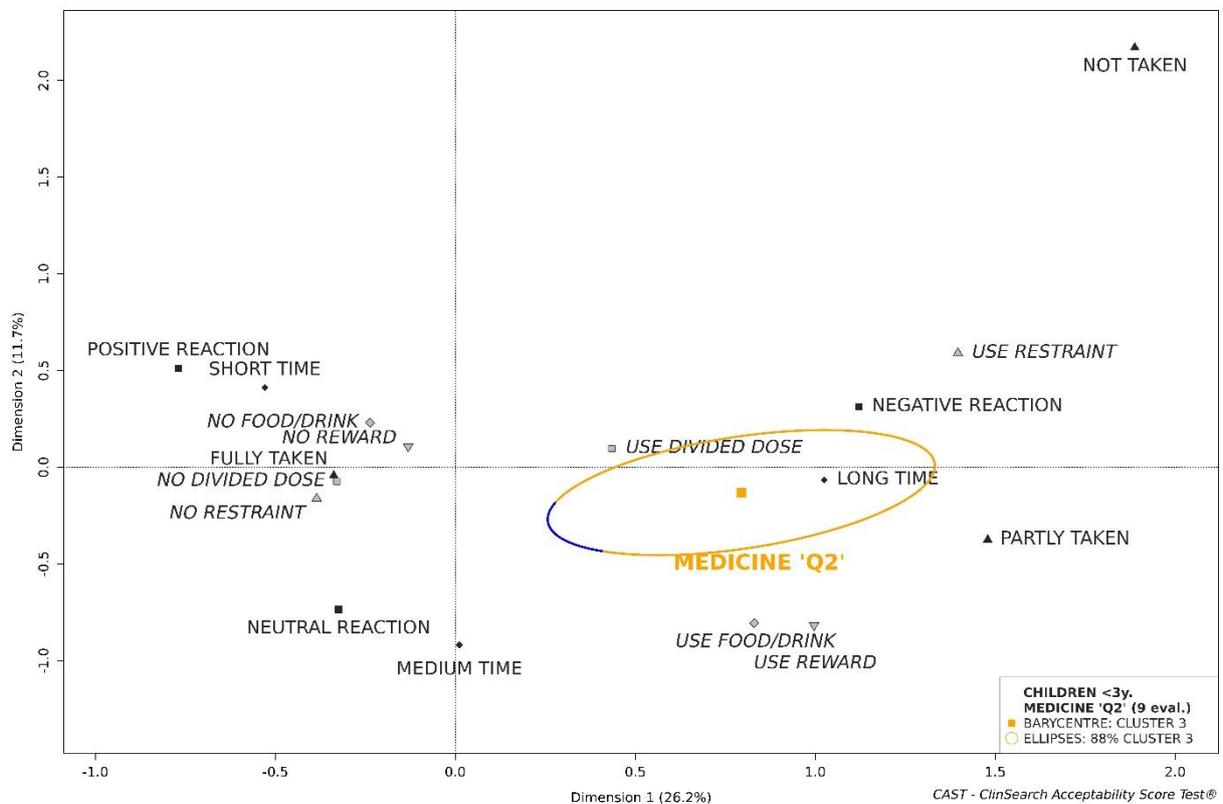


Figure 55 - Score d'acceptabilité du médicament 'Q2' chez les enfants de moins de trois ans

4.6. Conclusion de la première expérimentation

L'objectif de cette première expérimentation était de développer et de valider un référentiel d'acceptabilité en pédiatrie, puis d'illustrer l'utilisation de cet outil pour extraire des connaissances sur ce concept.

Selon les résultats de cette expérimentation 1 il est possible de développer un tel référentiel en utilisant la méthodologie proposée.

En effet, l'utilisation de méthodes d'analyse exploratoire multidimensionnelle a permis de synthétiser sous une forme intelligible l'information principale contenue dans un vaste jeu de données multivarié compilant des mesures observées lors d'une multitude de prise de médicaments. Les mesures observées, qui permettent d'appréhender de manière pertinente les différentes dimensions du concept d'intérêt, ont été identifiées lors d'une revue de la littérature. La cartographie de l'acceptabilité, le fruit de l'étape de *mapping*, offre un système de coordonnées de référence pour représenter et comparer différents éléments dans un espace standardisé. Les profils d'acceptabilité, le fruit de l'étape de *clustering*, donne du sens à la position des éléments au sein de la cartographie. A partir du référentiel, une procédure de *scoring* a été proposée pour mesurer de manière standardisée l'acceptabilité de tout médicament ou toute caractéristique produit et utilisateur d'intérêt.

Selon les résultats de l'étape de validation de l'outil, la validité et la fiabilité de la mesure sont avérées. Ainsi l'outil mesure bien ce qu'il est censé mesurer, et ce de manière stable et cohérente.

La validité repose sur la cohérence du lien entre les mesures et le ressenti des utilisateurs. La fiabilité repose sur la stabilité des mesures indépendamment des évaluations réalisées et des individus qui les réalisent.

Ainsi, le référentiel permet d'identifier, d'une part les médicaments ayant un niveau d'acceptabilité insatisfaisant, et d'autre part les caractéristiques produit ayant une influence significative sur l'acceptabilité. Les connaissances ainsi extraites peuvent être utilisées par les

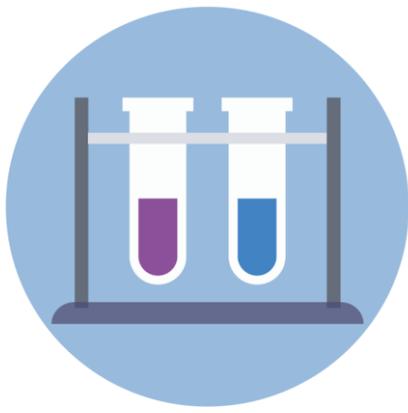
concepteurs pour concevoir des produits nouveaux adaptés à une utilisation en pédiatrie, ou re-concevoir des produits identifiés comme étant mal accepté.

Pour illustrer cette potentialité de l'outil, nous avons par exemple mis en évidence une variation d'acceptabilité en fonction de la forme galénique et de l'âge des patients. Selon les résultats présentés, les concepteurs devraient privilégier les formes orales liquides aux poudres pour reconstitution chez les enfants de moins de 6 ans. Après 6 ans les formes orales solides devraient être privilégiées.

L'influence d'autres facteurs, comme le lieu d'administration, l'implication du patient et du donneur de soins dans la préparation et l'administration, ou encore le dosage et la saveur de la spécialité, a également pu être objectivée en utilisant le référentiel.

Selon la première hypothèse (H1), il est possible de développer, pour les populations les plus vulnérables, un référentiel d'acceptabilité validé, en combinant de nombreuses mesures observées qui reflètent les comportements d'utilisateurs divers lors de la prise de médicaments variés. Selon la seconde hypothèse (H2), Il est possible d'utiliser le référentiel d'acceptabilité pour définir les caractéristiques du produit qui offriront le meilleur profil d'acceptabilité selon les caractéristiques de la population ciblée. Les connaissances ainsi extraites seront utilisables par l'ensemble des acteurs de santé, notamment par les industriels du médicament lors de la re-conception de produits ou la conception de produits nouveaux, et par les professionnels de santé lors de la prescription et de la délivrance de médicaments.

Cette première expérience, menée en pédiatrie, conforte la véracité de nos hypothèses dans cette population et donc le bien-fondé de la méthodologie proposée. La seconde expérimentation, menée chez les personnes âgées, doit permettre de valider le caractère transposable de cette méthodologie.



5. Seconde expérimentation

L'objectif de cette seconde expérimentation est de démontrer l'applicabilité de notre méthodologie à une autre population, en développant un référentiel d'acceptabilité des médicaments chez les personnes âgées.

Chapitre 5

5.1. Identifier les données d'intérêt	168
5.1.1. Mesurer le concept d'intérêt.....	169
5.1.2. Expliquer le concept d'intérêt	170
5.2. Observer des utilisations de produits	174
5.2.1. Collecte des données.....	174
5.2.1.1. Centres de recrutement.....	174
5.2.1.2. Participation des sujets	175
5.2.1.3. Avis réglementaires.....	175
5.2.2. Données collectées	175
5.3. Développer le référentiel	180
5.3.1. Mesures observées.....	180
5.3.3. Référentiel d'acceptabilité	183
5.3.3.1. Mapping	183
5.3.3.2. Clustering	190
5.3.3.3. Scoring.....	198
5.4. Valider l'outil de mesure	204
5.4.1. Corrélation mesures objectives et subjectives.....	204
5.4.2. Significativité du référentiel	204

5.4.3. Précision du référentiel	205
5.5. Extraire des connaissances	206
5.6. Conclusion de la seconde expérimentation	211

5.1. Identifier les données d'intérêt

La première étape de cette seconde expérimentation consiste, tout comme lors de la première expérimentation, à identifier les données permettant de mesurer et d'expliquer le concept d'intérêt : l'acceptabilité des médicaments chez les personnes âgées.

Fort de l'expérience du recueil des données en pédiatrie, nous avons élaboré un questionnaire pour les personnes âgées. Les données d'intérêts portent, comme en pédiatrie, sur la prise du médicament, la situation de prise du médicament, le patient, le médicament ainsi que sur l'aidant/le professionnel de santé. De légères modifications, détaillées ci-après, ont été réalisées pour adapter le questionnaire aux spécificités de cette population. Une étude pilote, réalisée en médecine de ville, a permis de vérifier le bon fonctionnement du questionnaire en ligne et sa prise en main par les participants. A la suite d'une revue du questionnaire, réalisée avec les membres du groupe de travail "Rencontre Gériatrie & Galénique" (R2G) experts de la population gériatrique, quelques adaptations de réponses ont été proposées pour répondre aux attentes des pratiques à l'AP-HP ou permettre l'exploration de nouveaux facteurs d'intérêt.

Le groupe R2G, qui a été fondé en 2015, cherche à identifier les problématiques de la prise en charge médicamenteuse en gériatrie et envisager des perspectives d'amélioration. Ce groupe de travail est piloté par l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS), un pôle d'intérêt commun de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) qui met en œuvre la politique de l'AP-HP en matière d'équipements et de produits de santé. Un objectif de ce groupe est de favoriser les échanges entre les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur des hôpitaux de l'AP-HP afin d'identifier les besoins des cliniciens de Gériatrie de l'AP-HP.

Vincent Boudy (AGEPS, AP-HP) pilote ce groupe de travail et Emilie Belissa (AGEPS, AP-HP) a coordonné les différentes personnes, citées ci-après, qui ont participé à la collecte de données dans le cadre de notre étude : F. Abdallah (J. Dupuytren, AP-HP), N. Bachalat (J. Dupuytren, AP-HP), V. Bloch (F. Widal, AP-HP), I. Boulaich (J. Dupuytren, AP-HP), F.X. Chedhomme (Broca, AP-HP), A. Chevallier (Broca, AP-HP), M. Depoisson (Vaugirard, AP-HP), S. Gibaud (Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien), C. Guinot (F. Widal, AP-HP), C. Lachuer (J.

Dupuytren, AP-HP), S. Laribe-Caget (Rothschild, AP-HP), P. Leglise (J. Dupuytren, AP-HP), C. Michel (R. Muret, AP-HP), H. Michelon (S^{te} Périne, AP-HP), I. Perquy (Broca, AP-HP), M. Piccoli (Broca, AP-HP), M. Rabus (J. Dupuytren, AP-HP), AC Ribemont (J. Dupuytren, APHP), J.P. Rwabihama (J. Dupuytren, AP-HP), J.H. Trouvin (AGEPS, AP-HP).

5.1.1. Mesurer le concept d'intérêt

Au regard de l'état de l'art, la validité et la fiabilité des auto-évaluations chez les personnes âgées souffrant de troubles cognitifs restent discutables. Afin de standardiser la collecte de données nous avons donc utilisé, comme en pédiatrie, les mesures observées identifiées lors de l'état de l'art : la réaction du patient, le résultat de la prise ou encore les temps de préparation et d'administration du médicament (Figure 14). Concernant les méthodes utilisées pour permettre la prise du médicament, pour des raisons éthiques, l'option "Le patient a dû se voir promettre une récompense" a été supprimée et "Le patient a dû être obligé voir forcé" a été reformulé en "Le patient s'est forcé ou s'est opposé". De plus, l'option de réponse "La dose prescrite de médicament a dû être prise avec de l'eau gélifiée (ex : avec une cuillère d'eau gélifiée, mélangée dans un pot d'eau gélifiée aromatisée à la fraise)" a été ajoutée pour correspondre aux pratiques associées à cette population (Figure 56).

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de plus de 65 ans

Identifiant : DEMO91121 [Formulaire aidant]

Les observations

• Quelles **méthodes** ont été **utilisées pour permettre la prise** du médicament (cochez aucune, une ou plusieurs cases) ?

La **dose prescrite** de médicament a dû être...

- ...prise en plusieurs parties (ex : plusieurs cuillères, plusieurs morceaux avalés successivement)
- ...modifiée avant administration (ex : dose prescrite de comprimé fractionnée ou réduite en poudre, gélule ouverte)
- ...mélangée dans une boisson ou un aliment (ex : une cuillère de soupe, un pot de compote, un verre de jus de pomme)
- ...prise avec de l'eau gélifiée (ex : avec une cuillère d'eau gélifiée, mélangée dans un pot d'eau gélifiée aromatisée à la fraise)
- ...administrée en utilisant un dispositif non fourni avec le médicament (ex : seringue d'administration orale d'un autre médicament)
- ...administrée par une autre voie que celle prévue par la notice (ex : administration orale d'une solution injectable)

Le **patient**...

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

← Page précédente Page suivante →

Fermer la session

Figure 56 - Méthodes pouvant être utilisées pour permettre la prise du médicament en gériatrie

5.1.2. Expliquer le concept d'intérêt

Pour extraire des connaissances sur l'acceptabilité des informations sur la situation de prise de médicament, le patient et le médicament ont été collectées.

En plus des informations socio-démographiques sur le patient, telles que son âge, son sexe et son poids, des informations sur la situation de vie du patient (Figure 57) et sur son état de santé (Figure 58, Figure 59 et Figure 60) sont recueillies. Cela permet de mieux caractériser les groupes de patients car, en gériatrie, l'âge, qui est défini par la date de naissance, n'indique pas forcément l'âge physiologique qui reflète l'état réel et fonctionnel du patient.

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de plus de 65 ans

Identifiant : DEMO01111 (Formulaire professionnel de santé)

Le patient

- Quel est le **sexe** du patient ?
 - Homme Femme
- Quel est l'**âge** du patient ?
 - ans
- Quel est le **poids** du patient ?
 - kg
- Le patient vit :
 - Seul
 - En couple ou en famille
- Quel est le **lieu d'habitation** du patient ?
 - Domicile
 - Résidence adaptée aux besoins des personnes âgées
 - Résidence médicalisée adaptée aux besoins des personnes dépendantes (ex : EHPAD)
 - Hôpital en soin de longue durée
- Le patient est-il **traité** avec ce médicament pour la **première fois** ?
 - Oui
 - Non

Attention : vous n'avez pas répondu à toutes les questions mais vous pouvez néanmoins passer à la page suivante.

← Page précédente Page suivante →

Fermer la session

Figure 57 - Le patient

Au niveau physiologique, une caractéristique des patients âgés, qui peut impacter négativement l'acceptabilité des médicaments, est le développement de dysphagie, soit de troubles de la déglutition [Lindgren, et al., 1991; Stegemann, et al., 2012]. En effet, les troubles de la déglutition peuvent compromettre l'administration des comprimés et des gélules chez les patients âgés [Strachan, et al., 2005]. Ce déclin des fonctions de déglutition, qui est un processus normal chez les personnes âgées [Khan, et al., 2014], peut être également lié à l'état de santé du patient et à certaines pathologies comme Parkinson, Alzheimer ou les accidents

vasculaires cérébraux [Easterling, et al., 2008; Crary, et al., 2013]. De ce fait, la présence de troubles de la déglutition chez les patients ainsi que d'autres maladies ou handicaps ont été collectées (Figure 58).

Par ailleurs, la dépendance, qui est l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie, qu'elles soient physiques, psychiques ou sociales, et de s'adapter à son environnement, a été évaluée. L'évaluation a été réalisée au moyen d'une échelle validée : l'échelle des activités de la vie quotidienne (*Instrumental Activities of Daily Living* - IADL) [Lawton, et al., 1970]. Cette échelle permet de déterminer la capacité des individus à réaliser des tâches courantes de la vie quotidienne des personnes âgées : utiliser le téléphone, utiliser les moyens de transport, gérer son budget et ses prises de médicaments (Figure 59). Dans un premier temps, ces quatre activités feront l'objet d'une cotation de 1 à 2, 3, 4 ou 5 points selon les items. La cotation 1 correspond à la première option de réponse réfléchissant une bonne autonomie (ex : Le patient se sert du téléphone de sa propre initiative, cherche et compose les numéros). L'autonomie peut se définir comme la capacité à se gouverner soi-même et ainsi, quoi que cette approche soit un peu réductrice, comme l'absence de dépendance. Dans un second temps, tout item pour lequel la cotation ne dépasse pas 1 est codé 0 et tout item pour lequel la cotation est supérieure ou égale à 2 est codé 1. Lors de l'analyse nous nous intéresserons alors au nombre d'items codés 1.

Bien que l'âge et la dépendance soient fortement liés, la dépendance permet d'appréhender l'hétérogénéité de la population gériatrique. En effet, les maladies et l'hospitalisation sont des facteurs de la dépendance. L'étude de la fragilité permet également d'intégrer la notion d'âge physiologique. Selon Fried et al., [Fried, et al., 2001] la fragilité peut s'évaluer selon cinq critères : perte de poids, fatigue subjective, activité physique, vitesse de marche et force de préhension. Ces critères permettent de définir trois phénotypes : robuste, pré-fragile et fragile. Nous avons utilisé cette méthode reconnue pour évaluer la fragilité.

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de plus de 65 ans

Identifiant : DEMO91111 [Formulaire professionnel de santé]

Les autres maladies et handicaps

- Le patient présente-t-il les **troubles** suivants ?
 - Trouble de la déglutition (incapacité à boire un verre d'eau sans tousser ou présenter d'autres signes de gêne/fausse route) : Oui Non
 - Affections musculaires ou rhumatologiques des membres supérieurs : Oui Non
 - Trouble de la mémoire : Oui Non
- Le patient présente-t-il d'autres **maladie(s) / handicap(s)** comme des troubles moteurs ou cognitifs ?

Attention : vous n'avez pas répondu à toutes les questions mais vous pouvez néanmoins passer à la page suivante.

[Fermer la session](#)

Figure 58 - Autres maladies et handicaps

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de plus de 65 ans

Identifiant : DEMO91111 [Formulaire professionnel de santé]

Autonomie du patient

- Capacité à utiliser le **téléphone** :
 - Le patient se sert du téléphone de sa propre initiative, cherche et compose les numéros
 - Le patient compose un petit nombre de numéros de téléphone bien connus
 - Le patient répond au téléphone mais n'appelle pas
 - Le patient est incapable d'utiliser le téléphone
- Moyen de **transport** :
 - Le patient peut voyager seul et de façon indépendante (par les transports en commun ou avec sa propre voiture)
 - Le patient peut se déplacer seul en taxi, pas en autobus
 - Le patient peut prendre les transports en commun s'il est accompagné
 - Le patient se limite au taxi ou à la voiture, en étant accompagné
 - Le patient ne se déplace pas du tout
- Responsabilité pour la prise de **médicaments** :
 - Le patient s'occupe lui-même de la prise de ses médicaments : dose et horaires
 - Le patient peut prendre ses médicaments lui-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance
 - Le patient est incapable de prendre ses médicaments lui-même
- Capacité à gérer son **budget** :
 - Le patient est totalement autonome (gérer le budget, faire les chèques, payer des factures...)
 - Le patient se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer son budget à long terme
 - Le patient est incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour

Attention : vous n'avez pas répondu à toutes les questions mais vous pouvez néanmoins passer à la page suivante.

[Fermer la session](#)

Figure 59 - Autonomie du patient

Etude sur l'acceptabilité des médicaments chez les patients de plus de 65 ans

Identifiant : DEMO91111 [Formulaire professionnel de santé]

Fragilité du patient

Cochez cette case si vous souhaitez renseigner les différents critères de Fried qui définissent le phénotype de fragilité du patient.

- Le patient a-t-il perdu involontairement plus de 5kg en 12 mois ? Oui Non
- Selon le patient, combien de fois a-t-il ressenti, la semaine passée, les états suivants :
 - "Tout ce que j'ai fait m'a demandé un effort ?"
 - "Je ne pouvais pas aller de l'avant ?"
- Le patient pratique-t-il moins de 2 heures d'activité physique par semaine ? Oui Non
- Le patient parcourt-il 4 mètres en plus de 4 secondes ? Oui Non
- Disposez-vous d'un dynamomètre ? Oui Non
- Le patient est-il incapable de se lever 5 fois d'affilé d'une chaise, sans l'aide des mains et/ou en un temps de moins de 15 secondes ?
 Oui Non

Phénotype de fragilité de Fried du patient :

--- Page précédente Page suivante --->

Fermer la session

Figure 60 - Fragilité du patient

5.2. Observer des utilisations de produits

La seconde étape de cette expérimentation consiste à observer de nombreuses utilisations de produits divers par des utilisateurs variés.

5.2.1. Collecte des données

5.2.1.1. Centres de recrutement

La collecte de données a été réalisée en France, en collaboration avec un réseau de médecins et de pharmaciens volontaires exerçant leur activité à l'hôpital ou en Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD).

Collecte de données à l'hôpital

La collecte de données à l'hôpital a été menée en collaboration avec les membres du groupe R2G. Ainsi des données ont été collectées dans 8 hôpitaux : Rothschild (75012 Paris), Joffre Dupuytren (91210 Draveil), Broca (75013 Paris), Sainte-Périne (75016 Paris), Vaugirard (75015 Paris), Fernand Widal (75010 Paris), René Muret (93270 Sevran) et le Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien (88300 Neufchâteau). La collecte de données a été réalisée par des médecins et des pharmaciens, des externes et internes en pharmacie et en médecine ainsi que par des infirmières.

Collecte de données en EHPAD

Des données ont été collectées dans les huit établissements suivants : maison de retraite publique Degommier (91590 Cerny), résidence Vauban de la fondation Claude Pompidou (90000 Belfort), maison de retraite protestante (92000 Nanterre), maison du parc (75013 Paris), Résidence John Lennon (95370 Montigny-lès-Cormeilles), Korian les arcades (75012 Paris), Korian nymphéas bleus (27200 Vernon) et Korian samarobriva (80000 Amiens). La collecte de données a été réalisée par des attachés de recherche, employés ou stagiaires au sein de la société ClinSearch, qui ont été accueillis gracieusement par les établissements. Exception faite de la résidence Vauban, au sein de laquelle les données ont été collectées par le médecin coordonnateur.

5.2.1.2. Participation des sujets

L'étude s'intéresse à tout patient de 65 ans ou plus qui se voit délivrer tout médicament au sein d'un centre de recrutement. Après présentation de l'étude par un personnel du centre de recrutement, le patient, si son âge et son état de santé le lui permettent, ou le responsable légal du patient, devait donner un accord oral de participation. Les patients étaient libres d'accepter ou de refuser de participer à l'étude et un refus n'entraînait aucun préjudice sur la qualité des soins du patient et sur la qualité de ses relations avec le professionnel de santé. La collecte des données d'intérêts a été réalisée par des professionnels de santé.

Le mode de recueil des données et le protocole expérimental sont similaires à l'expérimentation menée en pédiatrie. En effet, le questionnaire est disponible en ligne et concerne le premier médicament pris par le patient après son inclusion dans l'étude. Si le patient doit prendre plusieurs médicaments, le questionnaire porte uniquement sur le premier médicament pris. Cela permet d'éviter que le comportement du patient et d'un éventuel donneur de soin soit biaisé par la prise d'un autre médicament.

5.2.1.3. Avis réglementaires

Cette étude a été conduite conformément à la réglementation en vigueur. Le CPP Ile-de-France VII a considéré qu'il n'y a pas d'obstacle éthique à la réalisation de cette étude. Un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) a été obtenu, tout comme une autorisation délivrée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) relative à la mise en œuvre du traitement informatique des données collectées dans le cadre de l'étude.

5.2.2. Données collectées

L'étude pilote a été réalisée entre le 6 mars 2016 et le 1 avril 2016 avec 24 participants. Cette étude a permis de vérifier le bon fonctionnement du questionnaire en ligne, la prise en main du questionnaire par les participants et l'utilisation des différentes options de réponse. Les données collectées n'ont pas été utilisées par la suite.

La collecte de données a été initiée en octobre 2016. Plus précisément, le premier patient a été inclus le 12 octobre 2016. En juillet 2017, 1022 évaluations avaient été collectées. Deux cent trente-deux évaluations ont été collectées en EHPAD et 790 à l'hôpital.

Concernant les évaluations faites à l'hôpital, 213 ont été faites à Rothschild (75012 Paris), 146 à Joffre Dupuytren (91210 Draveil), 113 à Broca (75013 Paris), 108 à Sainte-Périne (75016 Paris), 74 à Vaugirard (75015 Paris), 70 à Fernand Widal (75010 Paris), 22 à René Muret (93270 Sevran) et 44 au Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien (88300 Neufchâteau). Pour les évaluations faites en EHPAD, 54 ont été réalisées à la maison de retraite protestante (92000 Nanterre), 50 à la maison de retraite publique Degommier (91590 Cerny), 47 à Korian nymphéas bleus (27200 Vernon), 28 à la résidence Vauban de la fondation Claude Pompidou (90000 Belfort), 28 à Korian les arcades (75012 Paris), 15 à la maison du parc (75013 Paris) et 10 à Korian Samarobriva (80000 Amiens).

Les questionnaires ont été complétés par des médecins (13%) et des pharmaciens (2%), des externes (25%) et internes (18%) en pharmacie et en médecine, des infirmières (20%) et des attachés de recherche (22%).

Echantillon de patients

Les 1022 évaluations concernent des patients de 65 ans à 104 ans. L'âge médian est de 87 ans. Les femmes sont plus représentées dans l'échantillon (71%) que les hommes (29%). Le Tableau 20 présente les caractéristiques des patients. Selon ce tableau, les patients inclus dans l'étude sont majoritairement dépendants, polymédiqués et atteints de troubles cognitifs. Cela reflète l'état de santé des patients âgés traités à l'hôpital ou en EHPAD.

Tableau 20 - Caractéristiques des patients de la seconde expérimentation

Patients (n=1022)			
Caractéristiques		n	(%)
Sexe	Femme	716	(71)
	Homme	292	(29)
Age <i>(en années)</i>	[65 ; 75[67	(7)
	[75 ; 85[306	(30)
	[85 ; 95[524	(52)
	[95 ; 110[119	(12)
Lieu de prise	Hôpital	790	(77)
	EHPAD	232	(23)
Troubles	Déglutition	179	(18)
	Musculaires ou rhumatologiques des membres supérieurs	250	(25)
	Mémoire	592	(59)
IADL <i>(nombre d'items codés 1)</i>	0	81	(8)
	1	50	(5)
	2	49	(5)
	3	92	(9)
	4	713	(73)
Polymédication <i>(nombre de médicaments)</i>	[0-5[79	(8)
	[5-10[412	(41)
	[10-15[506	(51)

Echantillon de spécialités pharmaceutiques

Les 1022 évaluations concernent 272 spécialités pharmaceutiques différentes. Onze des quatorze groupes anatomiques principaux, premier niveau de la classification ATC, sont représentés : Système digestif et métabolisme (A) ; Sang et organes hématopoïétiques (B) ; Système cardio-vasculaire (C) ; Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines (H) ; Anti-infectieux à usage systémique (J) ; Système musculo-squelettique (M) ; Système nerveux (N) ; Système respiratoire (R) ; Organes sensoriels (S) ; Antinéoplasiques et agents immunomodulants (L) ; Système génito-urinaire et hormones sexuelles (G). Seuls les groupes Dermatologie (D), Antiparasitaires, insecticides et répulsifs (P) et Divers (V) ne sont pas représentés dans le jeu de données. Plus précisément, 32 groupes thérapeutiques différents, selon le deuxième niveau de la classification ATC, sont représentés. Les 272 spécialités pharmaceutiques évaluées s'administrent par 10 voies d'administration différentes et sont formulées sous 30 formes pharmaceutiques spécifiques comme le montre le Tableau 21.

Parmi les 272 spécialités pharmaceutiques évaluées, 42% l'ont été plus d'une fois. Plus précisément, 92% des spécialités pharmaceutiques ont été évaluées moins de 10 fois, 4% moins de 20 fois, 2% moins de 30 fois et 2% 30 fois ou plus. Un analgésique sous forme de poudre pour solution buvable a été évalué 30 fois et le même principe actif formulé sous forme de gélule a été évalué 64 fois. Un psycholéptique sous forme de comprimé a été évalué 36 fois. Un anti-thrombotique sous forme de poudre pour solution buvable a été évalué 38 fois et un autre principe actif de cette même classe thérapeutique, sous forme de comprimé, a été évalué 55 fois. Le médicament le plus évalué, 65 fois, est un laxatif sous forme de poudre pour solution buvable.

Tableau 21 - Caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de la seconde expérimentation

Spécialités pharmaceutiques (n=272)			
Caractéristiques		n	(%)
Voie d'administration	Orale <i>Autre (n<5%): transdermique, sous-cutanée, ophtalmique, orale / rectale, sous-cutanée / voie extracorporelle autre, orale-sublinguale, intraveineuse / sous-cutanée ; intramusculaire / intraveineuse ; inhalée.</i>	254	(94)
Formulations	Comprime sécable	37	(14)
	Comprime pelliculé	37	(14)
	Gélule	35	(13)
	Comprime pelliculé sécable	35	(13)
	Comprimé	19	(7)
	Comprimé orodispersible	14	(5)
	Solution buvable	13	(5)
	<i>Autre (n<5%): poudre pour solution buvable ; gélule libération prolongée ; solution buvable en gouttes ; solution injectable ; comprimé pellicule libération prolongée ; comprimé libération prolongée ; comprimé effervescent ; comprimé dispersible ; suspension buvable ; poudre pour suspension buvable ; patch ; comprimé enrobe ; collyre ; sirop ; gélule gastroresistante ; comprimé gastroresistant ; suspension pour inhalation ; granule libération prolongée ; gel oral ; comprimé pellicule sécable libération prolongée ; comprimé gastroresistant enrobe ; comprimé a sucer ; capsule.</i>		
Groupe thérapeutique (ATC2)	Analgésiques (N02)	41	(15)
	Psycholeptiques (N05)	39	(14)
	Psychoanaleptiques (N06)	31	(11)
	Antiépileptiques (N03)	22	(8)
	Médicaments du diabète (A10)	20	(7)
	Antithrombotiques (B01)	14	(5)
	<i>Autre (n<5%): Béta-bloquants (C07) ; Médicaments agissant sur le système renine-angiotensine (C09) ; Anti-parkinsoniens (N04) ; Laxatifs (A06) ; Suppléments minéraux (V06) ; Inhibiteurs des canaux du calcium (C08) ; Médicaments des troubles liés à l'acidité (A02) ; Thérapeutique de la thyroïde (H03) ; Préparations anti-anémiques (B03) ; Antibactériens à usage systémique (J01) ; Agents modifiant les lipides (C10) ; Préparations ophtalmologiques et otologiques (S03) ; Antihypertenseurs (C02) ; Médicaments urologiques (G04) ; Thérapie cardiaque (C01) ; Diurétiques (C03) ; Autres médicaments du système nerveux (N07) ; Antiviraux à usage systémique (J05) ; Vasoprotecteurs (C05) ; Thérapeutique endocrine (L02) ; Myorelaxants (M03) ; Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux (A03) ; Médicaments des maladies respiratoires obstructives (R03) ; Anti-mycobactéries (J04) ; Anti-inflammatoires et antirhumatismaux (M01) ; Antihémorragiques (B02).</i>		

5.3. Développer le référentiel

La troisième étape de la méthodologie consiste à développer le référentiel en utilisant les nombreuses mesures observées collectées lors de l'étape précédente.

5.3.1. Mesures observées

Toute la dose de médicament prescrite a été prise (*Fully taken*) dans 96% des évaluations, une partie de la dose prescrite a été prise (*Partly taken*) dans 4% des évaluations et la dose prescrite n'a pas été prise (*Not taken*) pour 4 évaluations (Figure 61A). La réaction du patient (*Patient's reaction*) lors de la prise était positive dans 11% des cas, neutre dans 76% et négative dans 13% (Figure 61B).

Le niveau minimum des échelles des temps de préparation et d'administration d'un médicament (*Manipulation-administration time*) est de 10 secondes. Ainsi le temps minimum enregistré est de 20 secondes. Le temps de préparation et d'administration était de plus de 10 minutes pour 3 évaluations. Cette variable quantitative discrète a été transformé en variable catégorielle à 3 modalités : temps minimum de 20 secondes qui reflète une préparation et une administration rapide (*Short time*), temps de plus de 20 secondes jusqu'à 60 secondes qui reflète une préparation et/ou une administration qui a nécessité un peu plus de temps (*Medium time*) et temps de plus de 1 minute (*Long time*) (Figure 61C).

Concernant les méthodes qui ont été utilisées pour permettre la prise du médicament (Figure 61D), dans 14% des cas, la dose prescrite de médicament a dû être prise en plusieurs parties : plus d'une cuillère/plus d'un morceau avalé successivement... (*Divided dose*). Dans 5% des cas, le patient s'est forcé ou s'est opposé (*Restraint*).

Pour 20% des évaluations, le patient a dû prendre de l'eau gélifiée, une boisson ou un aliment pour avaler plus facilement ou masquer le goût, ou alors la dose prescrite de médicament a dû être mélangée à une boisson ou un aliment pour les mêmes raisons (*Food/drink*). Avaler une forme orale solide, tel un comprimé ou une gélule, avec un liquide est une pratique normale et n'est donc pas considérée comme une méthode utilisée pour permettre/faciliter la prise du médicament, à l'exception de l'eau gélifiée. Il en est de même

pour une poudre ou des granules pour suspension/solution buvable à reconstituer ou un comprimé effervescent mélangé avec de l'eau.

Dans 14% des cas, l'utilisation normale du médicament a été altérée (Figure 61D). On considère que l'utilisation normale du médicament a été altérée si au moins une des conditions présentées ci-après est remplie. La dose prescrite de médicament a dû être modifiée avant administration (ex : dose prescrite de comprimé fractionnée ou réduite en poudre, gélule ouverte) pour 10% des évaluations, administrée par une autre voie que celle prévue par la notice (ex: administration orale d'une solution injectable) pour 3% et administrée en utilisant un dispositif non fourni avec le médicament (ex : seringue d'administration orale d'un autre médicament) pour 3% des évaluations. Ces variables ont été fusionnées au sein d'une variable binaire appelée Altération (*Alteration*).

Les sept variables utilisées dans l'analyse multivariée pour définir le référentiel d'acceptabilité sont présentées dans la Figure 61 : *Result of the intake, Patient's reaction, Manipulation-administration time, Divided dose, Alteration, Food/drink et Restraint*.

OBSERVATIONAL MEASURES

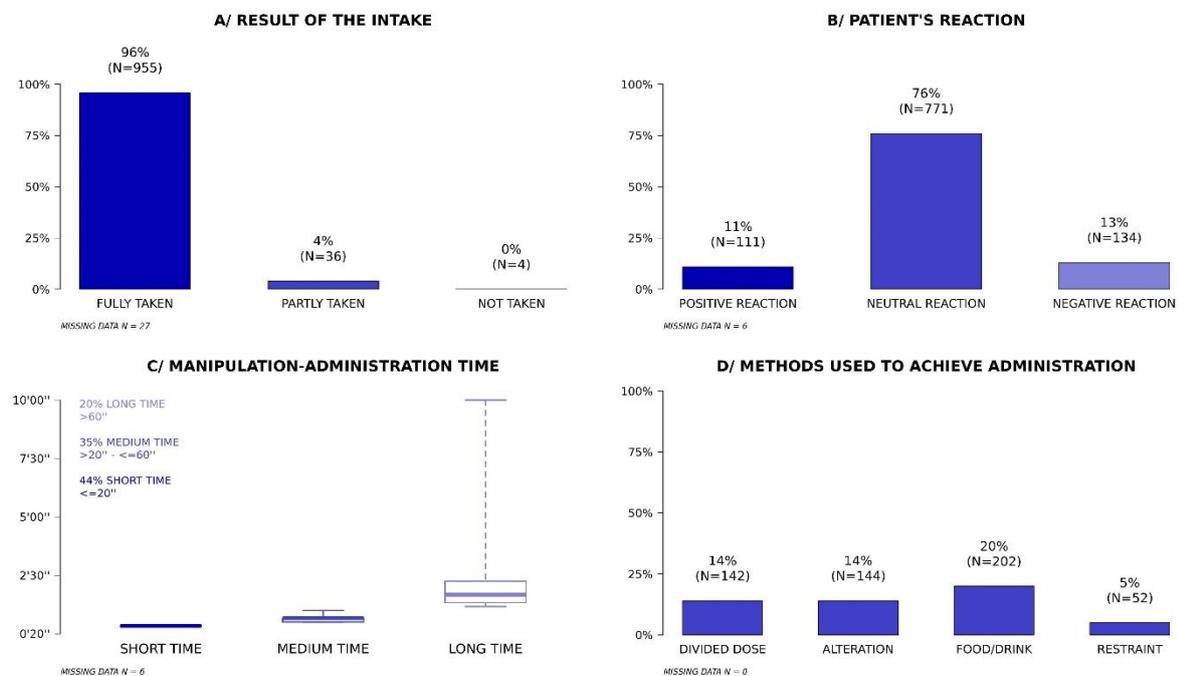


Figure 61 - Mesures observées

Chacune des 1022 évaluations correspond à une combinaison de modalités des 7 variables. Chaque combinaison reflète un comportement utilisateur existant. Sur les 432 combinaisons mathématiquement possibles, 107 ont été utilisées.

Parmi les 107 combinaisons, 42% n'ont été utilisées qu'une seule fois. La combinaison la plus utilisée (32.4% des évaluations) est la suivante : *Fully taken, Neutral reaction, Short time, No divided dose, No alteration, No food/drink* et *No restraint*. Cette combinaison peut être considérée comme la combinaison idéale. La seconde combinaison la plus utilisée (14.4% des évaluations) est la suivante : *Fully taken, Neutral reaction, Medium time, No divided dose, No alteration, No food/drink* et *No restraint*. La combinaison la plus défavorable n'a été utilisée qu'une fois : *Not taken, Negative reaction, Long time, Use divided dose, Use alteration, Use food/drink* et *Use restraint*.

La Figure 62 présente le nombre de combinaisons de modalités utilisées en fonction de la taille du jeu de données. Selon la courbe ajustée, qui illustre la relation entre le nombre de combinaisons et la taille du jeu de données, le nombre de nouvelles combinaisons utilisées tend à décroître, et ce malgré l'augmentation finale due à l'inclusion de patients d'EHPAD.

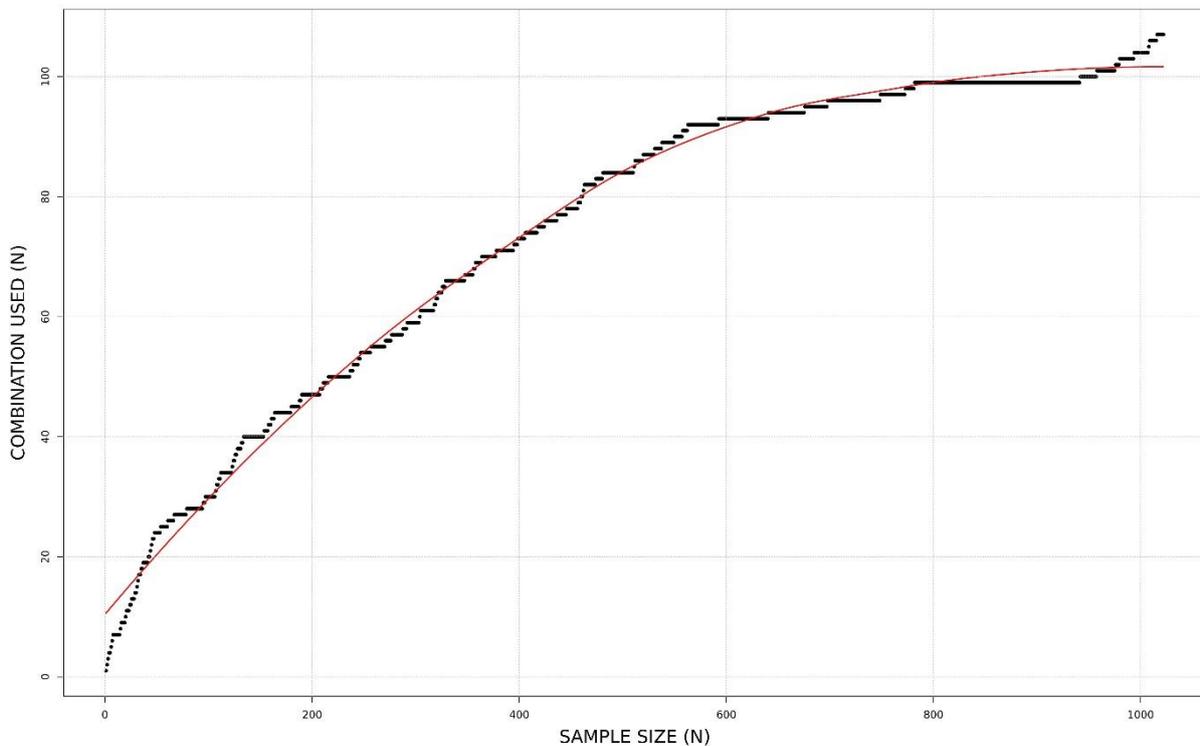


Figure 62 - Nombre de combinaisons de modalités utilisées en fonction de la taille du jeu de données

5.3.2. Analyse multidimensionnelle

Tout comme en pédiatrie, chaque questionnaire, portant sur une prise de médicament par un patient, correspond à une ligne de notre table de données. Chaque évaluation, qui est considérée comme un individu statistique lors de l'analyse, est associée à une combinaison de modalités, qui reflète un comportement utilisateur, et à un ensemble de caractéristiques médicament et utilisateur, qui ne sont pas prises en compte pour le développement du référentiel mais sont utilisées *a posteriori* comme variables explicatives de l'acceptabilité.

Le traitement du jeu de données multivariées est le même que celui appliqué en pédiatrie. Les étapes successives de *mapping*, *clustering* et *scoring* ont été réalisées pour obtenir une carte, des profils et des scores standardisés d'acceptabilité.

5.3.3. Référentiel d'acceptabilité

5.3.3.1. Mapping

L'Analyse des Correspondances Multiples est réalisée sur un tableau disjonctif complet avec les 1022 évaluations en ligne et les 17 modalités des 7 variables en colonne : *Fully taken*, *Partly taken*, *Not taken*, *Positive reaction*, *Neutral reaction*, *Negative reaction*, *Short time*, *Medium time*, *Long time*, *No divided dose*, *Use divided dose*, *No alteration*, *Use alteration*, *No food/drink*, *Use food/drink*, *No restraint* et *Use restraint*.

L'ACM résume la totalité de la variabilité du jeu de données avec 10 dimensions (Tableau 22). Les trois premières dimensions, qui résument sous une forme intelligible l'information principale contenue dans le jeu de données, définissent la cartographie de l'acceptabilité. Les deux premières dimensions résument 35.8% de la variabilité totale du jeu de données (inertie) et la troisième dimension 11.5%. La cartographie en trois dimensions résume donc 47.3% de l'inertie totale du jeu de données.

Tableau 22 - Table des valeurs propres

	Pourcentage de variance expliquée	Pourcentage de variance expliquée cumulé
Dim.1	22.30825	22.30825
Dim.2	13.50011	35.80837
Dim.3	11.50608	47.31445
Dim.4	10.51751	57.83196
Dim.5	9.18027	67.01223
Dim.6	8.37125	75.38348
Dim.7	7.34648	82.72996
Dim.8	6.44878	89.17875
Dim.9	5.83435	95.01309
Dim.10	4.98691	100.00000

Les 17 modalités et les 1022 évaluations sont représentées sur la cartographie de l'acceptabilité. La Figure ci-après présente les deux premières dimensions de la cartographie. Cette représentation en deux dimensions est utilisée dans l'ensemble du document car c'est la représentation la plus intelligible pour ce type de support.

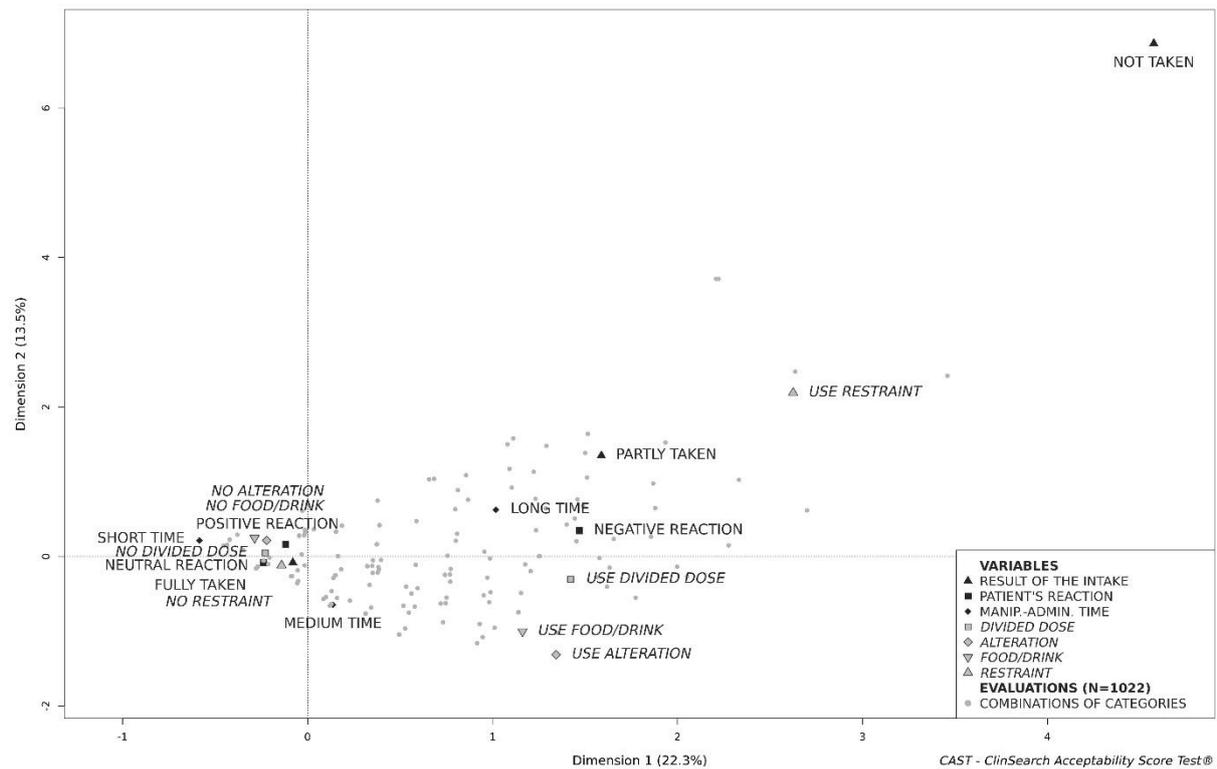


Figure 63 - Cartographie de l'acceptabilité (deux dimensions)

Comme en pédiatrie, le centre de gravité de la cartographie correspond au centre de gravité des évaluations et à celui des modalités. Plus la fréquence d'une modalité dans le jeu de données est importante, plus la modalité sera positionnée à proximité du centre de gravité de la cartographie. La Figure 64 illustre le positionnement des modalités pour la variable *Result of the intake*. La modalité *Not taken* est sous représentée donc très éloignée du centre de gravité de la cartographie.

La proximité des modalités sur la cartographie traduit la fréquence d'associations dans le jeu de données : deux modalités proches sur la carte sont souvent associées dans les évaluations et deux modalités éloignées sur la carte sont rarement associées dans les évaluations. Par exemple, les modalités *Fully taken* et *No restraint* sont souvent associées dans les évaluations mais rarement avec *Negative reaction* et *Long time*. Le Tableau 23 présente les coordonnées des modalités sur les trois dimensions de la cartographie.

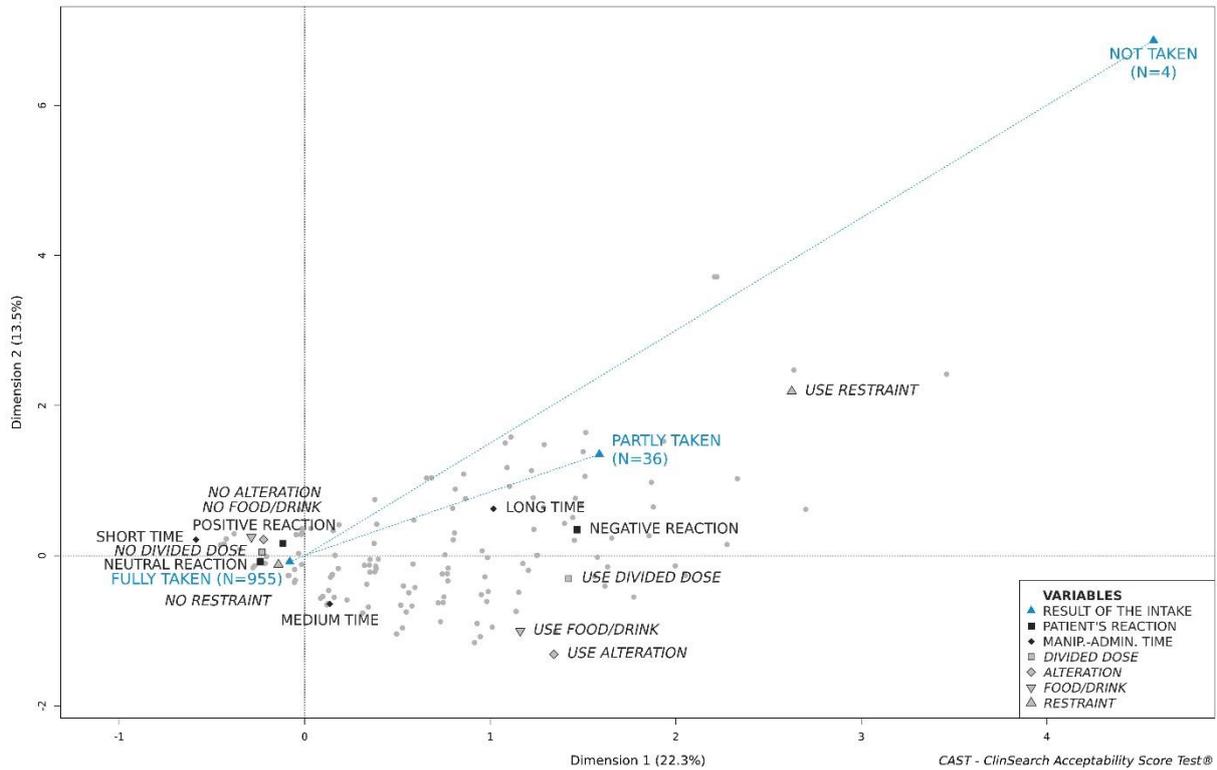


Figure 64 - Positionnement des modalités de la variable "Result of the intake"

Tableau 23 - Coordonnées des modalités sur la cartographie

	Dimension 1	Dimension 2	Dimension 3
Fully taken	-0.08	-0.081	0.065
Partly taken	1.588	1.352	-1.931
Not taken	4.574	6.865	1.818
Positive reaction	-0.118	0.16	-1.943
Neutral reaction	-0.24	-0.084	0.324
Negative reaction	1.468	0.345	-0.239
Short time	-0.585	0.213	0.507
Medium time	0.136	-0.643	-0.875
Long time	1.018	0.626	0.387
No divided dose	-0.23	0.049	-0.038
Use divided dose	1.422	-0.306	0.236
No alteration	-0.221	0.216	-0.045
Use alteration	1.343	-1.314	0.273
No food/drink	-0.287	0.248	-0.114
Use food/drink	1.162	-1.003	0.464
No restraint	-0.141	-0.117	-0.003
Use restraint	2.625	2.19	0.048

Le Tableau 24 présente la contribution des modalités à la construction des dimensions qui structurent la cartographie de l'acceptabilité.

Comme en pédiatrie, la première dimension oppose les évaluations dans la partie gauche de la carte (coordonnées négatives sur dimension 1) décrites par les modalités à valence positive "*Short time, No food/drink, No divided dose, Neutral reaction, No alteration, No restraint, Fully taken et Positive reaction*", aux évaluations dans la partie droite de la carte (coordonnées positives sur dimension 1) décrites par les modalités à valence négative "*Use restraint, Negative reaction, Use divided dose, Use food drink, Use alteration, Long time, Partly taken, Not taken, et Medium time*".

La seconde dimension oppose principalement, dans la partie droite de la cartographie (coordonnées positives sur dimension 1) les évaluations en bas (coordonnées négatives sur dimension 2) associées à *Use alteration, Use food/drink et Medium time* aux évaluations dans la partie haute (coordonnées positives sur dimension 2) associées aux modalités à valence très négative *Use restraint, Not taken, Long time et Partly taken*.

La troisième dimension oppose principalement, dans la partie gauche de la carte (coordonnées négatives sur dimension 1), les modalités *Positive reaction et medium time* (coordonnées négatives sur dimension 3) aux modalités *Short time et neutral reaction* (coordonnées positives sur dimension 3).

Tableau 24 - Contributions des modalités à la construction des axes

	Dimension 1	Dimension 2	Dimension 3
<i>Fully taken</i>	0.275	0.464	0.360
<i>Partly taken</i>	4.143	4.962	11.877
<i>Not taken</i>	3.870	14.405	1.185
<i>Positive reaction</i>	0.069	0.210	36.328
<i>Neutral reaction</i>	1.969	0.395	6.950
<i>Negative reaction</i>	12.912	1.177	0.666
<i>Short time</i>	6.845	1.498	10.000
<i>Medium time</i>	0.294	10.761	23.388
<i>Long time</i>	9.727	6.072	2.721
<i>No divided dose</i>	2.055	0.157	0.110
<i>Use divided dose</i>	12.715	0.971	0.680
<i>No alteration</i>	1.889	2.987	0.151
<i>Use alteration</i>	11.504	18.189	0.919
<i>No food/drink</i>	2.977	3.670	0.921
<i>Use food/drink</i>	12.068	14.876	3.733
<i>No restraint</i>	0.849	0.977	0.001
<i>Use restraint</i>	15.840	18.229	0.010

Les 1022 évaluations, qui correspondent à 107 combinaisons de modalités, sont positionnées sur la carte à proximité des modalités qui les composent.

La Figure 65 présente le positionnement de la combinaison de modalités idéale (*Fully taken*, *Neutral reaction*, *Short time*, *No divided dose*, *No alteration*, *No food/drink* et *No restraint*) et de la combinaison des pires modalités (*Not taken*, *Negative reaction*, *Long time*, *Use divided dose*, *Use alteration*, *Use food/drink*, *Use restraint*). La Figure 66 met en évidence les fréquences d'utilisation des combinaisons de modalités utilisées.

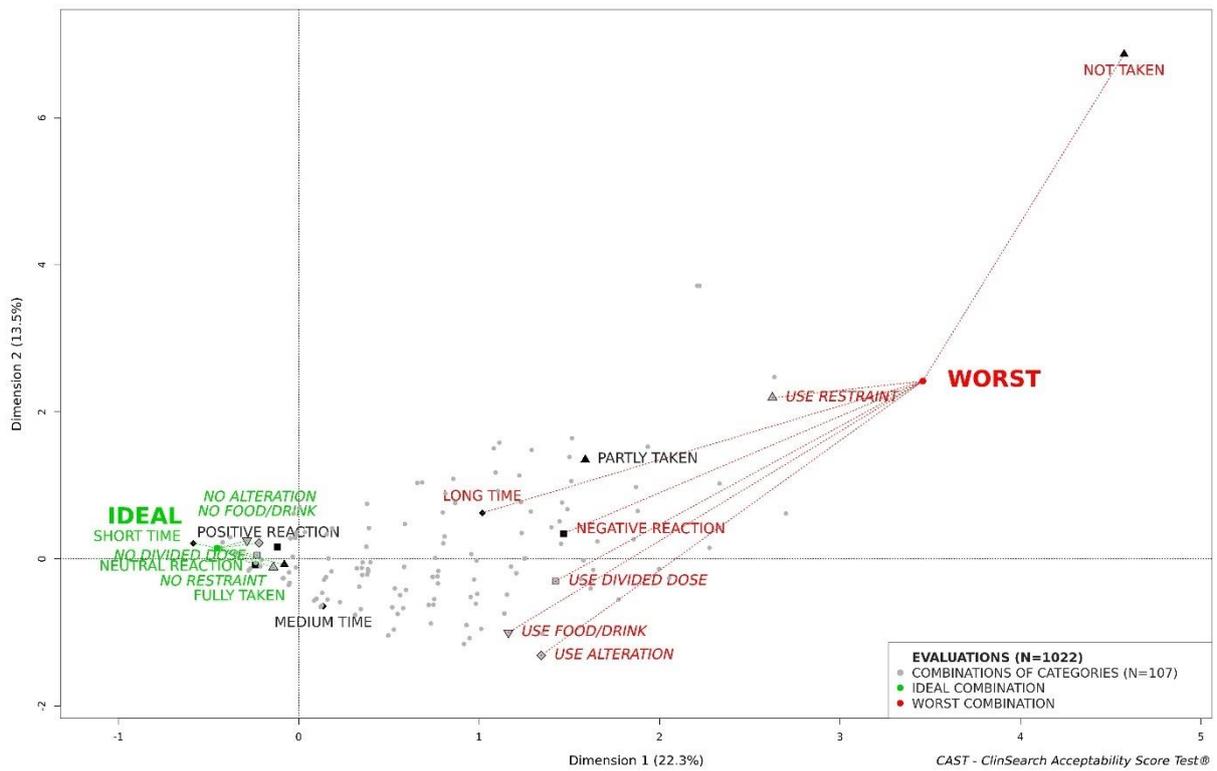


Figure 65 - Positionnement de la combinaison de modalités idéale et de la combinaison des pires modalités

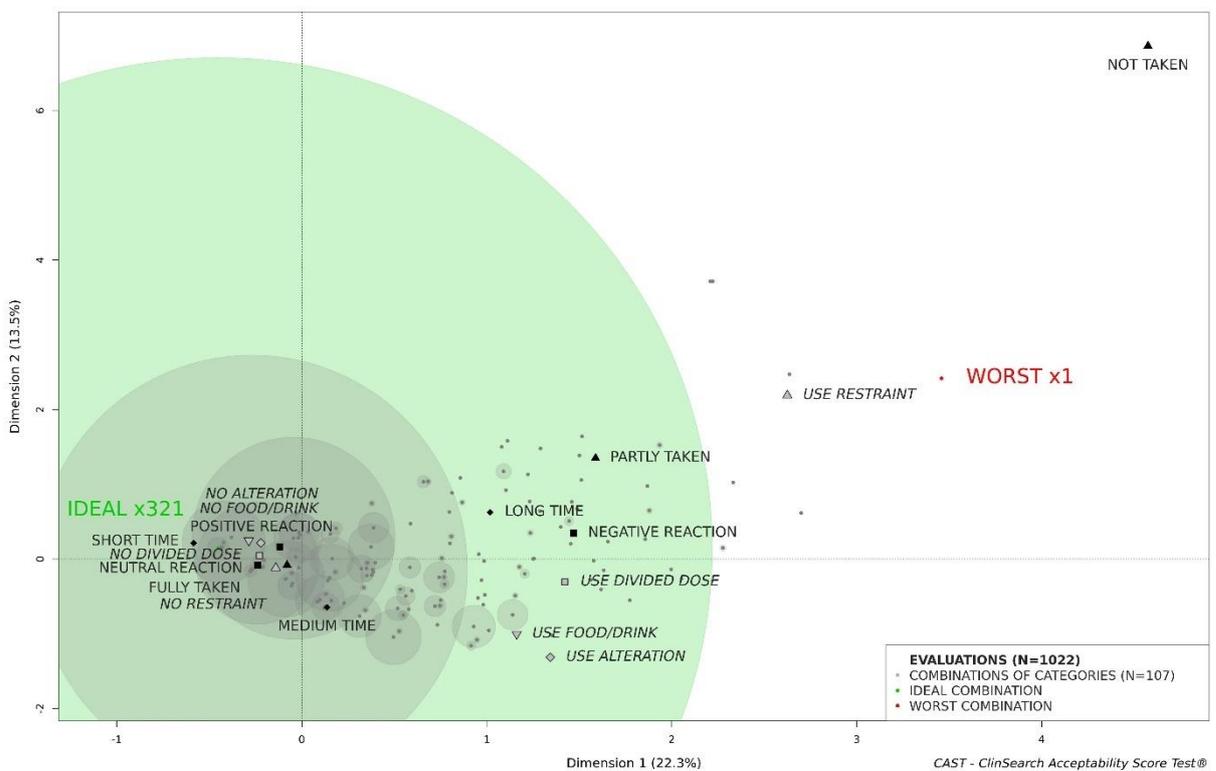


Figure 66 - Fréquences d'utilisation des différentes combinaisons de modalités utilisées

5.3.3.2. Clustering

Dans un premier temps la classification ascendante hiérarchique regroupe les évaluations en classes en fonction de leur proximité sur la carte qui traduit leur similitude. Chaque évaluation constitue, au départ, une classe en elle-même, puis les classes sont agrégées en classes de plus en plus grandes, pour aboutir, au final, à une classe regroupant toutes les évaluations.

Le résultat de la CAH est présenté par le dendrogramme de la Figure 67. A la vue du dendrogramme, il est possible de regrouper les évaluations en 2 ou 4 classes, en assurant une variabilité inter-classes importante.

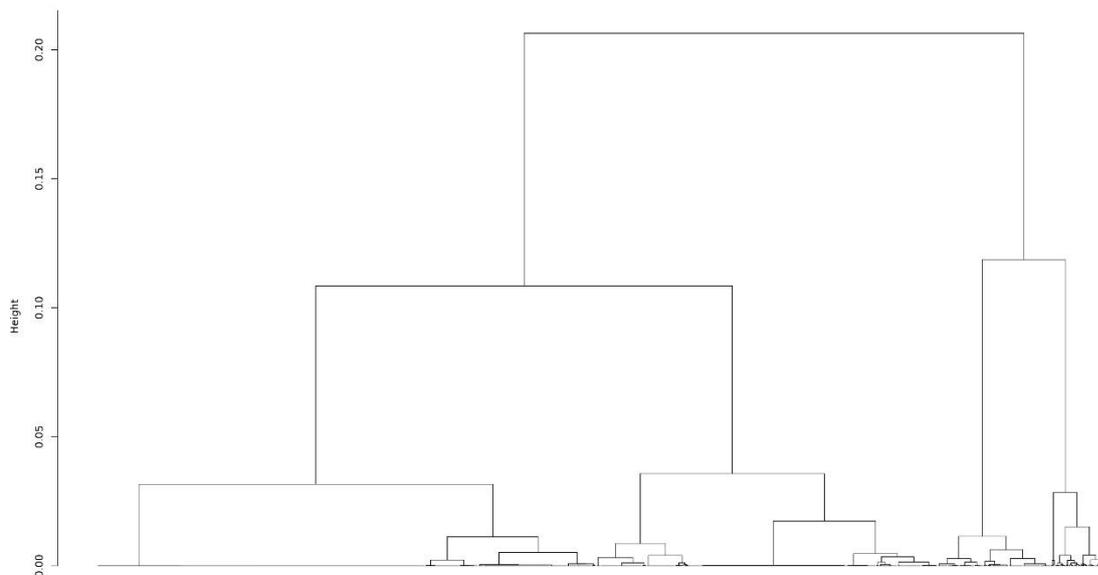


Figure 67 - Dendrogramme issu de la classification ascendante hiérarchique

Après avoir défini le nombre de classes au regard du dendrogramme, 2 ou 4 classes, une procédure d'agrégation autour des centres mobiles (k-means) est réalisée. Cette procédure minimise la variabilité intra-classe et maximise la variabilité inter-classes, ce qui consolide la partition obtenue. Les classes ainsi créées définissent des profils d'acceptabilité.

Deux profils d'acceptabilité

La Figure 68 présente, pour une classification en deux classes, le dendrogramme représenté sur la cartographie de l'acceptabilité en 2 dimensions.

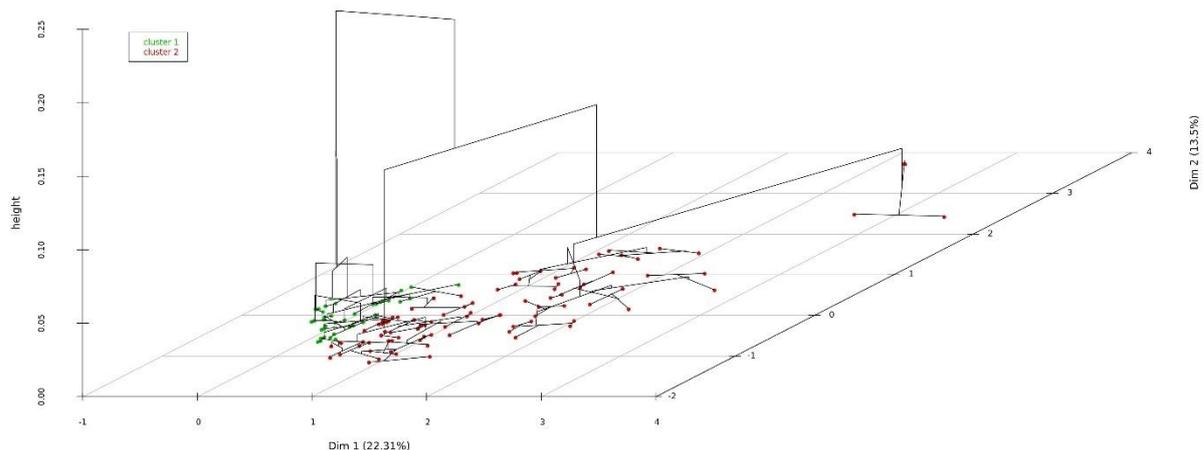


Figure 68 - Cartographie et classification en deux classes

Le Tableau 25 présente la répartition des modalités au sein des 2 classes et la Figure 69 les modalités significativement surreprésentées dans les classes.

La première classe regroupe 76% des évaluations et 30% des combinaisons de modalités. Les modalités *No food/drink*, *No alteration*, *No divided dose*, *Short time*, *No restraint*, *Neutral reaction*, *Fully taken* et *Positive reaction* caractérisent la première classe (Figure 69). En effet, selon le Tableau 25, 93.8% des patients de la classe n'ont pas eu à utiliser une boisson ou un aliment pour faciliter la prise, 96% n'ont pas pris la dose prescrite en plusieurs parties et 97.3% n'ont pas altéré l'utilisation normale du médicament. Par ailleurs, 93.6% des évaluations du jeu de données associées à un temps de préparation et d'administration court sont dans cette classe, comme 83.4% des évaluations associées à une réaction neutre et 86.5% des évaluations associées à une réaction positive. Enfin, 100% des patients de la classe ne se sont ni forcés ni opposés, et pour 98.1% des patients de la classe toute la dose prescrite a été administrée. Ces observations à valence positive définissent donc le profil d'acceptabilité : positivement accepté (*Positively accepted*).

La seconde classe regroupe 24% des évaluations et 70% des combinaisons de modalités. Les modalités *Use food/drink*, *Use alteration*, *Use divided dose*, *Negative reaction*, *Long time*, *Use restraint*, *Partly taken* et *Not taken* caractérisent la deuxième classe (Figure 71). En effet, selon le Tableau 26, 76.2% des évaluations du jeu de données associées à une utilisation de boisson ou de nourriture pour permettre la prise sont dans cette classe, comme 85.4% des évaluations comprenant la modalité *Use alteration*, 78.2% de celles avec la modalité *Use divided dose*, 61.3% des évaluations possédant la modalité *Long time* et 58.3% de celles avec la modalité *Partly taken*. Enfin 100% des évaluations du jeu de données associées à une dose de médicament non administrée, ou à un patient qui s’est forcé ou opposé, sont dans cette classe. Ces observations à valence négative définissent donc le profil d’acceptabilité : négativement accepté (*Negatively accepted*).

Une classification en deux classes définit donc deux profils d’acceptabilité cohérents, *Positively accepted* et *Negatively accepted*, qui offrent une solution pertinente pour classer les produits en fonction d’un seuil d’acceptabilité.

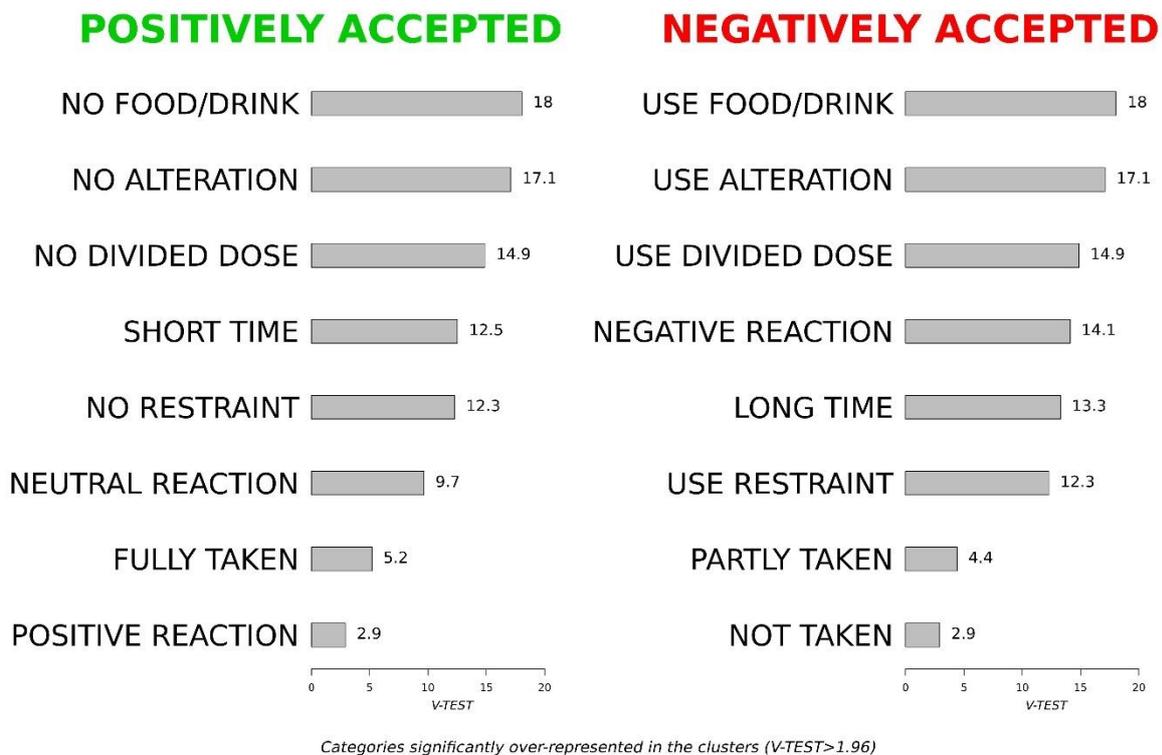


Figure 69 - Description des deux profils d’acceptabilité

Tableau 25 - Répartitions des modalités au sein des deux classes

Modalités	Classe 1		Classe 2	
	Cla/Mod ¹ (%)	Mod/Cla ² (%)	Cla/Mod (%)	Mod/Cla (%)
<i>Fully taken</i>	77.3	98.1	22.7	89.9
<i>Partly taken</i>	41.7	1.9	58.3	8.5
<i>Not taken</i>	0	0	100	1.6
<i>Positive reaction</i>	86.5	12.4	13.5	6
<i>Neutral reaction</i>	83.4	83.6	16.6	52.0
<i>Negative reaction</i>	23.0	4	77.0	41.9
<i>Short time</i>	93.6	54.7	6.4	11.7
<i>Medium time</i>	₃	-	-	-
<i>Long time</i>	38.7	10.6	61.3	52.4
<i>No divided dose</i>	84.4	96	15.6	55.2
<i>Use divided dose</i>	21.8	4	78.2	44.8
<i>No alteration</i>	85.8	97.3	14.2	50.4
<i>Use alteration</i>	14.6	2.7	85.4	49.6
<i>No food/drink</i>	88.5	93.8	11.5	37.9
<i>Use food/drink</i>	23.8	6.2	76.2	62.1
<i>No restraint</i>	79.8	100	20.2	79
<i>Use restraint</i>	0	0	100	21

¹ Cla/Mod : Part de toutes les évaluations présentant la modalité se retrouvant dans la classe

² Mod/Cla : Part de toutes les évaluations de la classe présentant la modalité

³ - : Modalité qui n'est pas significativement sur- ou sous-représentée dans la classe

Quatre profils d'acceptabilité

La Figure 70 présente une classification en quatre classes. La Figure 71 met en évidence les modalités significativement surreprésentées dans les classes et le Tableau 26 présente la répartition des modalités au sein des classes.

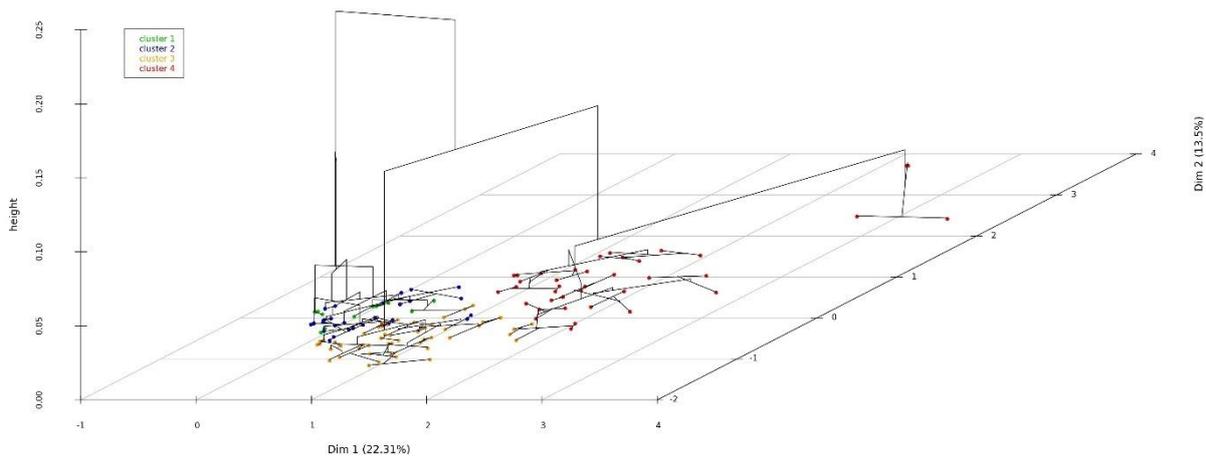


Figure 70 - Cartographie et classification en quatre classes

La première classe regroupe 47% des évaluations et 14% des combinaisons de modalités. Les modalités *Short time*, *Neutral reaction*, *No alteration*, *No food/drink*, *No divided dose*, *No restraint* et *Fully taken* caractérisent la première classe (Figure 71). Ces observations à valence positive définissent donc un profil bien accepté. En effet, 100% des individus de la classe ont pris l'intégralité de la dose prescrite et ne se sont ni forcé, ni opposé. De plus, 80.9% des évaluations de la classe sont associées à la modalité *Short time*, 94.4% à la modalité *Neutral reaction*, 98.1% à la modalité *No alteration*, 94.6% à la modalité *No food/drink* et 95.6% à la modalité *No divided dose*.

La seconde classe regroupe 29% des évaluations et 20% des combinaisons de modalités. Les modalités ci-après sont significativement surreprésentées dans cette classe par rapport à une distribution aléatoire : *Medium time*, *Positive reaction*, *No food/drink*, *No alteration*, *No restraint*, *No divided dose* et *Partly taken*. Comme dans la première classe, les modalités *No food/drink*, *No alteration*, *No restraint* et *No divided dose* sont surreprésentés avec respectivement 97.3%, 99%, 100% et 91.6% des évaluations de la classe présentant la

modalité (Tableau 26). Cette classe est donc caractérisée par la non-utilisation des méthodes permettant la prise du médicament. La modalité *Partly taken* est surreprésentée car 50% des évaluations associées à cette modalité sont dans cette classe. Cependant, seulement 6% des évaluations de la classe sont associées à cette modalité et la grande majorité des individus de la classe, 93.9%, ont pris l'intégralité de la dose prescrite. La modalité *Positive reaction* est également surreprésentée car 89.1% des évaluations présentant cette modalité se retrouvent dans la classe. Nous pouvons noter, selon les retours du terrain, qu'une réaction positive peut être attribuée à l'état psychotique de certains patients. Par ailleurs, seulement un tiers des évaluations de la classe sont associées à cette modalité et 60.8% des évaluations de la classe sont associées à une réaction neutre comme la majorité de celles regroupées dans la première classe. La principale différence entre la première et la seconde classe est le temps de préparation et d'administration. En effet, dans la seconde classe 82.4% des évaluations sont associées à *Medium time* contre 80.9% des évaluations associées à *Short time* dans la première classe. Le temps est donc significativement plus long dans la seconde classe. Ces observations définissent donc un profil d'acceptabilité qui peut malgré tout être considéré comme positif.

La troisième classe regroupe 19% des évaluations et 40% des combinaisons de modalités. Les modalités *Use food/drink*, *Use alteration*, *Use divided dose*, *Negative reaction*, *Medium time*, *Long time* et *No restraint* caractérisent la troisième classe (Figure 71). Respectivement, 72.8%, 83.3%, 50.7% et 40.7% de toutes les évaluations présentant les modalités *Use food/drink*, *Use alteration*, *Use divided dose* et *Negative reaction* se retrouvent dans cette classe. 55.3% des évaluations de la classe présentent la modalité *Medium time* et 31.3% la modalité *Long time*. Ces observations à valence négative définissent un profil mal accepté. En effet, un temps plus long de préparation et d'administration reflète une certaine complexité et l'utilisation des différentes méthodes permettant la prise du médicament indique des médicaments non adaptés aux utilisateurs.

La quatrième classe regroupe 5% des évaluations et 29% des combinaisons de modalités. Les modalités *Use restraint*, *Negative reaction*, *Long time*, *Partly taken*, *Use divided dose*, *Not taken* et *Use food/drink* caractérisent la quatrième classe (Figure 71). Comme pour la précédente classe, les méthodes permettant la prise du médicament ont été utilisées et un temps long de préparation et d'administration a été nécessaire. De plus, 100% des évaluations

associées à la modalité *Not taken* sont dans cette classe et 41.7% de celles associées à la modalité *Partly taken*. Cette classe définit donc le profil d'acceptabilité le plus négatif.



Categories significantly over-represented in the clusters (V-TEST>1.96)

Figure 71 - Description des quatre profils d'acceptabilité

Tableau 26 - Répartitions des modalités au sein des quatre classes

Modalités	Classe 1		Classe 2		Classe 3		Classe 4	
	Cla/Mod ¹ (%)	Mod/Cla ² (%)	Cla/Mod (%)	Mod/Cla (%)	Cla/Mod (%)	Mod/Cla (%)	Cla/Mod (%)	Mod/Cla (%)
<i>Fully taken</i>	49.0	100	28.3	93.9	-	-	3.5	64.2
<i>Partly taken</i>	0	0	50	6.1	-	-	41.7	28.3
<i>Not taken</i>	0	0	-	-	-	-	100	7.5
<i>Positive reaction</i>	0	0	89.2	33.4	8.1	4.7	0	0
<i>Neutral reaction</i>	58.5	94.4	23.2	60.8	16.5	66.7	1.8	26.4
<i>Negative reaction</i>	20	5.6	12.6	5.7	40.7	28.6	26.7	67.9
<i>Short time</i>	86.1	80.9	7.5	11.5	5.8	13.5	0.7	5.7
<i>Medium time</i>	0	0	68.2	82.4	29.6	55.2	2.2	15.1
<i>Long time</i>	-3	-	8.5	6.1	28.3	31.3	19.8	79.2
<i>No divided dose</i>	52.3	95.6	30.8	91.5	13.6	62.5	3.3	54.7
<i>Use divided dose</i>	14.8	4.4	17.6	8.4	50.7	37.5	16.9	45.3
<i>No alteration</i>	53.8	98.1	33.4	99	8.2	37.5	-	-
<i>Use alteration</i>	6.3	1.9	2.1	1.0	83.3	62.5	-	-
<i>No food/drink</i>	55.5	94.6	35.1	97.3	5.5	23.4	3.9	60.4
<i>Use food/drink</i>	12.9	5.4	4	2.7	72.7	76.6	10.4	39.6
<i>No restraint</i>	49.6	100	30.5	100	19.4	97.9	0.5	9.4
<i>Use restraint</i>	0	0	0	0	7.7	2.1	92.3	90.6

¹ Cla/Mod : Part de toutes les évaluations présentant la modalité se retrouvant dans la classe

² Mod/Cla : Part de toutes les évaluations de la classe présentant la modalité

³ - : Modalité qui n'est pas significativement sur- ou sous-représentée dans la classe

5.3.3.3. Scoring

La technique de *scoring*, qui permet d'affecter un score standardisé d'acceptabilité à tout médicament ou à toute caractéristique "médicament" ou "utilisateur" évalués, est identique à celle utilisée en pédiatrie.

Pour illustrer cette étape nous nous intéressons au médicament le plus évalué, anonymement appelé médicament 'B' (medicine 'B'). La Figure 72 (2 profils d'acceptabilité) et la Figure 73 (4 profils d'acceptabilité) illustrent le processus de *scoring* de l'acceptabilité du médicament 'B'.

Tout d'abord, il faut sélectionner les 65 évaluations du médicament 'B' et positionner leur barycentre sur la cartographie de l'acceptabilité. Ce barycentre est ensuite associé à la classe dont le centre de gravité est le plus proche.

En utilisant une classification avec 2 classes, le barycentre est assigné à la première classe qui correspond au profil *Positively accepted* (Figure 72). En utilisant une classification avec 4 classes, le barycentre est assigné à la classe 1 qui correspond au meilleur profil d'acceptabilité (Figure 73).

Trois ellipses de confiance (dimensions 1/2, 1/3 et 2/3), qui définissent une zone de confiance autour du barycentre, sont calculées avec une probabilité de 90%. Chaque ellipse est formée de 1 000 points qui sont, de la même manière que le barycentre, assignés à un profil d'acceptabilité. Le score d'acceptabilité correspond à la classe du barycentre et à la proportion des points qui forment les trois ellipses qui sont assignés à cette même classe. Le barycentre du médicament 'B' et 100% des ellipses sont assignés au profil *Positively accepted* en utilisant deux profils d'acceptabilité (Figure 72). En utilisant une classification en quatre classes, le barycentre est associé à la première classe mais seulement 80% des ellipses (Figure 73).

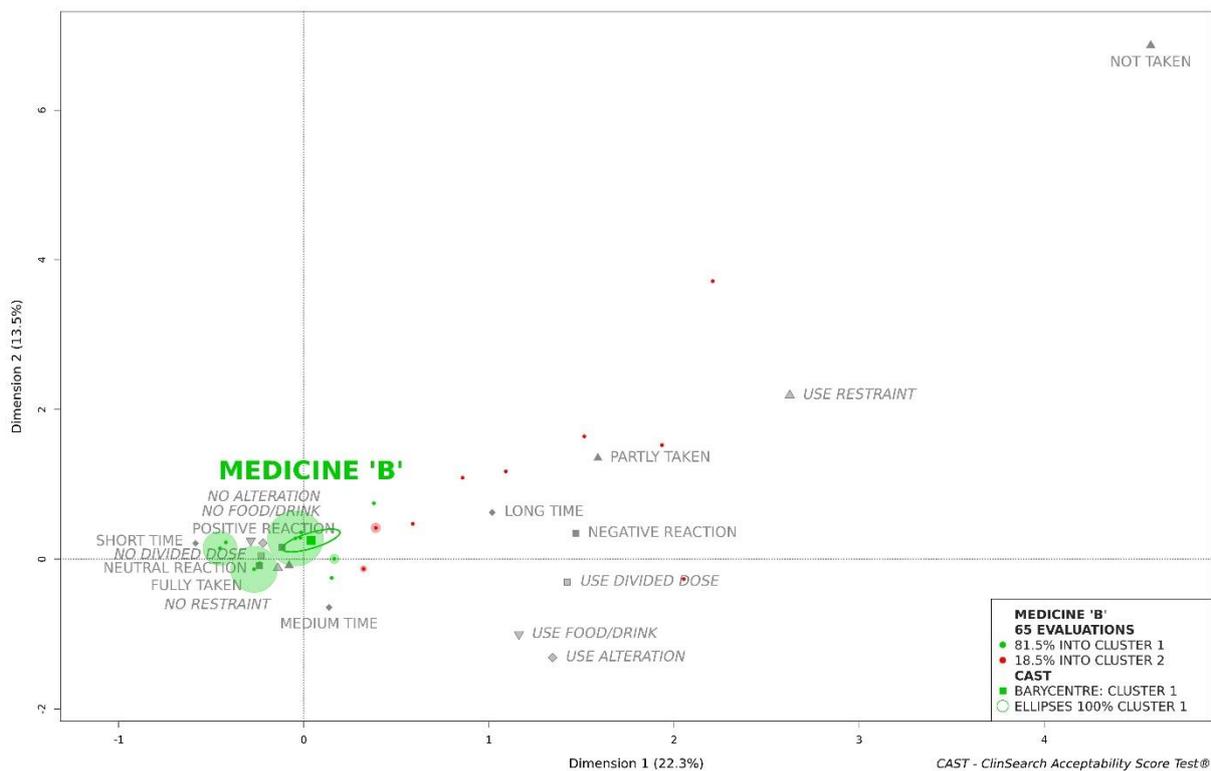


Figure 72 - Score d'acceptabilité du médicament 'B' (deux profils d'acceptabilité)

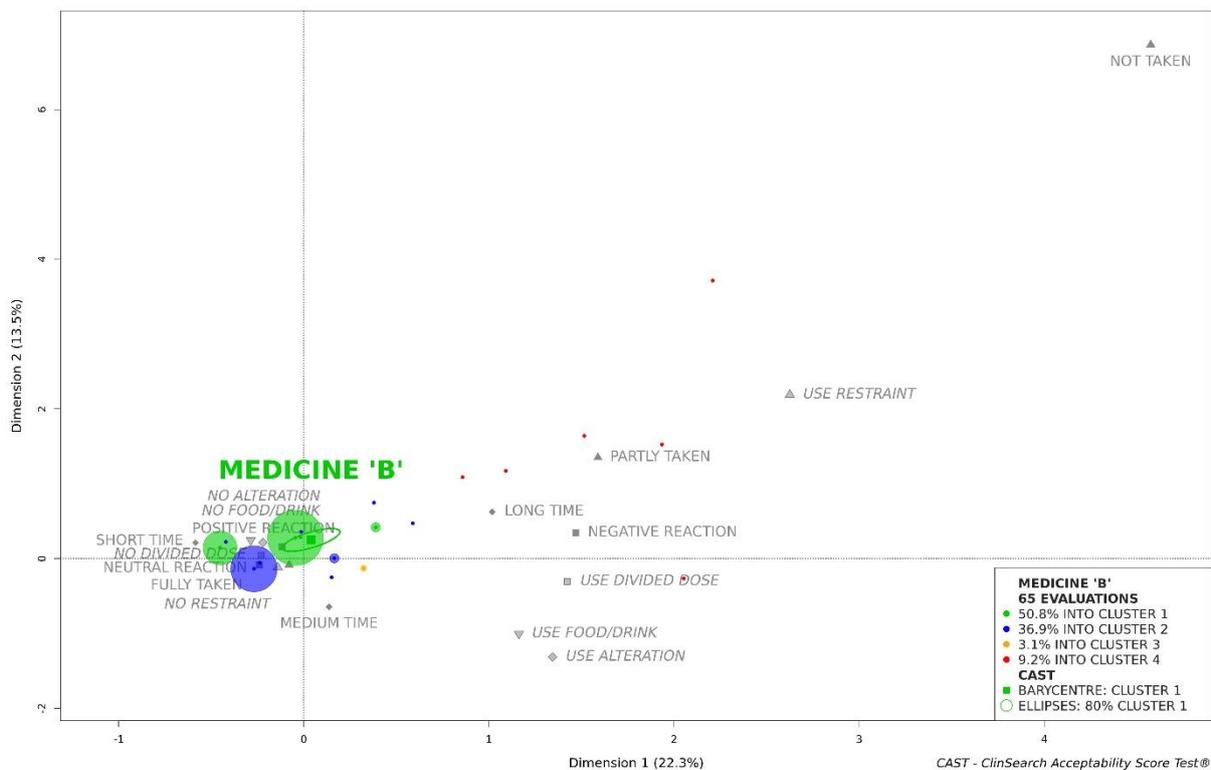


Figure 73 - Score d'acceptabilité du médicament 'B' (quatre profils d'acceptabilité)

Comparer des scores d'acceptabilité

Pour illustrer la comparaison de scores d'acceptabilité nous nous sommes intéressés, comme en pédiatrie, à deux spécialités évaluées chez un nombre équivalent de patients. Le médicament 'R' (*medicine 'R'*), dont l'utilisation a été évaluée chez 10 patients, est un analgésique sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée indiqué dans le cas de douleurs sévères nécessitant des opioïdes analgésiques pour une prise en charge adéquate. Le médicament 'S' (*medicine 'S'*) est une solution injectable dont l'utilisation a été évaluée chez 13 patients. Il s'agit également d'un analgésique indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires. Pour rappel, au minimum 30 évaluations sont nécessaires pour considérer un score d'acceptabilité. En deçà de ce nombre d'évaluation il est préférable de parler de tendance.

La Figure 74 et la Figure 75 mettent en évidence une différence d'acceptabilité entre ces deux médicaments. Le médicament 'R' appartient à la classe 1 indépendamment du nombre de classes et peut donc être considéré comme accepté, tandis que le médicament 'S' ne peut être considéré comme accepté, *Negatively accepted* (2 profils) et *Poorly accepted* (4 profils). Cette différence d'acceptabilité est significative car, avec un nombre d'évaluations équivalent, les ellipses de confiances ne se chevauchent pas sur la cartographie.

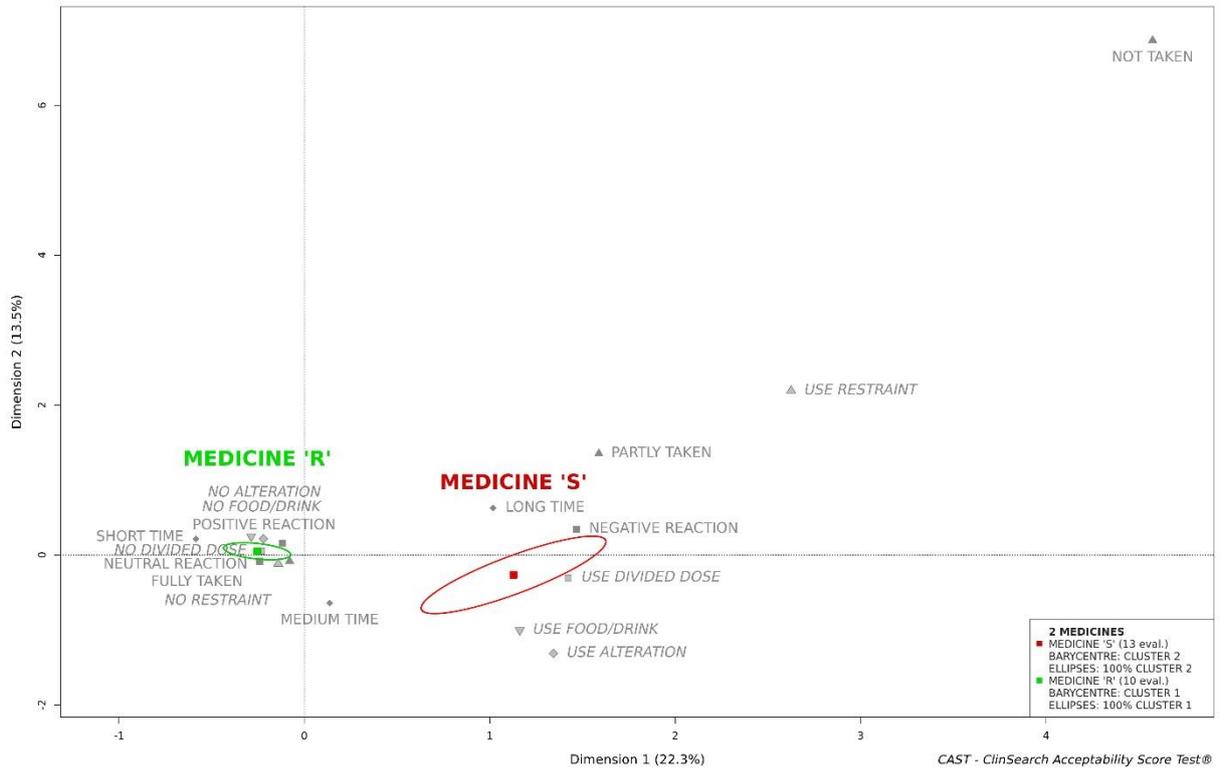


Figure 74 - Score d'acceptabilité des médicaments 'R' et 'S' (deux profils d'acceptabilité)

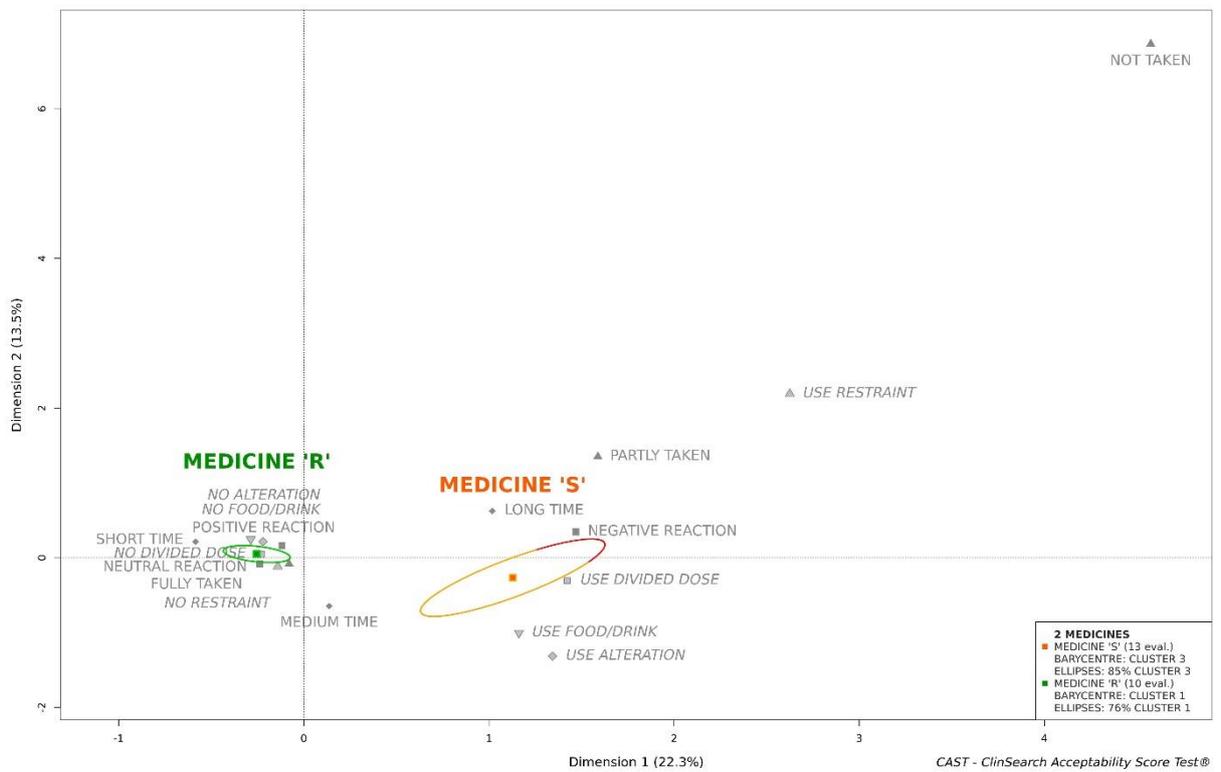


Figure 75 - Score d'acceptabilité des médicaments 'R' et 'S' (quatre profils d'acceptabilité)

La Figure 76 et la Figure 77 présentent respectivement les mesures observées associées aux médicaments 'R' et 'S'. Ces figures attestent de la relation cohérente entre les mesures observées et les scores d'acceptabilité.

Le médicament 'R' qui tend à être accepté est associé à des observations à valence positives. En effet, 100% des patients ont pris l'intégralité de la dose prescrite et 0% des patients ont eu une réaction négative. Dans 80% des cas, le temps de préparation et d'administration a été inférieur ou égal à 1 minute. Concernant les méthodes qui ont été utilisées pour permettre la prise du médicament, seul la modalité *Use food/drink* se retrouve dans deux évaluations.

A l'inverse, le médicament 'S' qui tend à être mal accepté est associé à des observations à valence négatives. Uniquement 84.6% des patients ont pris l'intégralité de la dose prescrite. Un patient a pris seulement une partie de la dose prescrite et un autre patient n'a pas pris la dose prescrite. Dans 61.5% des évaluations la réaction du patient a été négative et dans 61.5% des cas le temps de préparation et d'administration a été supérieur à 1 minute. Concernant les méthodes qui ont été utilisées pour permettre la prise du médicament, deux patients ont dû se forcer ou se sont opposés et pour trois patients la dose prescrite de médicament a dû être prise en plusieurs parties. L'utilisation normale de ce médicament a été altérée dans la grande majorité des cas. En effet, cette solution injectable peut être administrée par voie orale en l'absence d'alternative thérapeutique. Ainsi, l'utilisation de boisson ou d'aliment pour masquer le goût de cette solution est une méthode communément utilisée.

OBSERVATIONAL MEASURES - MEDICINE 'R'

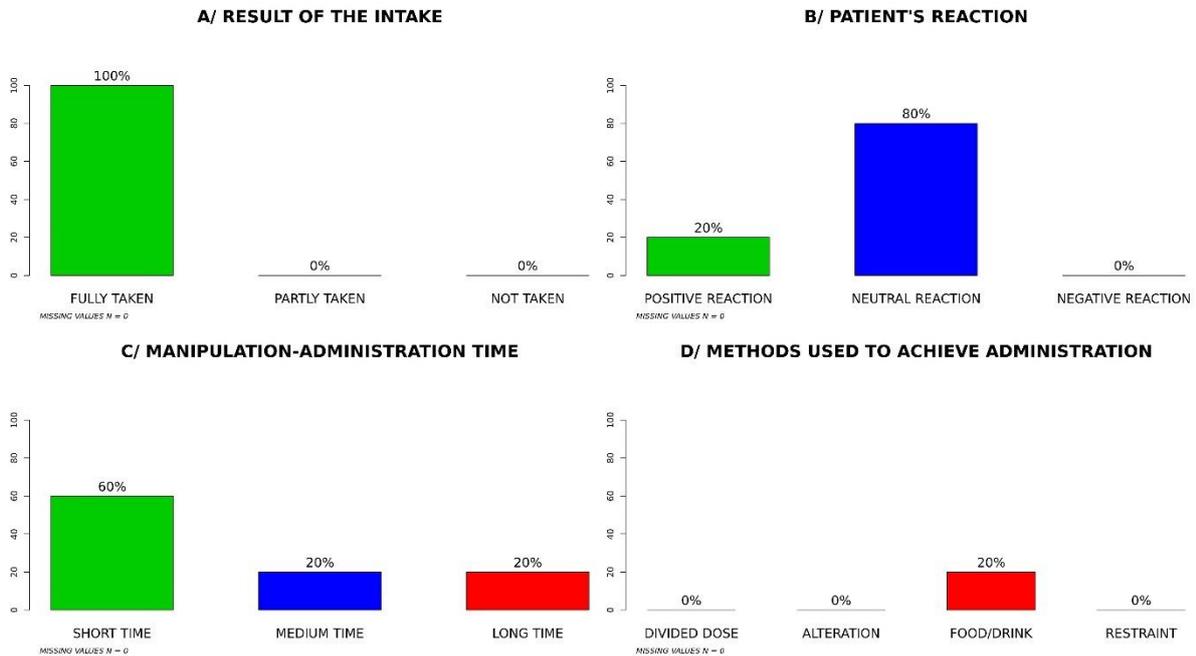


Figure 76 - Mesures observées relatives au médicament 'R'

OBSERVATIONAL MEASURES - MEDICINE 'S'

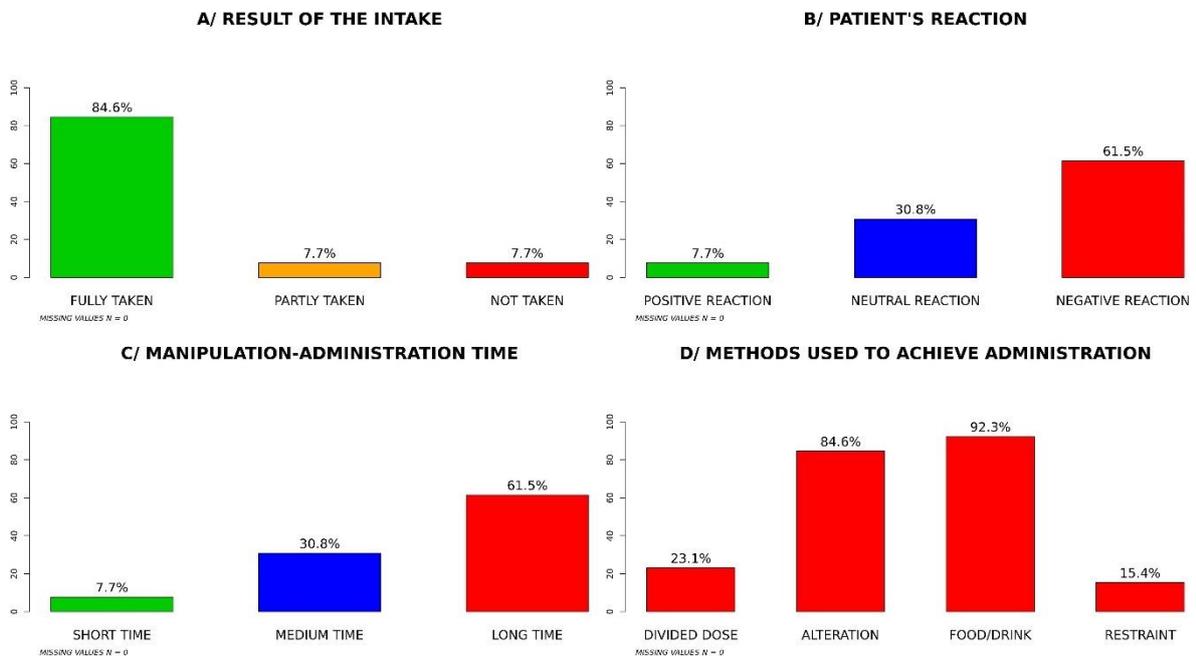


Figure 77 - Mesures observées relatives au médicament 'S'

5.4. Valider l'outil de mesure

L'objectif de cette quatrième étape est de démontrer la validité du référentiel d'acceptabilité chez les personnes âgées. Cette section se veut succincte au regard de la présentation approfondie du chapitre précédent. Ainsi les principaux résultats qui démontrent la validité de la mesure, soit sa capacité à mesurer ce qu'elle est censée mesurer, et la fiabilité statistique du référentiel, soit sa capacité à fournir une mesure stable et cohérente, sont présentés.

5.4.1. Corrélation mesures objectives et subjectives

L'objectif de cette étape de validation était de démontrer l'existence d'un lien cohérent entre le regroupement des évaluations dans les classes et le ressenti des personnes en charge de la préparation et de l'administration du médicament. Le ressenti des personnes en charges de la préparation et de l'administration du médicament était évalué au moyen d'une échelle de Lickert en 4 points : Pas du tout d'accord ; Plutôt pas d'accord ; Plutôt d'accord ; Tout à fait d'accord. Afin de correspondre aux deux classes du référentiel, le ressenti des utilisateurs est recodé en deux groupes : Facile (Tout à fait d'accord ; Plutôt d'accord) et Difficile (Pas du tout d'accord ; Plutôt pas d'accord). Un test du χ^2 a mis en évidence un lien statistique entre les profils d'acceptabilité des évaluations (*Positively accepted* ou *Negatively accepted*) et le ressenti des utilisateurs (Facile ou Difficile) vis-à-vis de la préparation (p.value = 0.0009) et de l'administration du médicament (p.value < 0.0001).

5.4.2. Significativité du référentiel

Pour s'assurer de la significativité des relations entre les éléments synthétisées par la cartographie de l'acceptabilité un test de permutation a été réalisé. Cette méthode non-paramétrique de test d'hypothèses est présentée de manière approfondie lors de la première expérimentation. Selon l'hypothèse H_0 de ce test, les observations sont interchangeables et leur réarrangement ne modifie pas significativement la statistique d'intérêt.

Pour évaluer le résultat du mapping, la statistique de test utilisée est le pourcentage d'inertie cumulé des trois dimensions de la cartographie. La distribution de cette statistique

sous l'hypothèse nulle est estimée en utilisant 10 000 échantillons permutés. Pour ce faire, les modalités de chaque variable sont réarrangées indépendamment, puis le mapping est réalisé à partir du jeu de données permuté, et l'inertie expliquée par la carte nouvellement créée est enregistrée.

La valeur minimale de la distribution permutationnelle de la statistique d'intérêt est de 31.9% tandis que la maximale est de 35.8%. La moyenne est de 33.4% avec un écart type de 0.4. Il n'y a aucun réarrangement pour lequel la valeur de l'inertie expliquée par la carte soit supérieure ou égale à la valeur observée (47.3%). L'hypothèse nulle peut donc être rejetée. Les combinaisons de modalités qui forment le jeu de données ne sont pas dues à un arrangement aléatoire. Ces résultats mettent en évidence un jeu de données très structuré.

5.4.3. Précision du référentiel

Pour explorer l'influence de variations dans les données sur le référentiel la technique de bootstrap a été utilisée. Dix milles rééchantillonnages ont été réalisés. Chacun consiste en 1022 tirages aléatoires avec remise successifs. Pour chaque rééchantillonnage un nouveau référentiel a été créé, puis les indicateurs statistiques présentés lors de la première expérimentation (coefficients RV et de Jaccard) ont été utilisés pour mesurer les modifications par rapport au référentiel original.

Le coefficient RV était significativement supérieur à 0 (pas de corrélation) pour les 10 000 rééchantillonnages. La catégorie sous-utilisée "Not taken" n'était pas représentée dans 1.8% des jeux de données simulés. Dans ces cas, la valeur moyenne du coefficient RV, qui quantifie la similarité entre les matrices de coordonnées des modalités restantes, était 0.955 [0.952; 0.957]. Pour les autres jeux de données simulés, la valeur moyenne du coefficient RV était de 0.946 [0.945; 0.947]. Pour la première classe, qui définit le profil "Positively accepted", la valeur moyenne du coefficient de Jaccard maximum était 0.965 [0.964;0.966]. Cette valeur était de 0.876 [0.872;0.880] pour la seconde classe qui définit le profil "Negatively accepted".

Ces résultats démontrent la stabilité de la cartographie et des profils d'acceptabilité indépendamment des variations dans les données.

5.5. Extraire des connaissances

Le *scoring* permet d'explorer l'influence des caractéristiques produit et utilisateur sur l'acceptabilité.

Du fait des différences de vieillissement physiologique des individus, la population gériatrique regroupe un ensemble de patients très hétérogène. Au niveau physiologique, une caractéristique des patients âgés qui peut impacter négativement l'acceptabilité est le développement de dysphagie, soit de troubles de la déglutition (*Swallowing disorder*). L'utilisation du référentiel permet d'objectiver l'influence négative des troubles de la déglutition sur l'acceptabilité. En effet, selon la Figure 78, les patients qui ont des troubles de la déglutition acceptent significativement moins bien les formulations orales solides, comprimé et gélule, que les patients qui ne souffrent pas de tels troubles. Si on s'intéresse à l'acceptabilité des comprimés (*Tablets*), on remarque en effet, une mauvaise acceptabilité de cette forme pharmaceutique chez les individus atteints de troubles de la déglutition (Figure 79) et une bonne acceptabilité chez les autres patients. Cette différence s'observe également pour les gélules (*Capsules*) bien qu'elle soit légèrement atténuée (Figure 80). On peut cependant noter que ces deux formulations sont les plus utilisées chez les patients souffrant de troubles de la déglutition au sein du jeu de données collecté. La troisième formulation la plus utilisée chez ces patients est la poudre à reconstituer. La poudre doit être versée dans un verre puis une petite quantité de boisson doit être ajoutée pour que le patient puisse boire le liquide ainsi reconstitué. L'utilisation de cette formulation dans cette population peut sembler peu pertinente car les troubles de la déglutition sont identifiés cliniquement à l'aide du test du verre d'eau. Or, ce test consiste à faire boire par petites gorgées un verre d'eau au patient en évaluant le déclenchement de fausses routes (toux du patient juste après la gorgée ou une minute après) ou un doute sur le bon passage dans l'œsophage (voix mouillée ou rauque, bave, bruits anormaux, gêne respiratoire ou autre signe de malaise). Cette formulation tend en effet à ne pas être bien acceptée par les patients souffrant de troubles de la déglutition, tout comme les formulations orales solides (Figure 81).

Au regard de la mauvaise acceptabilité des formulations orales solides et des poudres à reconstituer, chez les individus dysphagiques, il est nécessaire de mettre en évidence des

caractéristiques produit ayant une influence positive sur l'acceptabilité des médicaments pour ce profil de patients.

Le référentiel permet d'objectiver un impact de la taille des comprimés sur leur acceptabilité chez les patients âgés dysphagiques. En effet, selon la Figure 82, les comprimés les plus petits, ayant une taille inférieure à 7mm, sont significativement mieux acceptés par les patients dysphagiques que les comprimés ayant une taille de 7mm et plus. Parmi les 141 spécialités sous forme de comprimé évaluées, qui représentent 52% des 272 médicaments évalués, seuls 18% ont une taille inférieure à 7mm. La taille du comprimé apparaît comme un attribut critique de l'acceptabilité chez les personnes âgées. Par ailleurs, d'autres formulations, comme les comprimés orodispersibles (Figure 83), offrent une alternative intéressante aux comprimés en gériatrie, selon le référentiel.

Le déclin des fonctions de déglutition étant un processus normal chez les personnes âgées, le concepteur pourra utiliser les connaissances issues du référentiel, dès les phases amont de conception, pour développer des médicaments mieux acceptés par les patients âgés.

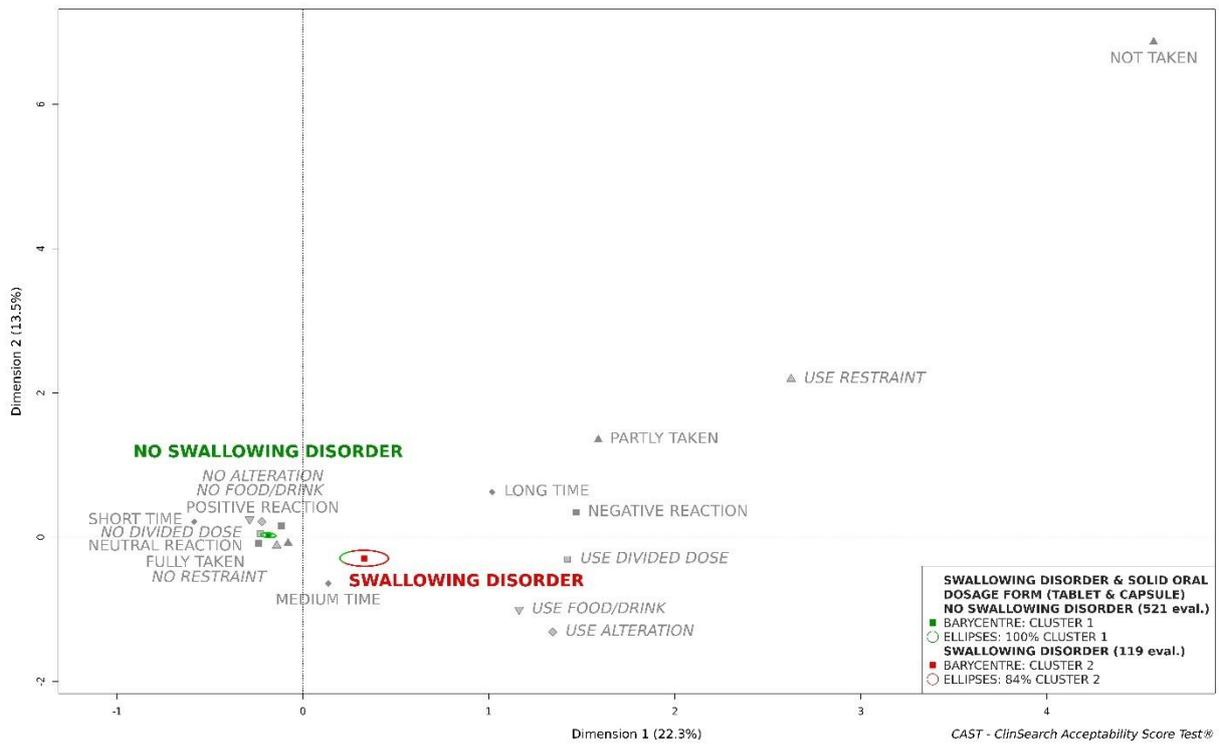


Figure 78 - Acceptabilité des formulations orales solides (comprimés et gélules) en fonction des troubles de la déglutition en gériatrie

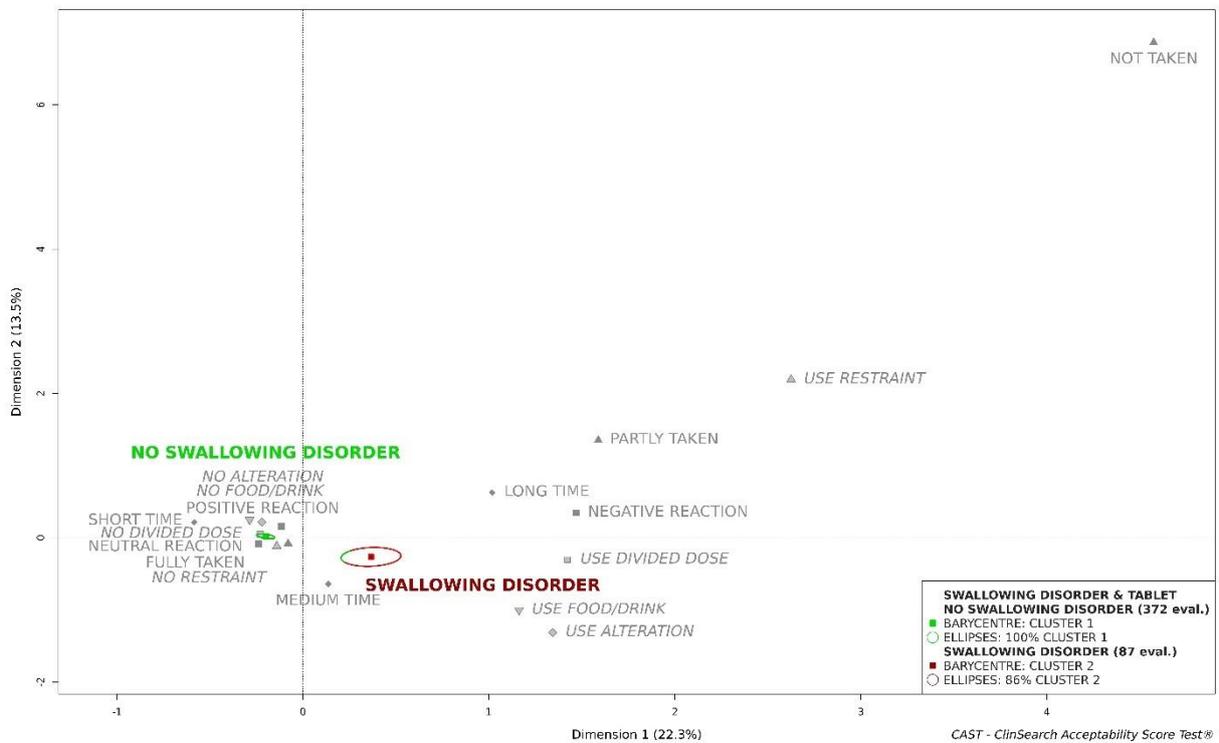


Figure 79 - Acceptabilité des comprimés en fonction des troubles de la déglutition en gériatrie

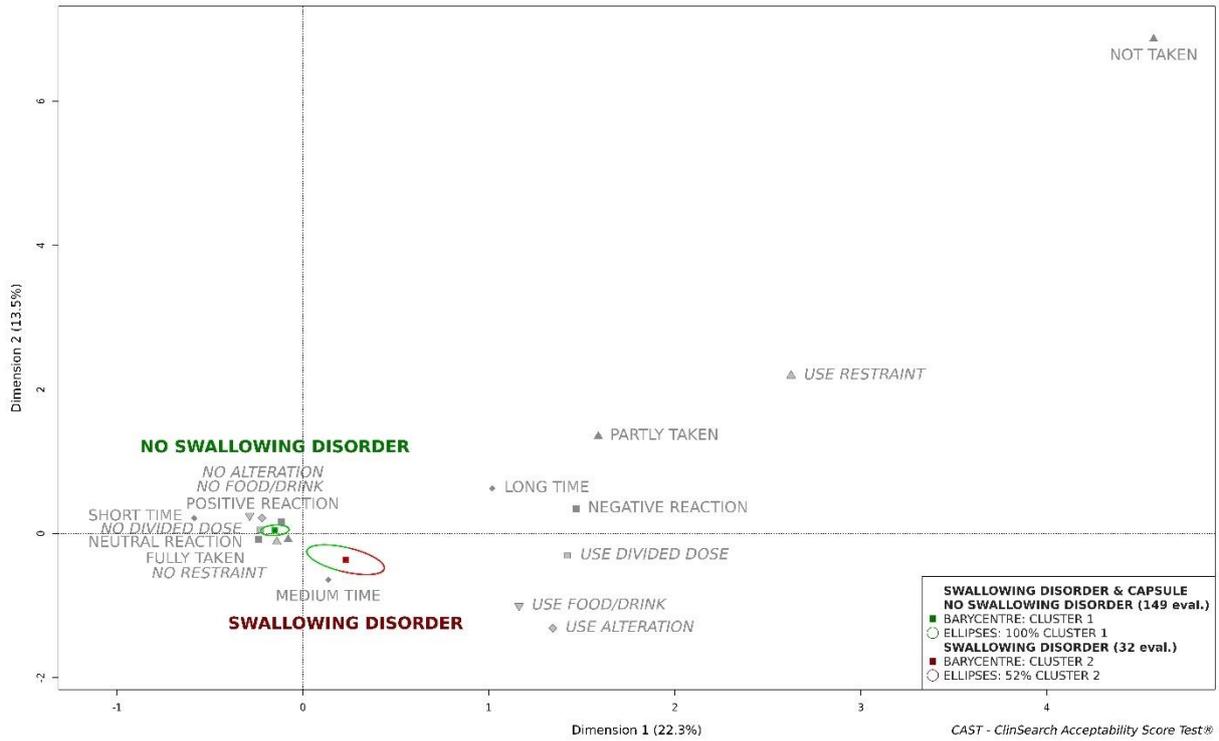


Figure 80 - Acceptabilité des gélules en fonction des troubles de la déglutition en gériatrie

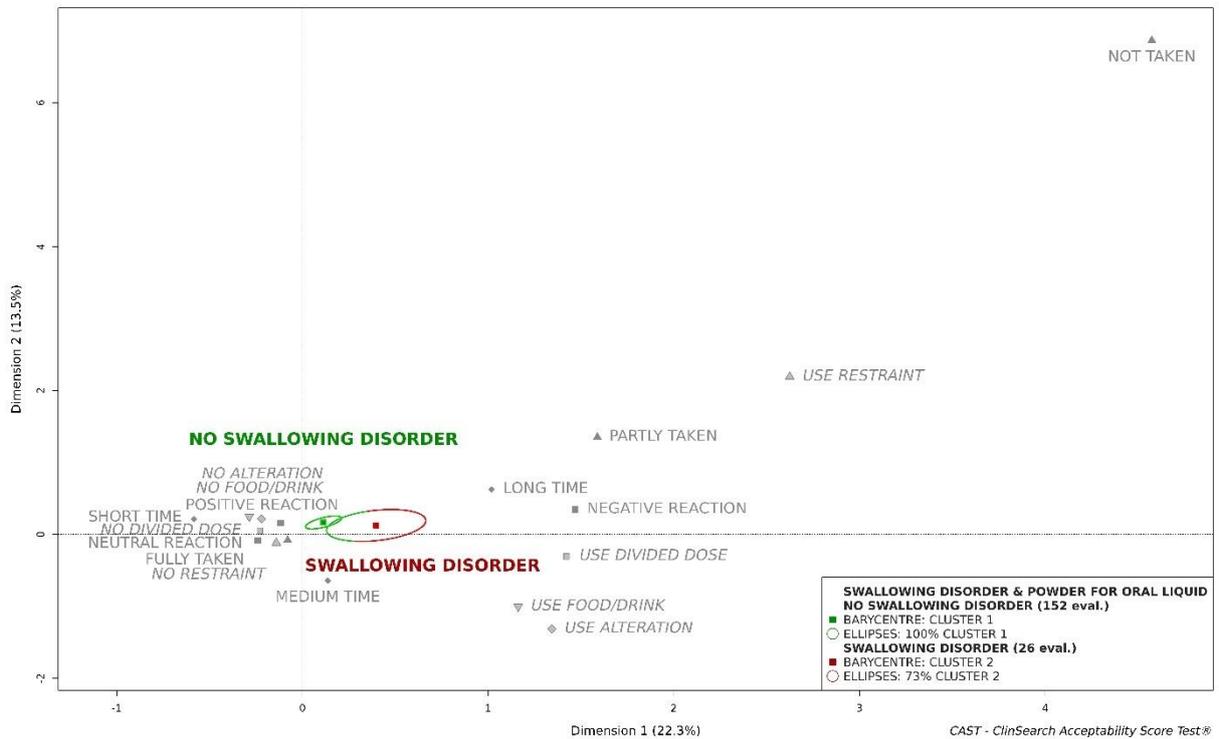


Figure 81 - Acceptabilité de la poudre à reconstituer en fonction des troubles de la déglutition en gériatrie

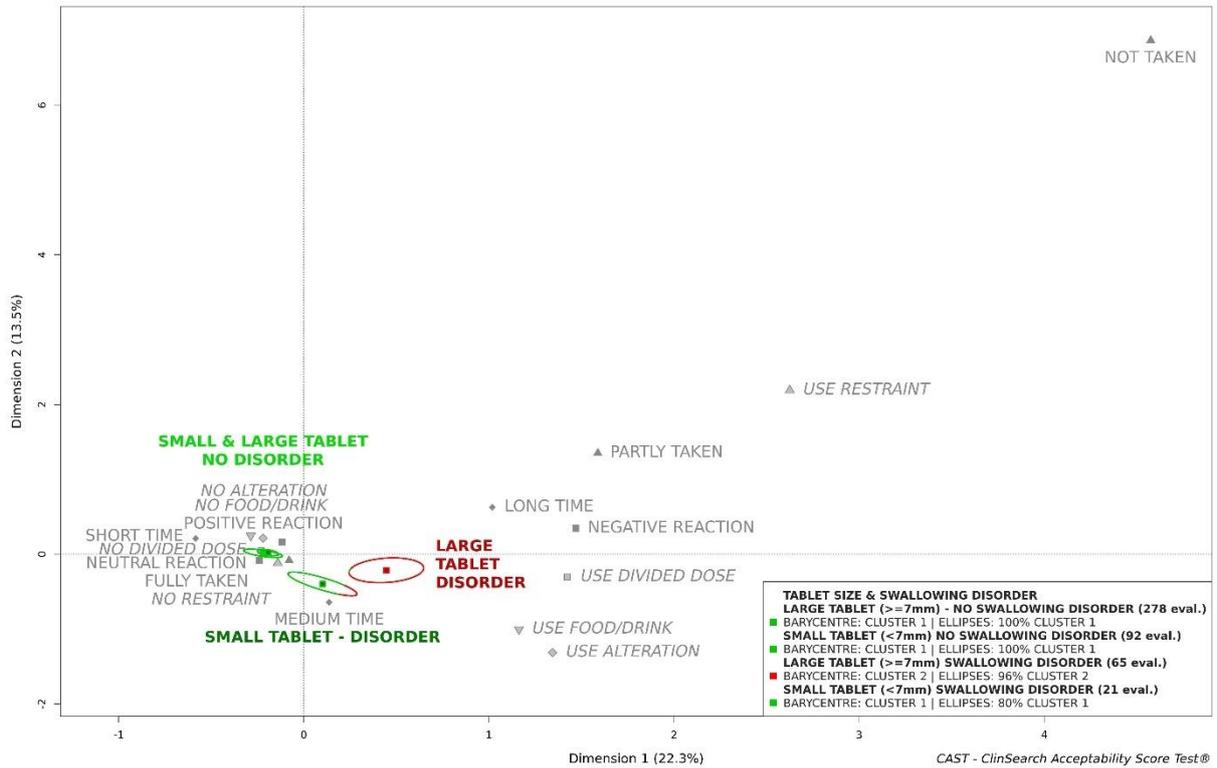


Figure 82 - Acceptabilité des comprimés en fonction de leur taille et des troubles de la déglutition en gériatrie

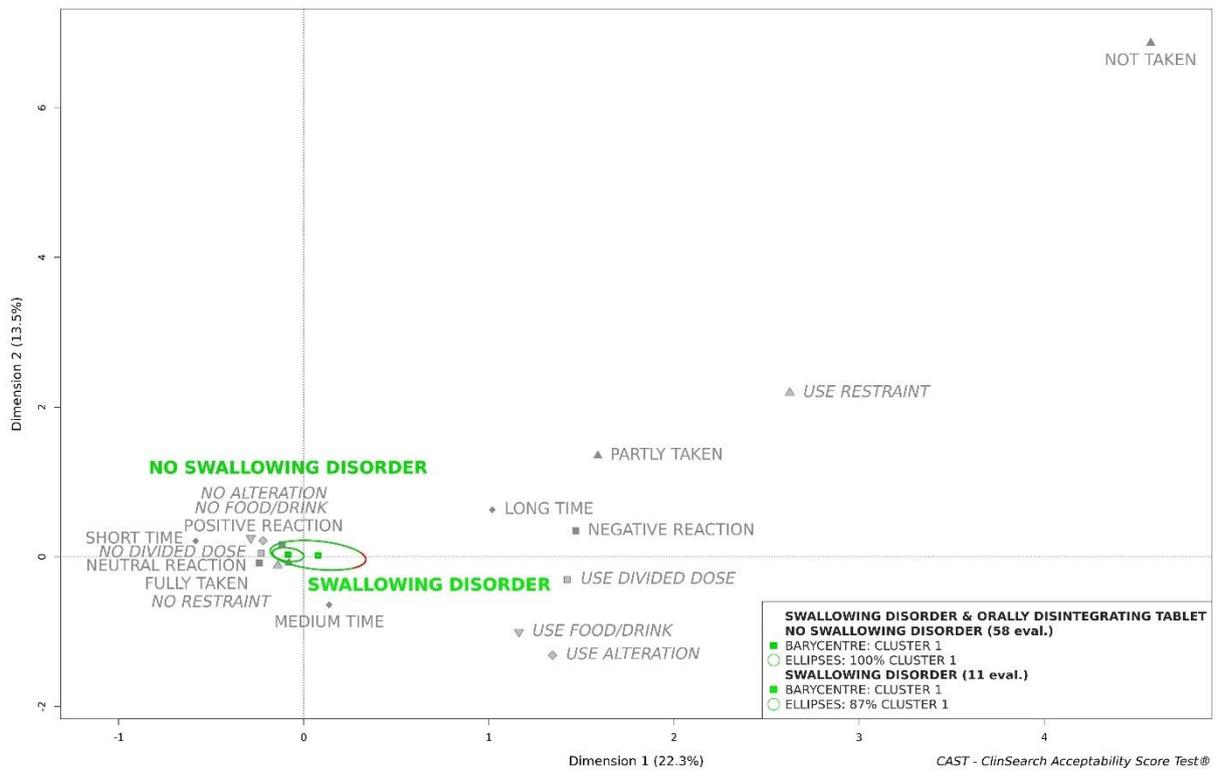


Figure 83 - Acceptabilité des comprimés orodispersibles en fonction des troubles de la déglutition en gériatrie

5.6. Conclusion de la seconde expérimentation

L'objectif de cette expérimentation était de définir un référentiel d'acceptabilité des médicaments en gériatrie afin de démontrer l'applicabilité de la démarche proposée dans une autre population.

Au regard de l'état de l'art, certaines personnes âgées, à l'instar des jeunes enfants, ne peuvent fournir des évaluations fiables et valides. De ce fait, des mesures observées ont été utilisées pour obtenir des données pertinentes sur les différentes dimensions de l'acceptabilité des médicaments en gériatrie. Ainsi, comme lors de la première expérimentation, la réussite de l'administration du médicament, la réaction du patient lors de l'administration, le temps nécessaire pour préparer et administrer le médicament et l'utilisation de méthodes permettant l'administration, ont été collectés lors d'une multitude de prises de médicaments divers par des patients âgés variés.

Pour synthétiser sous une forme intelligible l'information principale contenue dans le vaste jeu de données multivarié ainsi collecté, nous avons appliqué le traitement statistique que nous proposons, et qui a été mis en œuvre lors de la première expérimentation. Les étapes successives de *mapping* et de *clustering* ont été réalisées pour définir notre référentiel. La première étape a permis de développer une cartographie en 3 dimensions, qui offre, comme en pédiatrie, un système de coordonnées de référence structuré par des relations cohérentes entre les modalités à valences positives et négatives. La seconde étape a permis de définir des profils d'acceptabilité ordonnés qui offrent une règle d'interprétation des positions au sein de la cartographie.

Il est donc possible de développer un référentiel d'acceptabilité en gériatrie en utilisant la démarche proposée. Ces résultats, comme ceux de la première expérience, vérifient l'hypothèse 1 selon laquelle il est possible de développer, pour les populations les plus vulnérables, un référentiel d'acceptabilité validé, en combinant de nombreuses mesures observées qui reflètent les comportements d'utilisateurs divers lors de la prise de médicaments variés.

La technique de *scoring* proposée permet, à partir du référentiel, de mesurer d'une manière standardisée l'acceptabilité des médicaments. Ainsi, comme le montre les résultats de cette seconde expérimentation, il est possible d'identifier les médicaments qui sont adaptés à une utilisation en gériatrie et ceux qui ne le sont pas. Au regard de la mauvaise acceptabilité de certains médicaments, à l'échelle de la population gériatrique ou de sous-groupes de patients, il est nécessaire d'identifier des caractéristiques produisant une influence positive sur l'acceptabilité.

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'acceptabilité des médicaments chez les patients âgés dysphagiques, puisque les troubles de la déglutition qui touchent un grand nombre de patients âgés ont une influence négative sur la prise des formulations orales solides [Lindgren, et al., 1991; Nilsson, et al., 1996; Stegemann, et al., 2012]. Le référentiel a en effet, mis en évidence la mauvaise acceptabilité des comprimés et des gélules pour ce profil de patients. La poudre à reconstituer apparaît comme l'alternative aux formulations orales solides la plus utilisée par les professionnels de santé, bien que l'évaluation clinique des troubles de la déglutition soit l'incapacité à boire un verre d'eau sans déclencher de fausses routes ou présenter d'autres signes de malaises. Le référentiel a donc, logiquement, mis en évidence une tendance, pour cette formulation, à ne pas être bien acceptée par les patients souffrant de troubles de la déglutition. Les concepteurs et les prescripteurs se doivent donc de proposer des médicaments plus adaptés aux profils des utilisateurs.

Le référentiel a permis d'extraire des connaissances sur les médicaments les mieux acceptés par les patients dysphagiques. Privilégier les petits comprimés (taille inférieure à 7mm) ou les comprimés orodispersibles, permet d'améliorer l'acceptabilité chez les patients présentant des troubles de la déglutition. Le choix de la formulation devra être fait en considérant l'ensemble des contraintes liées au développement industriel. Par exemple, bien que les petits comprimés tendent à être acceptés, la question du dispositif de mesure, de sa précision et de son utilisabilité par les patients âgés sujets aux affections musculaires ou rhumatologiques des membres supérieurs, devient centrale la taille diminuant.

Au regard de cet exemple, la validité de l'hypothèse 2, selon laquelle il est possible d'identifier, au moyen du référentiel, des facteurs prédictifs de l'acceptabilité afin d'acquérir des connaissances notamment utilisables lors de la re-conception de produits ou la conception de produits nouveaux, est confortée.



6. Apports et perspectives

Les apports de ces travaux de thèse et les perspectives de recherche, tant au niveau industriel qu'au niveau académique, sont formalisés dans ce chapitre, qui s'achève par une synthèse des communications scientifiques réalisées durant cette thèse.

Chapitre 6

6.1. Apports	215
6.1.1. Un outil : le référentiel d'acceptabilité.....	215
6.1.2. Une méthodologie support du processus de conception	219
6.2. Perspectives	222
6.3. Communications scientifiques.....	224

6.1. Apports

6.1.1. Un outil : le référentiel d'acceptabilité

Malgré un intérêt certain de la communauté scientifique pour l'étude de l'acceptabilité des médicaments, notamment en pédiatrie, peu d'outils validés ont jusqu'à présent été utilisés lors du développement de médicaments [Squires, et al., 2013; Drumond, et al., 2017]. De plus, aucun de ces outils ne permet d'appréhender l'acceptabilité dans ses multiples dimensions.

Ces travaux de thèse ont permis le développement d'un nouvel outil : le référentiel d'acceptabilité des médicaments. Le développement de cet outil repose sur une procédure standardisée d'identification, de collecte et de traitements des données. Les résultats des expérimentations 1 et 2 l'attestent, cet outil permet d'évaluer d'une manière standardisée l'acceptabilité des médicaments et permet de définir les caractéristiques du médicament qui offriront le meilleur profil d'acceptabilité selon les caractéristiques de la population ciblée. Dans un souci de propriété intellectuelle, la marque "CAST - ClinSearch Acceptability Score Test[®]" a été déposée au niveau européen sous le numéro 015614761 au nom de ClinSearch. La procédure d'enregistrement aux Etats-Unis d'Amérique est également en cours. L'apparence de la cartographie de l'acceptabilité, qui permet la présentation du score d'acceptabilité, est également protégée au niveau européen par deux dessins et modèles enregistrés et publiés par l'Office communautaire (EUIPO) sous les numéros 3293240-0001 et 3293240-0002.

Des référentiels ont été développés pour les populations pédiatriques et gériatriques qui nécessitent une attention particulière du fait des spécificités métabolique, physique, psychologique et sociologique des patients qui les composent. Ces spécificités peuvent avoir un impact négatif sur la capacité et la bonne volonté des patients à prendre, et de leur donneur de soin à administrer, les médicaments comme prévu, et donc *in fine* sur la sécurité et l'efficacité des traitements.

En Europe, depuis le 15 février 2014 et l'entrée en vigueur d'une recommandation de l'EMA pour le développement des médicaments pédiatriques [European Medicine Agency, 2013], l'acceptabilité d'un médicament doit être évaluée et validée au cours de son développement

pour qu'il puisse être mis sur le marché européen avec une autorisation d'utilisation en pédiatrie. Cependant, l'autorité réglementaire européenne souligne l'absence d'une méthode d'évaluation internationale standardisée. Bien que l'évaluation de l'acceptabilité ne soit pas encore obligatoire pour les médicaments gériatriques, les dernières recommandations de cette autorité concernant le développement des médicaments pour cette population soulignent l'importance de ce paramètre et l'absence de standard d'étude [*European Medicine Agency, 2017*]. La mise à disposition du patient d'un produit adapté ne dépend pas uniquement des industriels et des autorités réglementaires. En effet, l'ensemble des acteurs de santé doivent intégrer l'acceptabilité des utilisateurs lors de leur prise de décision.

En 2017, le *Paediatric HIV Antiretroviral Working Group* (PADW) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a initié un projet qui vise à créer une boîte à outils (*Research toolkit*) permettant un développement plus rapide, plus efficace et plus ciblé des médicaments pédiatriques. L'acceptabilité des médicaments et son évaluation est, au même titre que les essais cliniques ou les études de pharmacocinétique, un module de cette boîte à outil. L'intérêt pour l'acceptabilité des médicaments de cette institution spécialisée de l'Organisation des Nations Unies, souligne l'actualité de notre problématique de recherche et l'importance du sujet traité par cette thèse de doctorat.

En mars 2017, un dossier a été déposé auprès de l'EMA afin d'obtenir une qualification pour CAST - ClinSearch Acceptability Score Test®. Cette autorité réglementaire reconnaît, par l'attribution d'une qualification, la validité d'une nouvelle méthodologie pour une utilisation lors du développement de médicament. Notre dossier a été étudié selon une procédure standardisée [*European Medicine Agency, 2009*]. Un groupe d'experts était chargé d'effectuer un travail préparatoire d'audit scientifique et technique de notre dossier pour le compte du *Scientific Advice Working Party* (SAWP) de l'EMA. Le SAWP, composé de 28 membres, est chargé d'éclairer le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), dont chaque membre est nommé par un des 28 états membres de l'union européenne, qui est responsable de l'attribution de la qualification.

La composition du groupe d'experts en charge de l'étude du dossier relatif à la qualification de CAST - ClinSearch Acceptability Score Test® est détaillée ci-après :

- 3 membres du SAWP, dont les deux coordinateurs du groupe.

- 1 membre du *Paediatric Committee* (PDCO), qui est le comité scientifique responsable des médicaments en pédiatrie au sein de l'EMA.
- 5 experts des agences nationales du médicament du Royaume-Uni, de la Finlande, des Pays-Bas et de l'Irlande.
- 3 membres du *scientific advice office* de l'EMA, dont un expert en biostatistique.

La procédure a été initiée en Avril 2017 lors d'une assemblée du SWAP. Début mai, à la suite d'une réunion de travail du groupe d'experts, le SAWP a édité une liste de questions relatives au dossier. Nous avons étudié ce document au cours du mois de mai et adressé une réponse écrite le 1 juin 2017. Une partie des questions a été discutée directement à l'orale lors d'une réunion avec le groupe d'experts qui a eu lieu le 7 juin à l'EMA. Cette discussion a été suivie par deux réunions du groupe d'experts en juillet et en août. A partir de ce travail un *Qualification advice* a été proposé par le SWAP et adopté le 21 septembre 2017 par le CHMP.

Ce document confidentiel souligne le fort intérêt de l'EMA pour notre outil. Cette autorité réglementaire suggère dans un premier temps de restreindre le contexte d'utilisation de l'outil, notamment aux formes orales qui représentent actuellement plus de 80% du jeu de données, et de proposer un plan de collecte de données supplémentaires qui permettra d'élargir, dans un second temps, le contexte d'utilisation. Par ailleurs, afin d'apporter une plus grande confiance dans l'outil au régulateur, il est recommandé d'utiliser l'outil dans le cadre d'études, notamment d'essais cliniques. La prise en compte des recommandations de ce document dans les phases ultérieures de la procédure, devrait permettre d'obtenir une qualification de niveau supérieur de l'EMA : *Qualification opinion*.

Fin 2016, une étude financée par un promoteur privé a été mise en place. L'objectif de cette étude, qui sera réalisée aux Etats-Unis, est d'évaluer puis de comparer l'acceptabilité des différents médicaments utilisés en pédiatrie pour traiter une maladie rare. Pour permettre la collecte des données d'intérêts, le questionnaire a été traduit en anglais et en espagnol selon les standards de l'industrie : double traductions, comparaison des deux traductions, contre-traduction, revue de la contre traduction, revue clinique, débriefing cognitif, harmonisation, mise en forme et révision finale. L'utilisation des différents médicaments d'intérêts sera évaluée chez plusieurs patients et l'utilisation du référentiel permettra, à partir de ces évaluations, de leur attribuer des scores d'acceptabilité.

Le référentiel d'acceptabilité peut être considéré comme une innovation dans le domaine de l'évaluation des médicaments. En effet, cet outil offre une solution nouvelle pour appréhender l'acceptabilité dans ses multiples dimensions et mesurer ce phénomène d'une manière standardisée. Cet outil d'aide à la décision permet ainsi aux autorités réglementaires et aux concepteurs d'améliorer le processus de validation de l'acceptabilité des médicaments. De ce fait, il participera à la mise sur le marché de médicaments mieux adaptés, dont les caractéristiques offriront le meilleur profil d'acceptabilité au regard des caractéristiques de la population ciblée.

Par ailleurs, les résultats des expérimentations menées dans le cadre de ces travaux de thèse mettent en évidence la pertinence du référentiel pour étudier l'influence des caractéristiques "produit" et "utilisateur" sur l'acceptabilité. Il est donc possible d'identifier, à l'échelle de la population pédiatrique ou gériatrique ou à l'échelle de sous-groupe de patients, les caractéristiques produit ayant une influence positive sur l'acceptabilité des médicaments.

Pour illustrer cela, nous avons mis en évidence dans les résultats des expérimentations des variations d'acceptabilité des formes galéniques en fonction des profils de patients. Dans la population pédiatrique en générale, les formes orales liquides sont mieux acceptées que les poudres pour reconstitution chez les enfants de moins de 6 ans, tandis que les formes orales solides sont les plus adaptées par la suite. L'influence d'autres caractéristiques produit comme la dose requise ou la saveur de la spécialité, a également été objectivée en utilisant le référentiel d'acceptabilité en pédiatrie. L'acceptabilité des formes orales solides (comprimés et gélules) et des poudres à reconstituer n'est pas idéale chez les patients âgés souffrant de troubles de la déglutition. Ces résultats sont logiques au regard de la littérature, qui met en évidence les problèmes liés à l'administration des formes orales solides chez ces patients, et de l'évaluation clinique des troubles de la déglutition, qui est l'incapacité à boire un verre d'eau sans déclencher de fausses routes ou présenter d'autres signes de malaises. Cependant, ces formes restent majoritairement utilisées chez les patients dysphagiques. Une des raisons pourrait être l'absence de spécialités pharmaceutiques adaptées à ces patients, malgré la forte prévalence de dysphagie en gériatrie, et donc le manque d'alternatives thérapeutiques pour les professionnels de santé. Selon le référentiel, les petits comprimés (taille inférieure à 7mm) et les comprimés orodispersibles sont des formulations mieux acceptées par ce profil de patient. Ces connaissances tangibles sur l'acceptabilité des différentes formulations en

fonction du profil des utilisateurs ciblés, offrent des informations précieuses aux concepteurs utilisables dès les phases amont du processus de conception pour optimiser la qualité des solutions proposées.

L'outil peut donc être utilisé par les industriels pour extraire des connaissances sur l'acceptabilité de différentes formulations chez un profil spécifique de patients (pathologie particulière, comorbidités, troubles cognitifs...). Le savoir ainsi extrait pourra être utilisé pour développer les médicaments les mieux adaptés à ce profil d'utilisateur. Des collectes de données ciblées, portant sur des utilisateurs et/ou des produits particuliers, pourront être mises en place pour répondre à des problématiques de développement industriel spécifiques.

Ainsi, en plus de faciliter la prise de décision relative à la validation de l'acceptabilité des médicaments, le référentiel permet d'améliorer, les solutions proposées par les concepteurs dès les phases amont du processus de conception de médicaments.

Cet outil pourra être utilisé par l'ensemble des acteurs de santé, et pas uniquement les industriels et les autorités règlementaires, pour mettre à disposition des patients les produits les mieux adaptés à leur profil. En effet, cet outil procure des connaissances pertinentes pour les organismes payeurs qui émettent des recommandations de prescription et de délivrance en considérant le coût et le bénéfice pour la société, pour les institutions qui cherchent à rationaliser le référencement à l'hôpital des spécialités en couvrant les besoins patient, ou encore pour les médecins et les pharmaciens qui *in fine* prescrivent et délivrent les médicaments aux patients.

6.1.2. Une méthodologie support du processus de conception

Les expérimentations réalisées dans le cadre de cette thèse portent sur l'acceptabilité des médicaments chez les individus les plus vulnérables, cependant la méthodologie utilisée, présentée par la Figure 12 et reproduite dans la Figure 84 ci-après, peut s'appliquer à d'autres produits, d'autres utilisateurs ou d'autres concepts multidimensionnel déterminés par les caractéristiques "produit" et "utilisateur".

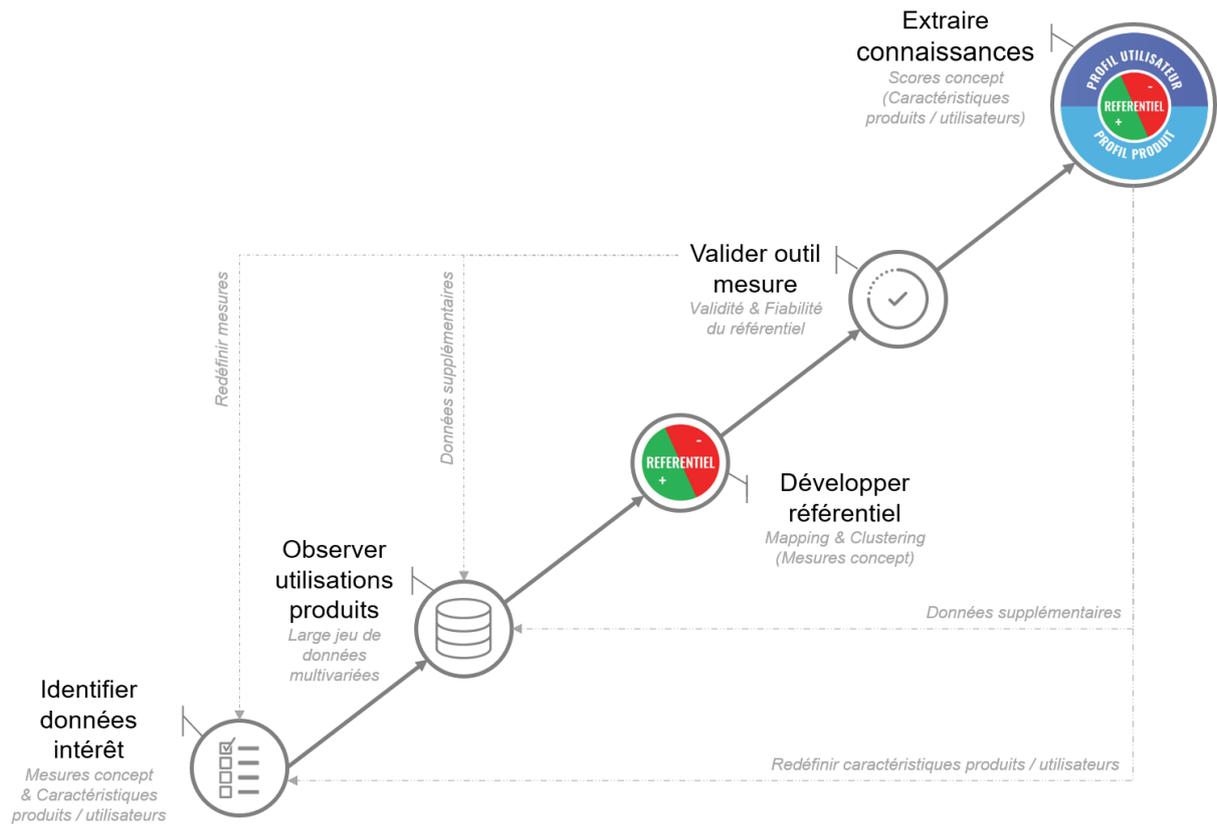


Figure 84 - Méthodologie pour développer un référentiel permettant d'évaluer un concept multidimensionnel et de définir les caractéristiques "produit" offrant, au regard des caractéristiques "utilisateur", le meilleur profil vis-à-vis du concept d'intérêt.

Pour ce faire, il est tout d'abord nécessaire d'identifier, au moyen d'une revue de la littérature et d'études qualitatives, un ensemble de données permettant d'appréhender de manière pertinente les différentes dimensions du concept d'intérêt. Les variables explicatives du concept devront également être identifiées. Une fois les variables définies, une multitude de données sur les comportements d'utilisateurs divers de produits variés devront être amassées. Les méthodes de *mapping* et de *clustering* seront ensuite utilisées pour développer un référentiel à partir du large jeu de données multivariées collecté. La validité et la fiabilité du référentiel devront être démontrées pour s'assurer que l'outil mesure bien ce qu'il est censé mesurer de manière fiable et cohérente avant d'utiliser l'outil pour extraire des connaissances. Le processus de *scoring* proposé permet, à partir du référentiel validé, de positionner dans l'espace de coordonnées de référence les éléments d'intérêts (produits, caractéristiques utilisateurs...) et d'interpréter leur position à l'aide des profils d'acceptabilité.

Ce processus permet ainsi de mesurer le concept multidimensionnel d'intérêt de manière standardisée.

Cette méthodologie permet d'aboutir à un outil, le référentiel, qui soutient notamment le concepteur dans sa tâche au cours des différentes phases du processus de conception, en plaçant l'utilisateur au centre des réflexions.

Si on considère les quatre grandes phases de la méthode de conception de nouveaux produits proposée par A. Aoussat [Aoussat, 1990; Aoussat, et al., 2000] (Figure 5), on peut faire le lien avec la méthodologie issue de ces travaux de recherche.

La première phase consiste en la traduction du besoin de l'entreprise et aboutie au cahier des charges fonctionnel qui détermine les différentes fonctions devant être satisfaites par le produit. Certaines fonctions attendues peuvent être très subjectives et donc plus difficilement objectivables. La méthodologie proposée permet d'appréhender ces concepts multidimensionnels dont la mesure semble *a priori* complexe.

La seconde phase, d'interprétation du besoin, abouti à la génération de principes ou concepts, synthétisés au sein du cahier des charges concepteur, permettant d'aboutir à une solution qui répond au besoin de l'entreprise. Le référentiel, qui permet de définir les caractéristiques "produit" offrant au regard des caractéristiques "utilisateur" le meilleur profil vis-à-vis du concept d'intérêt, permet aux concepteurs de proposer une solution pertinente sur la base de connaissances tangibles. De la même manière, le référentiel est un outil pertinent lors de la troisième phase qui concerne la définition du produit. Lors de cette phase, une solution détaillée doit être proposée par les concepteurs afin d'assurer l'adéquation entre le besoin de l'entreprise et le produit développé. Pour ce faire, des spécifications peuvent être définies à l'aide du référentiel.

Enfin, la dernière phase de la méthode de conception porte sur la validation du produit. Elle consiste à valider la conception notamment grâce à des tests utilisateurs. L'objectif est de vérifier que le besoin exprimé est satisfait. Le référentiel, qui permet de mesurer le concept d'intérêt de manière standardisée, fournit au concepteur un outil d'aide à la décision adéquat pour cette phase clé du processus. Cette étape alimente le référentiel avec des données sur l'acceptabilité du produit.

Ce processus de conception de nouveaux produits est itératif. Des itérations seront en effet nécessaires jusqu'à ce que l'adéquation entre le besoin exprimé de l'entreprise et le produit développé soit démontrée. L'application de la méthodologie proposée doit réduire le nombre d'itérations et ainsi améliorer la conception de produit. En effet, en fournissant des connaissances tangibles sur le concept d'intérêt, le référentiel permet d'optimiser la qualité des solutions proposées par les concepteurs. Par ailleurs, en standardisant la mesure, le référentiel facilite la prise de décision relative à la validation du produit. Il permet ainsi d'initier la production et la commercialisation du produit sur la base de résultats consistants.

6.2. Perspectives

Malgré les différents apports de ces travaux de thèse, cette recherche ne constitue nullement une finalité.

Il reste nécessaire, au regard de la diversité des médicaments sur le marché et de la variété de leurs utilisateurs, de poursuivre la collecte de données et d'explorer de nouvelles populations de patients et de nouveaux produits afin d'accroître les connaissances sur l'acceptabilité. La collecte de données se poursuit en France et a été ouverte à l'international. La culture des patients étant une des caractéristiques les plus susceptibles d'influencer l'acceptabilité, des partenariats ont été noués avec différentes équipes académiques européennes pour collecter des données dans différents pays et étudier ce paramètre. Ces données supplémentaires seront notamment nécessaires pour une qualification de niveau supérieur de l'EMA : *Qualification opinion*.

Selon les résultats des deux expérimentations il est possible d'identifier des médicaments mal acceptés et de proposer des solutions pertinentes pour remédier à leur mauvaise acceptabilité. Ainsi, diviser par deux la taille d'un comprimé de 12mm devrait améliorer son acceptabilité chez les patients âgés dysphagiques, ou encore reformuler une poudre à reconstituer en une forme orale liquide devrait améliorer son acceptabilité chez les patients de moins de 3 ans. Pour s'en assurer, et ainsi confirmer la validation théorique proposée dans ce document, il serait nécessaire d'utiliser le référentiel dans un projet de reformulation d'une spécialité pharmaceutique. Le référentiel permettrait d'identifier un médicament mal accepté, d'extraire des connaissances permettant de reformuler cette spécialité de manière à

offrir aux utilisateurs un médicament adapté, et enfin de valider l'amélioration de l'acceptabilité du produit reformulé. Un tel essai, qui s'inscrit nécessairement sur une longue durée, n'était donc pas réalisable dans le cadre de cette thèse mais représente une perspective intéressante pour cette recherche. Par ailleurs, la réalisation de cette étude nécessite l'implication d'un partenaire possédant les ressources techniques indispensables à la reformulation d'un médicament.

Le référentiel d'acceptabilité est basé sur des techniques descriptives. Ces techniques permettent la représentation du comportement du système observé sous une forme intelligible. Pour prédire le comportement futur de ce système il faut utiliser des méthodes d'exploration des données supervisées qui permettent de prédire une réponse en fonction de prédicteurs. Cependant, la mise en place d'un tel apprentissage supervisé nécessite une variable à expliquer définie *a priori*, or à la vue de l'état de l'art, aucune méthode ne fournit une mesure fiable et valide de ce concept multidimensionnel. Le processus de *scoring* proposé offre une telle mesure en assignant à tout produit un profil d'acceptabilité. Lorsque des scores d'acceptabilité auront été attribués à une multitude de médicaments pour des populations variées, nous pourrions envisager le développement d'un modèle prédictif de l'acceptabilité des médicaments. La variable ordinale à expliquer correspondra aux scores d'acceptabilité et les caractéristiques des produits et des utilisateurs correspondront aux variables catégorielles explicatives. Ce type de modèle est très intéressant puisqu'il permettrait de prédire l'acceptabilité d'une spécialité pharmaceutique en fonction de ses caractéristiques et de celles de la population cible. Les embranchements d'un arbre de décision correspondent à des combinaisons de variables explicatives qui mènent à des valeurs de la variable à expliquer. Du fait de leur simplicité de compréhension et d'interprétation, les arbres de décision pourraient offrir un outil facilement utilisable par les équipes de conception qui cherchent à développer un médicament adapté aux utilisateurs cibles.

Les résultats des expérimentations 1 et 2 ont démontré la véracité de nos hypothèses dans les populations pédiatriques et gériatriques et donc le bien-fondé de la méthodologie pour évaluer l'acceptabilité des médicaments dans ces populations. Démontrer l'applicabilité de notre méthodologie à un autre univers d'étude permettrait une validation supplémentaire. D'autres domaines industriels, et notamment l'agro-alimentaire, gagneraient à mettre en place la démarche proposée. Il semble en effet aisé et opportun de transposer notre

méthodologie à des univers produit du domaine alimentaire, tel que les laits en poudre chez les nourrissons. La transposition de ces travaux dans un autre univers offre une perspective de travail, tout comme son utilisation pour évaluer un autre concept multidimensionnel. Un tel concept pourrait notamment être l'"effet Waouh". Ce concept marketing va au-delà de la satisfaction en intégrant la surprise et l'enchantement de l'utilisateur. Ce concept complexe, déterminé par les caractéristiques "produit" et "utilisateur", reste difficilement appréhendable et ne peut être évalué par une mesure unique. Proposer au concepteur un outil apportant des connaissances tangibles sur ce concept et facilitant la validation des solutions proposées, permettrait certainement d'améliorer la conception de produits.

6.3. Communications scientifiques

Le 9 juillet 2015, j'ai présenté, dans le cadre d'une communication orale, mes travaux de première année de thèse, l'état de l'art et l'orientation envisagée de ma recherche, lors du 22^{ème} Colloque International des Sciences de la Conception et de l'Innovation – CONFERE. L'article soumis pour cet événement, intitulé "Conception d'un outil d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments" [Vallet, et al., 2015], a reçu le prix de meilleur article du congrès. Ce prix nous a permis de soumettre un article dans *International Journal of Design and Innovation Research* – IJODIR, intitulé "Medicine acceptability: a methodology for standardized evaluation and knowledge enhancement", qui a été accepté sous réserve de modifications le 20 mars 2017. Une version revue de cet article a été soumise le 25 avril 2017 et devrait être publiée prochainement.

Les résultats de l'étude pilote, menée lors de l'été 2015, ont été présentés en communication affichée, en septembre 2015, lors de la 7^{ème} conférence *European Paediatric Formulation Initiative* - EuPFI. J'ai reçu, pour notre poster présentant la preuve de concept de notre outil intitulé "Preliminary development of a tool assessing the acceptability of medicines for paediatric use" [Vallet, et al., 2016], le prix de la meilleur présentation de poster. De ce fait, nos travaux ont été cités dans une édition spéciale EuPFI de *International Journal of Pharmaceutics* – IJP [Salunke, et al., 2016]. Cette première participation nous a permis d'intégrer ce réseau européen créé en 2007, regroupant des personnalités des mondes académiques et industriels, dont l'objectif est la formulation de meilleurs médicaments pour

les enfants³. Actuellement, ce consortium travaille principalement sur cinq sujets : les dispositifs d'administration, le masquage du goût et son évaluation, l'utilisation de biotechnologie dans la production de médicaments pédiatriques, les excipients et les formulations adaptées en fonction de l'âge. Fabrice Ruiz, au nom de la société ClinSearch, et Anne-Marie Pense-Lheritier, au nom de l'EBI, sont devenus membre de EuPFI. Ils apportent respectivement leur expertise au sein des groupes "Age Appropriateness of Formulations" et "Taste Assessment and Taste Masking". Au cours de la 8^{ème} édition de la conférence EuPFI, qui a eu lieu en septembre 2016 à Lisbonne, Fabrice RUIZ a pu présenter notre travail en séance plénière, lors d'une communication orale intitulée "Medicine acceptability in children: an original tool for standardized evaluation". Cette présentation a été citée dans une édition spéciale EuPFI de *International Journal of Pharmaceutics – IJP* [Salunke, et al., 2017]. Une communication affichée, intitulée "Explorations of factors affecting medicine acceptability using standardized evaluations", présentait l'intérêt de l'outil pour explorer l'influence de caractéristiques, produit et utilisateur, sur l'acceptabilité [Vallet, et al., 2016]. L'exploration de l'influence des caractéristiques produit et utilisateur sur l'acceptabilité a fait l'objet d'une nouvelle communication affichée, intitulée "Influence of user and medicine characteristics on acceptability in paediatric", au cours de la 9^{ème} édition de la conférence EuPFI, qui a eu lieu en septembre 2017 à Varsovie.

L'article princeps, intitulé "Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population", présente la méthodologie utilisée pour évaluer l'acceptabilité et son application en pédiatrie. Il a été publié en Avril 2016 dans *Journal of Pharmacy and Pharmacology – JPP* [Ruiz, et al., 2016] (Ruiz et al. 2017. J Pharm Pharmacol. - Page 257).

Un second article, intitulé "Standardized evaluation of medicine acceptability in paediatric population: reliability of a model", portant sur la fiabilité statistique du référentiel (Paragraphe 4.4.2.2) en pédiatrie a été soumis dans ce même journal et accepté en Septembre 2017 (Vallet et al. 2017. J Pharm Pharmacol. - Page 269).

Notre modèle d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments a également été présenté en communication orale lors de deux événements nationaux et d'un congrès international. Une présentation, intitulée "Modèle d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments en

³ <http://www.eupfi.org>

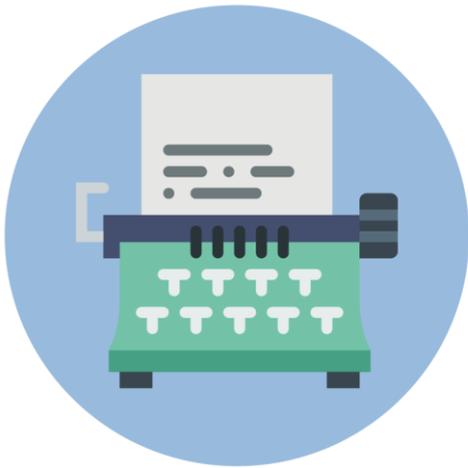
pédiatrie" a été réalisée par Fabrice Ruiz à l'occasion d'une journée d'information de l'Association de Pharmacie Galénique Industrielle - APGI portant sur la réglementation, la formulation et l'évaluation des formes pédiatriques. Cette journée a eu lieu au Conservatoire National des Arts et Métiers - CNAM en janvier 2016.

Lors du 6^{ème} symposium de *European Sensory Science Society* - E3S, qui a eu lieu en mai 2017 à Paris, j'ai présenté un poster et réalisé une communication orale, intitulés "Development of a tool assessing medicines acceptability in neonates, infants and toddlers", qui présentaient notre méthodologie d'évaluation de l'acceptabilité et son application chez les enfants de moins de 36 mois.

Les différentes communications scientifiques, publications internationales et communications affichées lors de congrès internationaux, sont présentées en annexe à la fin de ce document.

Le 23 mai 2017, lors de la 14^{ème} édition de APinnov, la journée professionnelle des rencontres de Transfert de Technologie de l'AP-HP, Emilie Belissa, interne en pharmacie à l'AGEPS, a reçu le trophée de l'interne innovant pour le projet "R2G - Rencontres Galénique et Gériatrie - Amélioration des soins" et donc pour l'étude sur l'acceptabilité des médicaments chez les personnes âgées hospitalisées.

Trois résumés, portant sur l'acceptabilité des médicaments chez les personnes âgées, ont été acceptés pour être présentés en communications orales lors des 37^{ème} Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie - JASFGG, organisées en Novembre 2017 à Paris. Mon résumé intitulé "Standardisation de l'évaluation de l'acceptabilité des médicaments chez les patients de 65 ans et plus suivis à l'hôpital ou en EHPAD" [Vallet, et al., 2017], portait sur la présentation de la méthodologie d'évaluation de l'acceptabilité et son application chez les personnes âgées. Emilie Belissa était la première auteure d'un résumé intitulé "Acceptabilité des traitements chez les patients à partir de 65 ans suivis à l'hôpital ou en EHPAD". Ce dernier présentait les principaux résultats sur l'acceptabilité des médicaments dans cette population [Belissa, et al., 2017]. Enfin, le résumé, dont Ines Perquy était la première auteure, s'intéressait à l'acceptabilité des anticoagulants et était intitulé "Acceptabilité des anticoagulants chez les personnes de plus de 65 ans" [Perquy, et al., 2017].



7. Conclusion

Ce chapitre final propose une prise de recul quant aux éléments de réponses apportés par ces travaux de thèses et présente une synthèse des éléments constitutifs de cette recherche.

Les travaux de thèse présentés dans ce document s'intéressent à la prise en compte des utilisateurs dans la conception de produits. Une méthodologie permettant l'amélioration des produits pour une meilleure acceptabilité des utilisateurs est proposée. L'amélioration des produits est rendue possible par une accumulation de connaissances sur leur acceptabilité au moyen d'un outil de mesure standardisé : le référentiel d'acceptabilité. La méthodologie proposée repose donc sur un outil dont la fonction principale est l'évaluation de l'acceptabilité dans les phases aval de la conception produit, mais dont l'utilisation permet d'extraire des connaissances utilisables dès les phases amonts du processus de conception.

La démarche proposée a été formalisée à partir de travaux menés dans un univers produit spécifique, les médicaments, chez des utilisateurs particuliers, les patients des populations pédiatriques et gériatriques. Ces travaux ont été initiés pour répondre à un besoin spécifique de ce domaine. En effet, depuis février 2014, l'évaluation et la validation de l'acceptabilité d'un médicament conditionnent l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché européen en pédiatrie, or les autorités réglementaires et les industriels ne possèdent aucun outil standardisé pour évaluer ce paramètre. En gériatrie, bien qu'il n'y ait pas à ce jour d'obligation réglementaire, les autorités ont souligné l'importance de la prise en compte de l'acceptabilité dans le développement de produits. L'acceptabilité, qui peut être considérée comme la capacité globale et la bonne volonté des utilisateurs à utiliser un produit tel que prévu, est un concept par nature multidimensionnel et complexe à appréhender. L'objectif de ces travaux était donc de concevoir un outil d'évaluation standardisé de l'acceptabilité.

Du fait d'une conception historiquement centrée sur l'efficacité et la sécurité des produits, la prise en compte des utilisateurs dans le processus de conception des médicaments reste limitée. De plus, le contexte réglementaire strict qui encadre l'utilisation des médicaments chez l'homme limite les tests utilisateurs du fait de l'action pharmacologique de ces produits. Les itérations entre les phases de conception et d'évaluation qui permettent, dans le cadre d'une conception centrée utilisateur, de développer un produit adapté aux utilisateurs sont donc également limitées. Cela se traduit par une carence d'outils d'aide à la conception et de connaissances sur les besoins des consommateurs et leur perception des produits. Cette recherche s'est donc intéressée à la création et à la capitalisation de connaissances sur l'acceptabilité des médicaments, utilisables par le concepteur pour développer des produits adaptés aux utilisateurs. Ces connaissances pourront également être utilisées par l'ensemble

des acteurs de santé, des autorités règlementaires aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens, pour mettre à disposition des patients des produits adaptés à leur profil permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique escompté.

La particularité des populations étudiées constitue également une spécificité de l'étude. En effet, la prise en compte des individus des populations pédiatriques et gériatriques nécessite l'utilisation de méthodes adaptées permettant la collecte de données fiables et valides.

Notre démarche offre donc une solution à notre problématique de recherche qui était : "comment développer un outil permettant d'évaluer de manière standardisée l'acceptabilité des médicaments dans une population vulnérable, et d'extraire des connaissances utilisables par l'ensemble des acteurs de santé ?".

Le bien-fondé de notre démarche repose sur la validation de nos hypothèses, formulées à partir des constats mis en évidence lors de l'état de l'art, qui ont été soumises au contrôle de l'expérience dans le cadre de nos deux expérimentations.

Au regard des résultats des expérimentations, il est possible, comme le supposait l'hypothèse 1, de développer, pour les populations les plus vulnérables, un référentiel d'acceptabilité validé, en combinant de nombreuses mesures observées qui reflètent les comportements d'utilisateurs divers lors de la prise de médicaments variés. Les méthodes de statistique exploratoire multidimensionnelle utilisées permettent d'appréhender l'acceptabilité dans ses multiples dimensions. L'originalité de ce travail est la proposition d'un référentiel d'acceptabilité qui offre un système de coordonnées de référence permettant de représenter différents éléments dans un espace standardisé, ainsi qu'une règle d'interprétation des positions au sein de cet espace. De plus, la proposition d'une technique de *scoring*, qui permet d'affecter un score standardisé d'acceptabilité à tout produit ou à toute caractéristique "produit" ou "utilisateur" évalué, correspond à une utilisation originale du modèle descriptif.

La technique de *scoring* permet, d'une part d'identifier les produits mal acceptés par la population d'intérêt, et d'autre part d'étudier l'influence des caractéristiques "produit" ou "utilisateur" sur l'acceptabilité. La formulation d'un principe actif la plus adaptée aux enfants de moins de 3 ans peut ainsi être identifiée, tout comme la taille maximale pour un comprimé destiné aux patients âgés potentiellement dysphagiques. Les connaissances ainsi extraites

peuvent être utilisées par les concepteurs pour développer des produits nouveaux adaptés à la population d'intérêt, ou reformuler des produits identifiés comme étant mal acceptés. Il est donc possible, comme le supposait l'hypothèse 2, d'utiliser le référentiel d'acceptabilité pour définir les caractéristiques du médicament qui offriront le meilleur profil d'acceptabilité selon les caractéristiques de la population ciblée.

Ces travaux de thèse ont permis la formalisation d'une méthodologie permettant, au moyen d'un outil innovant, d'évaluer un concept multidimensionnel et de définir les caractéristiques "produit" offrant, au regard des caractéristiques "utilisateur", le meilleur profil vis-à-vis du concept d'intérêt. Cette méthodologie support du processus de conception constitue la principale contribution scientifique de ce travail de thèse. Au niveau industriel, le référentiel d'acceptabilité peut être considéré comme un outil innovant dans le domaine de l'évaluation des médicaments. En effet, cet outil, qui propose une solution nouvelle pour appréhender l'acceptabilité dans ses multiples dimensions et mesurer ce phénomène d'une manière standardisée, offre une réponse aux attentes des autorités réglementaires et des industriels du médicament. Cet outil devrait ainsi participer à l'amélioration des soins des patients les plus vulnérables, ce qui représente la contribution principale de cette thèse de doctorat.

Références

- Adams LV, Craig SR, Mmbaga EJ, Naburi H, Lahey T, Nutt CT, et al. Children's medicines in Tanzania: a national survey of administration practices and preferences. *PLoS One*. 2013;8(3):e58303.
- AFNOR. NF V09-500 - Analyse sensorielle - Méthodologie - Directives générales pour des réalisations d'épreuves hédoniques effectuées avec des consommateurs dans un espace contrôlé. Association. 2012.
- AFNOR. NF V09-500 - Analyse sensorielle - Méthodologie - Directives générales pour des réalisations d'épreuves hédoniques effectuées avec des consommateurs dans un espace contrôlé. Association Française de Normalisation. 2012.
- Akram G, Mullen AB. Paediatric nurses' knowledge and practice of mixing medication into foodstuff. *Int J Pharm Pract*. 2012;20(3):191-8.
- Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, Haiberger R, Pietropaoli P. Steal-induction after clonidine premedication: a comparison of the oral and nasal route. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(3):230-4.
- Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *Journal of pediatric psychology*. 1992;17(1):95-109.
- Anand SS, Büchner AG. Decision support using data mining: *Financial Times Management*; 1998.
- Anand V, Kataria M, Kukkar V, Saharan V, Choudhury PK. The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals. *Drug Discov Today*. 2007;12(5-6):257-65.
- Anand V, Kharb V, Kataria M, Kukka V, Choudhury PK. Taste assessment trials for sensory analysis of oral pharmaceutical products. *Pak J Pharm Sci*. 2008;21(4):438-50.
- Aoussat A. La pertinence en innovation: nécessité d'une approche plurielle. *Laboratoire Conception de Produits et Innovation*. 1990.
- Aoussat A, Christofol H, Le Coq M. The new product design-a transverse approach. *Journal of Engineering Design*. 2000;11(4):399-417.
- Arbuckle R, Abetz L, Durmer JS, Ivanenko A, Owens JA, Croenlein J, et al. Development of the Pediatric Restless Legs Syndrome Severity Scale (P-RLS-SS): a patient-reported outcome measure of pediatric RLS symptoms and impact. *Sleep Med*. 2010;11(9):897-906.
- Arbuckle R, Abetz-Webb L. "Not just little adults": qualitative methods to support the development of pediatric patient-reported outcomes. *Patient*. 2013;6(3):143-59.
- Arnould B, Gilet H, Patrick DL, Acquadro C. Item Reduction, Scoring, and First Validation of the ACCEPTance by the Patients of their Treatment (ACCEPT(c)) Questionnaire. *Patient*. 2016;25:25.
- ASTM. E 2299 - 03 Standard Guide for Sensory Evaluation of Products by Children. *ASTM International Standards*. 2003.
- Atkin PA, Finnegan TP, Ogle SJ, Shenfield GM. Functional ability of patients to manage medication packaging: a survey of geriatric inpatients. *Age and ageing*. 1994;23(2):113-6.

- Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12.
- Atkinson MJ, Kumar R, Cappelleri JC, Hass SL. Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. *Value Health*. 2005;8(1):S9-S24.
- Azermai M. Dealing with behavioral and psychological symptoms of dementia: a general overview. *Psychology research and behavior management*. 2015;8:181.
- Babbitt RL, Parrish JM, Brierley PE, Kohr MA. Teaching developmentally disabled children with chronic illness to swallow prescribed capsules. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 1991;12(4):229-35.
- Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children - taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):293-7.
- Bartoshuk LM. Taste. Robust across the age span? *Ann N Y Acad Sci*. 1989;561:65-75.
- Batchelor H, Venables R, Marriott J, Mills T. The application of tribology in assessing texture perception of oral liquid medicines. *Int J Pharm*. 2015;479(2):277-81.
- Beck MH, Cataldo M, Slifer KJ, Pulbrook V, Guhman JK. Teaching children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autistic disorder (AD) how to swallow pills. *Clinical pediatrics*. 2005;44(6):515-26.
- Belissa E, Vallet T, Ruiz F, Dufay Wojcicki A, Boudy V, Rencontres Galénique et Gériatrie (R2G). Acceptabilité des traitements chez les patients à partir de 65 ans suivis à l'hôpital ou en EHPAD. 37ème Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie; Paris, France.2017.
- Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case? control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC medicine*. 2013;11(1):238.
- Bellon B. *Innover ou disparaître*. Economica, Paris. 1994.
- Bernaud J-L. *Introduction à la psychométrie*: Dunod; 2007.
- 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 and quality of life outcomes*. 2009;7(1):36.
- Bhat MG, Jordt RM, Khan MA, Foley CE, Gilbertson TA. Validation of a rat behavioral avoidance model from a drug delivery perspective. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005;303(1):31-6.
- Bianchetti A. *Evaluation de l'acceptabilité des formulations de calcium et vitamine D par des enfants*: Université de Genève; 2009.
- Bigard L. The role of medication and sugars in pediatric dental patients. *Dental Clinics of North America*. 2000;44(3):443-56.
- Biyyala V, Rumondor A, Thompson K, Harris D, Flanagan F, Procopio A, et al. Novel solid oral dosage form in pediatric populations—Emphasis on minitables. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;511(2):1145.

- Boateng J. Drug Delivery Innovations to Address Global Health Challenges for Pediatric and Geriatric Populations (through improvements in patient compliance). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017.
- Boots I, Sukhai RN, Klein RH, Holl RA, Wit JM, Cohen AF, et al. Stimulation programs for pediatric drug research—do children really benefit? *European journal of pediatrics*. 2007;166(8):849-55.
- Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(9):901-10.
- Bowles A, Keane J, Ernest T, Clapham D, Tuleu C. Specific aspects of gastro-intestinal transit in children for drug delivery design. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;395(1):37-43.
- Bradley MM, Lang PJ. Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*. 1994;25(1):49-59.
- Braun-Münker M, Ecker F. Ease of opening of blistered solid dosage forms in a senior citizens target group. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;512(2):412-5.
- Bredenberg S, Nyholm D, Aquilonius S-M, Nyström C. An automatic dose dispenser for microtablets—a new concept for individual dosage of drugs in tablet form. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003;261(1):137-46.
- Breitkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. Expert opinion on drug delivery. 2007;4(1):37-45.
- Broadman LM, Rice LJ, Hannallah RS. Testing the validity of an objective pain scale for infants and children. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1988;69(3A):A770-A.
- Brod M, Tesler LE, Christensen TL. Qualitative research and content validity: developing best practices based on science and experience. *Qual Life Res*. 2009;18(9):1263-78.
- Brotherman DP, Bayraktaroglu TO, Garofalo RJ. Comparison of ease of swallowing of dietary supplement products for age-related eye disease. *J Am Pharm Assoc*. 2004;44(5):587-93.
- Brozek JL, Guyatt GH, Schunemann HJ. How a well-grounded minimal important difference can enhance transparency of labelling claims and improve interpretation of a patient reported outcome measure: *Health Qual Life Outcomes*. Sep 27;4:69.; 2006.
- Bryson SP. Patient-centred, administration friendly medicines for children - an evaluation of children's preferences and how they impact medication adherence. *Int J Pharm*. 2014;469(2):257-9.
- Burns E, Mulley G. Practical problems with eye-drops among elderly ophthalmology outpatients. *Age and ageing*. 1992;21(3):168-70.
- Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(5):423-9.
- Cabena P, Hadjinian P, Stadler R, Verhees J, Zanasi A. *Discovering data mining: from concept to implementation*: Prentice-Hall, Inc.; 1998.
- Cacioppo J, Bernston G, Larsen J, Poehlmann. K, Ito. T. *The psychophysiology of emotion: Handbook of emotion*; 2000.
- Carnaby-Mann G, Crary M. Pill swallowing by adults with dysphagia. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 2005;131(11):970-5.
- Carrier M-N, Garinot O, Vitzling C. Stability and compatibility of tegaserod from crushed tablets mixed in beverages and foods. *American journal of health-system pharmacy*. 2004;61(11).

- Caussin M, Mourier W, Philippe S, Capet C, Adam M, Reynero N, et al. L'écrasement des médicaments en gériatrie: une pratique «artisanale» avec de fréquentes erreurs qui nécessitait des recommandations. *La Revue de médecine interne*. 2012;33(10):546-51.
- Chambers E. Commentary: Conducting sensory research with children. *Journal of Sensory Studies*. 2005;20(1):90-2.
- Chang C-L, Chen C-H. Applying decision tree and neural network to increase quality of dermatologic diagnosis. *Expert Systems with Applications*. 2009;36(2):4035-41.
- Chen A, Resurreccion A, Paguio L. Age appropriate hedonic scales to measure food preferences of young children. *Journal of Sensory Studies*. 1996;11(2):141-63.
- Chevalier J. Mesure de l'utilité attachée aux états de santé. Valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France: Université Paris IX Dauphine 2010.
- Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children. *Drug Safety*. 2002;25(1):1-5.
- Cios KJ, Teresinska A, Konieczna S, Potocka J, Sharma S. Diagnosing myocardial perfusion from PECT bull's-eye maps-A knowledge discovery approach. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2000;19(4):17-25.
- Cohen IT, Joffe D, Hummer K, Soluri A. Ondansetron oral disintegrating tablets: acceptability and efficacy in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(1):59-63.
- Connolly M. Inhaler technique of elderly patients: comparison of metered-dose inhalers and large volume spacer devices. *Age and Ageing*. 1995;24(3):190-2.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *Bmj*. 2000;320(7227):79-82.
- Contreras RJ, Carson CA, Pierce CE. A novel psychophysical procedure for bitter taste assessment in rats. *Chemical Senses*. 1995;20(3):305-12.
- Craig SR, Adams LV, Spielberg SP, Campbell B. Pediatric therapeutics and medicine administration in resource-poor settings: a review of barriers and an agenda for interdisciplinary approaches to improving outcomes. *Social Science & Medicine*. 2009;69(11):1681-90.
- Crary MA, Humphrey JL, Carnaby-Mann G, Sambandam R, Miller L, Silliman S. Dysphagia, nutrition, and hydration in ischemic stroke patients at admission and discharge from acute care. *Dysphagia*. 2013;28(1):69-76.
- Czyzewski D, Calles N, Runyan R, Lopez M. Teaching and maintaining pill swallowing in HIV-infected children. *AIDS READER-NEW YORK*. 2000;10(2):88-95.
- Dagan R, Shvartzman P, Liss Z. Variation in acceptance of common oral antibiotic suspensions. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(8):686-90.
- Damasio AR. Spinoza avait raison. Joie et tristesse, le cerveau des émotions. *Natures Sciences Sociétés*. 2005;13:335-49.
- Dantzer R. *Les émotions*: Poche; 2002.
- Das R, Turkoglu I, Sengur A. Effective diagnosis of heart disease through neural networks ensembles. *Expert Systems with Applications*. 2009;36(4):7675-80.
- Davies EH, Tuleu C. Medicines for children: a matter of taste. *J Pediatr*. 2008;153(5):599-604.
- De Leeuw E, Borgers N, Smits A. Pretesting questionnaires for children and adolescents. 2004.

- De Rouvray A. Integration des préférences émotionnelles et sensorielles dans la conception de produits d'ameublement : proposition d'une méthode d'ingenierie affective: Ecole Nationale Supérieure d'Arts et Métiers; 2006.
- De Wijk RA, Prinz JF. Mechanisms underlying the role of friction in oral texture. *Journal of Texture Studies*. 2006;37(4):413-27.
- Deisingh AK, Stone DC, Thompson M. Applications of electronic noses and tongues in food analysis. *International journal of food science & technology*. 2004;39(6):587-604.
- Delestras S, Roustit M, Bedouch P, Minoves M, Dobremez V, Mazet R, et al. Comparison between two generic questionnaires to assess satisfaction with medication in chronic diseases. *PLoS One*. 2013;8(2):20.
- DeMuro CJ, Lewis SA, DiBenedetti DB, Price MA, Fehnel SE. Successful implementation of cognitive interviews in special populations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12(2):181-7.
- Desmet PM, Hekkert P, Jacobs JJ. When a car makes you smile: Development and application of an instrument to measure product emotions. *ACR North American Advances*. 2000.
- Diamond S, Lavalley DC. Experience with a pill-swallowing enhancement aid. *Clinical pediatrics*. 2010;49(4):391-3.
- Dietlein TS, Jordan JF, Lüke C, Schild A, Dinslage S, Krieglstein GK. Self-application of single-use eyedrop containers in an elderly population: comparisons with standard eyedrop bottle and with younger patients. *Acta ophthalmologica*. 2008;86(8):856-9.
- Drumond N, van Riet-Nales DA, Karapinar-Carkit F, Stegemann S. Patients' appropriateness, acceptability, usability and preferences for pharmaceutical preparations: Results from a literature review on clinical evidence. *Int J Pharm*. 2017. Epub 2017/02/24.
- Dunbar-Jacob J, Bohachick P, Mortimer MK, Sereika SM, Foley SM. Medication adherence in persons with cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2003;18(3):209&hyphen.
- Easterling CS, Robbins E. Dementia and dysphagia. *Geriatric Nursing*. 2008;29(4):275-85.
- Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap: CRC press, Boca Raton; 1994.
- Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nature reviews Drug discovery*. 2011;10(7):495.
- Ekman P, Friesen WV. Facial action coding system. 1977.
- Ekman P, Rosenberg EL. What the face reveals: Basic and applied studies of spontaneous expression using the Facial Action Coding System (FACS): Oxford University Press, USA; 1997.
- Ekman P. Facial expressions: The handbook of cognition and emotion; 1999.
- El-Chaar GM, Mardy G, Wehlou K, Rubin LG. Randomized, double blind comparison of brand and generic antibiotic suspensions: II. A study of taste and compliance in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1996;15(1):18-22.
- Essink-Bot ML, Stouthard ME, Bonsel GJ. Generalizability of valuations on health states collected with the EuroQolc-questionnaire. *Health economics*. 1993;2(3):237-46.
- European Commission. Better medicines for children from concept to reality. Progress report on the paediatric regulation n°1901/2006. 2013.

- European Medicine Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. 2005.
- European Medicine Agency. Reflection paper : formulations of choice for the paediatric population. 2006.
- European Medicine Agency. Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants. 2009.
- European Medicine Agency. Draft - Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2011.
- European Medicine Agency. 5-year Report to the European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the paediatric regulation. 2012.
- European Medicine Agency. Concept paper on the need for a reflection paper on quality aspects of medicines for older people. 2013.
- European Medicine Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013.
- European Medicine Agency. Draft - Reflection paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population. 2017.
- Fajolle V, Dujols C, Darbord JC, Rieutord D. Oral suspensions of spironolactone, hydrochlorothiazide and captopril: microbiological stability study and clinical use review. *J Pharm Clin.* 2005;24(1):23-9.
- Fayyad UM. Data Mining and Knowledge Discovery: Making Sense Out of Data. *IEEE Expert: Intelligent Systems and Their Applications.* 1996;11(5):20-5.
- Fayyad UM, Piatetsky-Shapiro G, Smyth P, editors. Knowledge Discovery and Data Mining: Towards a Unifying Framework. *KDD*; 1996.
- Finger S, Dixon JR. A review of research in mechanical engineering design. Part I: Descriptive, prescriptive, and computer-based models of design processes. *Research in engineering design.* 1989;1(1):51-67.
- Fleiss JL, Cohen J, Everitt B. Large sample standard errors of kappa and weighted kappa. *Psychological Bulletin.* 1969;72(5):323.
- Food & Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:79.
- Food & Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. . 2009.
- Forestell CA, Mennella JA. Early determinants of fruit and vegetable acceptance. *Pediatrics.* 2007;120(6):1247-54.
- Forestell CA, Mennella JA. More than just a pretty face. The relationship between infant's temperament, food acceptance, and mothers' perceptions of their enjoyment of food. *Appetite.* 2012;58(3):1136-42.
- Forestell CA, Mennella JA. The Relationship Between Infant Facial Expressions and Food Acceptance. *Current Nutrition Reports.* 2017;6(2):141-7.

- Forgy EW. Cluster analysis of multivariate data: efficiency versus interpretability of classifications. *Biometrics*. 1965;21:768-9.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M57.
- Frost MH, Reeve BB, Liepa AM, Stauffer JW, Hays RD. What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures? *Value Health*. 2007;10(2):S94-S105.
- Fuchs GS, Mikkelsen S, Knudsen TK, Kappelgaard AM. Ease of use and acceptability of a new pen device for the administration of growth hormone therapy in pediatric patients: an open-label, uncontrolled usability test. *Clin Ther*. 2009;31(12):2906-14.
- Garvie PA, Lensing S, Rai SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. *Pediatrics*. 2007;119(4):e893-e9.
- Gil S. Comment étudier les émotions en laboratoire ? *Revue électronique de Psychologie Sociale*. 2009;4:15-24.
- Glaser B, Strauss A. *The Discovery of Grounded Theory—strategies for qualitative research*, Weiderfield & Nicholson. London, UK. 1967:271.
- Gooch W, Philips A, Rhoades R, Rosenberg R, Schaten R, Starobin S. Comparison of the efficacy, safety and acceptability of cefixime and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. *The Pediatric infectious disease journal*. 1997;16(2):S21-S4.
- Good P. *Permutation Tests* Springer New York. 2000.
- Gousty Y. *Le génie industriel. Que sais-je?* 1998.
- Guffon N, Kibleur Y, Copalu W, Tissen C, Breikreutz J. Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate. *Archives of disease in childhood*. 2012;archdischild-2012-302398.
- Guhmann M, Preis M, Gerber F, Pöllinger N, Breikreutz J, Weitschies W. Development of oral taste masked diclofenac formulations using a taste sensing system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;438(1):81-90.
- Guinard JX. Sensory and consumer testing with children. *Trends in Food Science & Technology*. 2001;11:273–83.
- Gupta H, Sharma A, Kumar S, Roy SK. E-tongue: a tool for taste evaluation. *Recent patents on drug delivery & formulation*. 2010;4(1):82-9.
- Hanning SM, Lopez FL, Wong IC, Ernest TB, Tuleu C, Orlu Gul M. Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences. *Int J Pharm*. 2016;11(16):30216-2.
- Hansen DL, Tulinius D, Hansen EH. Adolescents' struggles with swallowing tablets: barriers, strategies and learning. *Pharmacy World & Science*. 2008;30(1):65-9.
- Hasamnis AA, Patil SS, Kumar A, Thu K, Mohanty BK. Preferences of medical students regarding physical characteristics of oral solid dosage formulations in Malaysia. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2(2):119-20.
- Hays RD, Farivar SS, Liu H. Approaches and recommendations for estimating minimally important differences for health-related quality of life measures. *Copd*. 2005;2(1):63-7.
- Hennig C. Cluster-wise assessment of cluster stability. *Comput Stat Data Anal*. 2007;52:258-71.

- Herd D, Salehi B. Palatability of two forms of paracetamol (acetaminophen) suspension: a randomised trial. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*. 2006;7(4):189-93.
- Hoang Thi TH. Développement et évaluation de médicaments à usage pédiatrique : masquage de goût du principe actif et fabrication de minigranules à désintégration rapide Lille 2; 2012.
- Hoppe JE. Rational prescribing of antibacterials in ambulatory children. *Pharmacoeconomics*. 1996;10(6):552-74.
- Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M, Kearns GL, Nakamura H, et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world—what has happened and what has not? *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(1):1-10.
- Hubert L, Arabie P. Comparing partitions. *J Classification*. 1985;2(1):193-218.
- Husson F, Josse J, Pages J. Principal component methods-hierarchical clustering-partitional clustering: why would we need to choose for visualizing data. *Applied Mathematics Department*. 2010.
- Hyde S, Gansky SA, Gonzalez-Vargas MJ, Husting SR, Cheng NF, Millstein SG, et al. Developing an acceptability assessment of preventive dental treatments. *J Public Health Dent*. 2009;69(1):18-23.
- Ibrahim IR, Izham M, Al-Haddad M. Preferences of color, size, shape, and taste of oral solid dosage forms. *Pharmacologyonline*. 2010;2:754-62.
- Immohr LI, Dischinger A, Kühl P, Kletzl H, Sturm S, Guenther A, et al. Early pediatric formulation development with new chemical entities: opportunities of e-tongue besides human taste assessment. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017.
- International Council for Harmonisation. *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population E11*. 2001.
- International Council for Harmonisation. *Pharmaceutical development Q8(R2)*. 2009.
- ISO. *ISO 9241-11 : Guidance on Usability*. 1998.
- ISO. *Analyse sensorielle - Méthodologie - Directives générales pour l'établissement d'un profil sensoriel*. 2003.
- Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134(2):361-72.
- Izard C, Dougherty F, Bloxom B, Kotsch N. *The Differential Emotions Scale: a Method of Measuring the Subjective Experience of Discrete Emotions*. . Vanderbilt Univ. Press. Nashville, Tenn. 1974.
- Jaccard P. Distribution de la flore alpine dans le bassin des Dranses et dans quelques régions voisines. *Bull Soc Vaud Sci Nat*. 1901;37:241-72.
- Jacobsen L, Patel A, Fox M, Miller S, Bradford K, Jhaveri R. A pilot study of the Pediatric Oral Medications Screener (POMS). *Hospital pediatrics*. 2015;5(11):586-90.
- Jahnsen T, Thorn P. An acceptability study of two pivampicillin mixtures in children in general practice. *Scandinavian journal of primary health care*. 1987;5(4):241-3.
- Jensen S, SPSS U, editors. *Mining medical data for predictive and sequential patterns: PKDD 2001. Proceedings of the 5th European Conference on Principles and Practice of Knowledge Discovery in Databases; 2001*.

- Johnson DA, Roach AC, Carlsson AS, Karlsson AA, Behr DE. Stability of esomeprazole capsule contents after in vitro suspension in common soft foods and beverages. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2003;23(6):731-4.
- Jones DJ, Kronemer N. Parents' Response to a Drug Study: A Clinical Study of the Acceptability and Efficacy of Pediatric Forms of Erythromycin. *Clinical pediatrics*. 1965;4(3):137-40.
- Jordan. PW. *Designing Pleasurable Products*. London : Taylor and Francis. 2000.
- Josse J, Pages J, Husson F. Testing the significance of the RV coefficient. *Comput Stat Data Anal*. 2008;53:82-91.
- Josse J, Husson F. missMDA a package to handle missing values in principal component methods. *Journal of Statistical Software*. 2015.
- Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *Jama*. 2002;287(3):337-44.
- Kayumba P, Huyghebaert N, Cordella C, Ntawukuliryayo J, Vervaet C, Remon JP. Quinine sulphate pellets for flexible pediatric drug dosing: formulation development and evaluation of taste-masking efficiency using the electronic tongue. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2007;66(3):460-5.
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(12):1157-67.
- Keating AV, Soto J, Tuleu C, Forbes C, Zhao M, Craig DQ. Solid State Characterisation and Taste Masking Efficiency Evaluation of Polymer Based Extrudates of Isoniazid for Paediatric Administration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017.
- Kelly J, Wright D. Administering medication to adult patients with dysphagia. *Nursing Standard*. 2009;23(29):62-8.
- Keram S, Williams ME. Quantifying the ease or difficulty older persons experience in opening medication containers. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1988;36(3):198-201.
- Kerr C, Nixon A, Wild D. Assessing and demonstrating data saturation in qualitative inquiry supporting patient-reported outcomes research. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10(3):269-81.
- Khan A, Carmona R, Traube M. Dysphagia in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*. 2014;30(1):43-53.
- Khan MU, Choi JP, Shin H, Kim M, editors. Predicting breast cancer survivability using fuzzy decision trees for personalized healthcare. *Engineering in Medicine and Biology Society, 2008 EMBS 2008 30th Annual International Conference of the IEEE; 2008: IEEE*.
- Kline SJ, Rosenberg N. An overview of innovation. The positive sum strategy: Harnessing technology for economic growth. 1986;14:640.
- Klingmann V, Spomer N, Lerch C, Stoltenberg I, Fromke C, Bosse HM, et al. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. *J Pediatr*. 2013;163(6):1728-32.
- Klingmann V, Seitz A, Meissner T, Breitzkreutz J, Moeltner A, Bosse HM. Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates-A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2015;7(15):00732-5.

- Klösgen W, Żytkow JM, editors. Knowledge discovery in databases terminology. Advances in knowledge discovery and data mining; 1996: American Association for Artificial Intelligence.
- Kluk A, Sznitowska M, Brandt A, Sznurkowska K, Plata-Nazar K, Mysliwiec M, et al. Can preschool-aged children swallow several minitables at a time? Results from a clinical pilot study. *Int J Pharm.* 2015;28(15):00196-9.
- Kokki H, Nikanne E, Ahonen R. The feasibility of pain treatment at home after adenoidectomy with ketoprofen tablets in small children. *Pediatric Anesthesia.* 2000;10(5):531-5.
- Kozarewicz P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. *Int J Pharm.* 2014;469(2):245-8.
- Kraus DM, Stohlmeyer LA, Hannon PR. Infant acceptance and effectiveness of a new oral liquid medication delivery system. *American journal of health-system pharmacy.* 1999;56(11):1094-101.
- Kraus DM, Stohlmeyer LA, Hannon PR, Freels SA. Effectiveness and infant acceptance of the Rx medibottle versus the oral syringe. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2001;21(4):416-23.
- Kreeftmeijer-Vegter AR, de Meijer M, Wegman KA, van Veldhuizen CK. Development and evaluation of age-appropriate film-coated tablets of levamisole for paediatric use (2–18 years). Expert opinion on drug delivery. 2013;10(3):293-300.
- Kromm SK, Bethell J, Kraglund F, Edwards SA, Laporte A, Coyte PC, et al. Characteristics and quality of pediatric cost-utility analyses. *Qual Life Res.* 2012;21(8):1315-25.
- Kurgan LA, Musilek P. A survey of Knowledge Discovery and Data Mining process models. *The Knowledge Engineering Review.* 2006;21(1):1-24.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977:159-74.
- Lasch KE, Marquis P, Vigneux M, Abetz L, Arnould B, Bayliss M, et al. PRO development: rigorous qualitative research as the crucial foundation. *Qual Life Res.* 2010;19(8):1087-96.
- Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal network: NN.* 1993;12(6):59-66.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Nursing Research.* 1970;19(3):278.
- Le S, Josse J, Husson F. FactoMineR: an R package for multivariate analysis. *Journal of Statistical Software.* 2008;25(1):1-18.
- Lebart L, Morineau A, Piron M. *Statistique Exploratoire Multidimensionnelle*, Dunod Paris 1995.
- LEEM. Les entreprises du médicament en France - Bilan économique édition 2014. 2014 [04.07.2015]; Available from: <http://www.leem.org/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2014>.
- Lévy JJ, Samson J, Garnier C, Lasserre E, Parvaresh P. Critères pharmacologiques et sensoriels dans l'évaluation des médicaments parmi les étudiants universitaires québécois et français : une étude exploratoire. *Revue Internationale sur le Médicament.* 2012;4(2).
- Lim D. Modélisation du processus de conception centrée utilisateur, basée sur l'intégration des méthodes et outils de l'ergonomie cognitive: application à la conception d'IHM pour la télévision interactive: Arts et Métiers ParisTech; 2003.

- Lindgren S, Janzon L. Prevalence of swallowing complaints and clinical findings among 50-79-year-old men and women in an urban population. *Dysphagia*. 1991;6(4):187-92.
- Lippert C, Gbenado S, Qiu C, Lavin B, Kovacs SJ. The bioequivalence of telithromycin administered orally as crushed tablets versus tablets swallowed whole. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;45(9):1025-31.
- Lisberg RB, Higham C, Jayson M. Problems for rheumatic patients in opening dispensed drug containers. *Rheumatology*. 1983;22(2):95-8.
- Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, et al. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs*. 2014;74(16):1871-89.
- Liu F, Ghaffur A, Bains J, Hamdy S. Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: A nested pilot validation questionnaire based observational study. *Int J Pharm*. 2016;9(16):30197-1.
- Lopez FL, Bowles A, Gul MO, Clapham D, Ernest TB, Tuleu C. Effect of formulation variables on oral grittiness and preferences of multiparticulate formulations in adult volunteers. *Eur J Pharm Sci*. 2016;92:156-62.
- Lorenz JK, Reo JP, Hendl O, Worthington JH, Petrossian VD. Evaluation of a taste sensor instrument (electronic tongue) for use in formulation development. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009;367(1):65-72.
- Lucas-Bouwman M, Roorda R, Jansman F, Brand P. Crushed prednisolone tablets or oral solution for acute asthma? *Archives of disease in childhood*. 2001;84(4):347-8.
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(1):57-65.
- Maimon O, Rokach L. *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook*: Springer US; 2010.
- Manificat S, Dazord A. (Evaluation of the Child's Quality of Life: Validation of a Questionnaire and First Results) [In French] Évaluation de la qualité de vie de l'enfant: validation d'un questionnaire, premiers résultats. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 1997;45(3):106-14.
- Manificat S, Dazord A, Langue J, Danjou G, Bauche P, Bovet F, et al. Évaluation de la qualité de vie du nourrisson et du très jeune enfant: validation d'un questionnaire. Étude multicentrique européenne. *Archives de pédiatrie*. 2000;7(6):605-14.
- Mantelet F. *Prise en compte de la perception émotionnelle du consommateur dans le processus de conception de produits*. Paris France: ENSAM; 2006.
- Marant C, Longin J, Gauchoux R, Arnould B, Spizak C, Marrel A, et al. Long-term treatment acceptance: what is it, and how can it be assessed? *Patient*. 2012;5(4):239-49.
- Marant. C, Longin. J, Spizak. C, Patrick. D, Saussier. C, Arnould. B, et al. What does acceptability mean for patients and how should it be measured? Qualitative steps for the development of a new measurement instrument for pharmacies: the "ACCEPT©" questionnaire. *ISPOR 11th Annual European Congress*; Athens, Greece 2008.
- Martinez JM, Bartoli F, Recalchini E, Lavanchy L, Bianchetti MG. A taste comparison of two different liquid colecalciferol (vitamin [D. sub. 3]) preparations in healthy newborns and infants. *Clinical drug investigation*. 2006;26(11):663-6.

- Martir J, Flanagan T, Mann J, Fotaki N. Recommended strategies for the oral administration of paediatric medicines with food and drinks in the context of their biopharmaceutical properties: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016.
- Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(1):21-8.
- Matsui D. Assessing the palatability of medications in children. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*. 2007;8(2):55-60.
- Matsui D. Current issues in pediatric medication adherence. *Paediatr Drugs*. 2007;9(5):283-8.
- Matza LS, Patrick DL, Riley AW, Alexander JJ, Rajmil L, Pleil AM, et al. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value Health*. 2013;16(4):461-79.
- Mayer JD, Gaschke YN. The experience and meta-experience of mood. *Journal of personality and social psychology*. 1988;55(1):102.
- Mehrabian A, Russell JA. *An approach to environmental psychology: the MIT Press*; 1974.
- Mekmullica J, Pancharoen C. Acceptability of oral typhoid vaccine in Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34(2):334-6.
- Meltzer E, Welch M, Ostrom N. Pill swallowing ability and training in children 6 to 11 years of age. *Clinical pediatrics*. 2006;45(8):725-33.
- Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing oral medications for children. *Clin Ther*. 2008;30(11):2120-32.
- Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther*. 2013;35(8):1225-46.
- Mennella JA, Bobowski NK. The sweetness and bitterness of childhood: Insights from basic research on taste preferences. *Physiol Behav*. 2015;20(15):015.
- Mentzer D. Progress review of the European Paediatric Regulatory Framework after six years of implementation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;469(2):240-3.
- Messina-Gourlot C, Richard N, Courné M, Mallaret M, Castot A. Guideline on the formulation of psychoactive drug products to minimize misuse, abuse and diversion. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2009;23:98-9.
- Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A. *The R&D cost of a new medicine*. December 2012. London: Office of Health Economics.
- Mohamed AF, Kilambi V, Luo MP, Iyer RG, Li-McLeod JM. Patient and parent preferences for immunoglobulin treatments: a conjoint analysis. *J Med Econ*. 2012;15(6):1183-91.
- Moniot-Ville N, Chelly M, Consten L, Rosenbaum M. The acceptability, efficacy and safety of a new paediatric oral suspension of roxithromycin in respiratory tract infections. *J Int Med Res*. 1998;26(3):144-51.
- Morgan DL. *Focus groups as qualitative research: Sage publications*; 1996.
- Mühlfeld L, Langguth P, Häusler H, Hagels H. Influence of blister package design on usability among older adults. *International journal of clinical pharmacy*. 2012;34(4):553-60.

- Mulla H, Buck H, Price L, Parry A, Bell G, Skinner R. 'Acceptability' of a new oral suspension formulation of mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(3):387-95.
- Munster M, Mohamed-Ahmed AHA, Immohr LI, Schoch C, Schmidt C, Tuleu C, et al. Comparative in vitro and in vivo taste assessment of liquid praziquantel formulations. *Int J Pharm*. 2017;529(1-2):310-8.
- Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics*. 1999;104(Supplement 3):607-9.
- Nasrin D, Larson CP, Sultana S, Khan TU. Acceptability of and adherence to dispersible zinc tablet in the treatment of acute childhood diarrhoea. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2005:215-21.
- Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2006;4(1):36-41.
- Nikolaus T, Kruse W, Bach M, Specht-Leible N, Oster P, Schlierf G. Elderly patients' problems with medication. *European journal of clinical pharmacology*. 1996;49(4):255-9.
- Nilsson H, Ekberg O, Olsson R, Hindfelt B. Quantitative aspects of swallowing in an elderly nondysphagic population. *Dysphagia*. 1996;11(3):180-4.
- Notenboom K, Beers E, Riet-Nales DA, Egberts TC, Leufkens HG, Jansen PA, et al. Practical problems with medication use that older people experience: a qualitative study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(12):2339-44.
- Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(6):674-6.
- Ohannessian S. "zero" option in conjoint analysis: a new specification of the indecision and the refusal. Application to the Video on Demand market.: Conservatoire national des arts et metiers; 2008.
- Olsen V, Gustavsen I, Bramness JG, Hasvold I, Karinen R, Christophersen AS, et al. The concentrations, appearance and taste of nine sedating drugs dissolved in four different beverages. *Forensic Sci Int*. 2005;151(2-3):171-5.
- Organisation for Economic Cooperation and Development. Oslo Manual-Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data: Proposed Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data: Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD; 2005.
- Overgaard AB, Hojsted J, Hansen R, Moller-Sonnergaard J, Christrup LL. Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. *Pharm World Sci*. 2001;23(5):185-8.
- Pagès J. Multiple Factor Analysis by Example Using R: CRC Press, Boca Raton; 2016.
- Pahl G, Beitz W, Feldhusen J, Grote K. Engineering Design: A Systematic Approach, Springer. London; 2007.
- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164(9):552-8.
- Parlement Européen. Directive 2001.83.CE. Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal officiel des Communautés européennes*. 2001.
- Parlement Européen. Reglement 1901.2006.CE. Médicaments à usage pédiatrique. *Journal officiel de l'Union européenne*. 2006.

- Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen E, et al. Content validity--establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO good research practices task force report: part 1--eliciting concepts for a new PRO instrument. *Value Health*. 2011;14(8):967-77.
- Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen E, et al. Content validity—establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force report: part 2—assessing respondent understanding. *Value in Health*. 2011;14(8):978-88.
- Pense-Lheritier AM. Intégration sensorielle et sociétale dans la conception produit. *Levier d'innovation dans le secteur des bioindustries*. Cergey: imep2; 2013.
- Pense-Lheritier AM, Vallet T, Aubert A, Courne MA, Lavarde M. Descriptive Analysis of A Complex Product Space: Drug–Beverage Mixtures. *journal of sensory studies*. 2016;31(2):101-13.
- Perquy I, Belissa E, Vallet T, Ruiz F, Chevalier A, Chedhomme FX, et al. Acceptabilité des anticoagulants chez les personnes de plus de 65 ans. 37ème Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie; Paris, France.2017.
- Phillips AL, Kozma CM, Locklear JC. Using a panel survey to identify predictors of disease-modifying drug adherence in patients with multiple sclerosis. ISPOR 17th Annual European Congress; Amsterdam, Netherlands2014.
- Piateski G, Frawley W. *Knowledge discovery in databases*: MIT press; 1991.
- Poirson É. *Prise en compte des perceptions de l'utilisateur en conception de produit: application aux instruments de musique de type cuivre*2005.
- Popper R, Kroll JJ. conducting sensory research with children. *journal of sensory studies*. 2005;20(1):75-87.
- Poulos C, Hauber AB, Gonzalez JM, Turpcu A. Patients' willingness to trade off between the duration and frequency of rheumatoid arthritis treatments. *Arthritis Care Res*. 2014;66(7):1008-15.
- Qannari EM, Courcoux P, Faye P. Significance test of the adjusted Rand index. Application to the free sorting task. *Food Qual Prefer*. 2014;32:93-7.
- Rajaei-Dehkordi Z, McPherson G. The effects of multiple medication in the elderly. *Nursing times*. 1996;93(27):56-8.
- Ramgoolam A, Steele R. Formulations of antibiotics for children in primary care: effects on compliance and efficacy. *Paediatr Drugs*. 2002;4(5):323-33.
- Rand WM. Objective Criteria for the Evaluation of Clustering Methods. *Journal of the American Statistical Association*. 1971;66(336):846-50.
- Reed Johnson F, Lancsar E, Marshall D, Kilambi V, Muhlbacher A, Regier DA, et al. Constructing experimental designs for discrete-choice experiments: report of the ISPOR Conjoint Analysis Experimental Design Good Research Practices Task Force. *Value Health*. 2013;16(1):3-13.
- Reiner V, Giarratana N, Monti NC, Breitenbach A, Klaffenbach P. Rapidfilm®: An innovative pharmaceutical form designed to improve patient compliance. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;393(1):55-60.
- Rejas J, Ruiz MA, Pardo A, Soto J. Minimally important difference of the Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire (SATMED-Q). *BMC Med Res Methodol*. 2011;11(142):1471-2288.

- Rejas J, Ruiz M, Pardo A, Soto J. Detecting changes in patient treatment satisfaction with medicines: the SATMED-Q. *Value Health*. 2013;16(1):88-96.
- Revicki DA, Cella D, Hays RD, Sloan JA, Lenderking WR, Aaronson NK. Responsiveness and minimal important differences for patient reported outcomes. *Health and quality of life outcomes*. 2006;4(1):70.
- Revicki DA, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(2):102-9.
- Riera CE, Vogel H, Simon SA, le Coutre J. Artificial sweeteners and salts producing a metallic taste sensation activate TRPV1 receptors. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;293(2):R626-R34.
- Robert P, Escoufier Y. A Unifying Tool for Linear Multivariate Statistical Methods: The RV- Coefficient. *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics)*. 1976;25(3):257-65.
- Rokach L, Maimon O. *Data Mining with Decision Trees: Theory and Applications*: World Scientific Publishing Company; 2014.
- Rosenstein D, Oster H. Differential facial responses to four basic tastes in newborns. *Child development*. 1988:1555-68.
- Ruiz F, Vallet T, Pense-Lheritier AM, Aoussat A. Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population. *J Pharm Pharmacol*. 2016;25(10):12547.
- Ruiz MA, Pardo A, Rejas J, Soto J, Villasante F, Aranguren JL. Development and validation of the "Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire" (SATMED-Q). *Value Health*. 2008;11(5):913-26.
- Ruscini JM, Semla TP. Assessment of medication management skills in older outpatients. *Annals of Pharmacotherapy*. 1996;30(10):1083-8.
- Russell JA, Mehrabian A. Evidence for a three-factor theory of emotions. *Journal of research in Personality*. 1977;11(3):273-94.
- Sáez-Llorens X, Yogev R, Arguedas A, Rodriguez A, Spigarelli M, Castrejón TDL, et al. Pharmacokinetics and safety of famciclovir in children with herpes simplex or varicella-zoster virus infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(5):1912-20.
- Salunke S, Tuleu C. Formulating better medicines for children - Still too far to walk. *Int J Pharm* 2016;511(2):1124-6. Epub 2016 Jun 25.
- Salunke S, Tuleu C. Formulating better medicines for children - Collaborate to innovate. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017.
- Saporta G. *Probabilités, analyse des données et statistique*: Editions Technip; 2006.
- Scherer KR. On the nature and function of emotion: A component process approach. *Approaches to emotion*. 1984;2293:317.
- Schiele JT, Penner H, Schneider H, Quinzler R, Reich G, Wezler N, et al. Swallowing tablets and capsules increases the risk of penetration and aspiration in patients with stroke-induced dysphagia. *Dysphagia*. 2015;30(5):571-82.
- Shah T, Tse A, Gill H, Wong I, Sutcliffe A, Gringras P, et al. Administration of melatonin mixed with soft food and liquids for children with neurodevelopmental difficulties. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008;50(11):845-9.

- Shalvi D. A data clustering and visualization methodology for epidemiological pathology discoveries. *Medical Data Mining and Knowledge Discovery*. 2001;120-51.
- Shearer C. The CRISP-DM model: the new blueprint for data mining. *Journal of data warehousing*. 2000;5(4):13-22.
- Shikiar R, Rentz AM. Satisfaction with medication: an overview of conceptual, methodologic, and regulatory issues. *Value Health*. 2004;7(2):204-15.
- Siddiqui MN, Garg G, Sharma PK. A short review on "A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents". *Advances in Biological Research*. 2011;5(6):291-303.
- Simojoki K, Lillsunde P, Lintzeris N, Alho H. Bioavailability of buprenorphine from crushed and whole buprenorphine (subutex) tablets. *European addiction research*. 2010;16(2):85-90.
- Simon A. *The Science of the Artificial/Herbert*. Cambridge (Mass.); 1969.
- Sjövall J, Fogh A, Huitfeldt B, Karlsson G, Nylen O. Methods for evaluating the taste of paediatric formulations in children: a comparison between the facial hedonic method and the patients' own spontaneous verbal judgement. *European journal of pediatrics*. 1984;141(4):243-7.
- Skwierczynski C, Conroy S. How long does it take to administer oral medicines to children? *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*. 2008;8(4):145-9.
- Soto J, Sheng Y, Standing JF, Orlu Gul M, Tuleu C. Development of a model for robust and exploratory analysis of the rodent brief-access taste aversion data. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;91:47-51.
- Spomer N, Klingmann V, Stoltenberg I, Lerch C, Meissner T, Breitzkreutz J. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):283-6.
- Squires LA, Lombardi DL, Sjostedt P, Thompson CA. A Systematic Literature Review on the Assessment of Palatability and Swallowability in the Development of Oral Dosage Forms for Pediatric Patients. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*. 2013;47(5):533-41.
- Stafford L, Hope ME, Janney EP, Ailakis JG. Comparison of paediatric steroid mixtures. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 1998;28(4):246-9.
- Standing JF, Khaki ZF, Wong IC. Poor formulation information in published pediatric drug trials. *Pediatrics*. 2005;116(4):e559-e62.
- Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations--getting to the heart of the problem. *Int J Pharm*. 2005;300(1-2):56-66.
- Steele CM, Greenwood C, Ens I, Robertson C, Seidman-Carlson R. Mealtime difficulties in a home for the aged: not just dysphagia. *Dysphagia*. 1997;12(1):43-50.
- Steffensen G, Pachai A, Pedersen S. Peroral drug administration to children--are there any problems? *Ugeskrift for laeger*. 1998;160(15):2249-52.
- Stegemann S, Gosch M, Breitzkreutz J. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;430(1):197-206.
- Stegemann S, Ternik RL, Onder G, Khan MA, van Riet-Nales DA. Defining patient centric pharmaceutical drug product design. *The AAPS journal*. 2016;18(5):1047-55.
- Steiner JE. Human facial expressions in response to taste and smell stimulation. *Advances in child development and behavior*. 1979;13:257-95.

- Stoltenberg I, Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs)—a novel solid oral dosage form for paediatric use. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2011;78(3):462-9.
- Stone H, Sidel J, Oliver S, Woolsey A, Singleton RC. Sensory evaluation by quantitative descriptive analysis. *Descriptive Sensory Analysis in Practice*. 2008:23-34.
- Strachan I, Greener M. Medication-related swallowing difficulties may be more common than we realise. *Pharm Pract*. 2005;15(10):411-4.
- Suh NP. *Axiomatic design: Advances and applications (the oxford series on advanced manufacturing)*. 2001.
- Teigen A, Wang S, Truong BT, Bjerknes K. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017;69(4):432-8.
- Thompson C, Lombardi D, Sjostedt P, Squires L. *Best Practice Recommendations Regarding the Assessment of Palatability and Swallowability in the Development of Oral Dosage Forms for Pediatric Patients*. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2015.
- Thompson CA, Lombardi DP, Sjostedt P, Squires LA. Industry survey on current practices in the assessment of palatability and swallowability in the development of pediatric oral dosage forms. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2013;47((5)):542-9.
- Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics*. 2009;123(2):2008-59.
- Tiger L. *The pursuit of pleasure*. Boston : Little, Brown and Company. 1992.
- Tomiyama T, Gu P, Jin Y, Lutters D, Kind C, Kimura F. Design methodologies: Industrial and educational applications. *CIRP Annals-Manufacturing Technology*. 2009;58(2):543-65.
- Topinková E, Baeyens JP, Michel J-P, Lang P-O. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs & aging*. 2012;29(6):477-94.
- Tufféry S. *Data mining et statistique décisionnelle: l'intelligence des données*: Editions Technip; 2010.
- Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara IMTI. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatrica*. 1999;88(9):965-8.
- Uhari M, Eskelinen L, Jokisalo J. Acceptance of antibiotic mixtures by infants and children. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;30(4):503-4.
- United Nations. *World population ageing 2015*. Department of Economic and Social Affairs Population Division. 2015.
- Vallet T, Lavarde M, Aubert A, Pense-Lheritier A. Evaluation sensorielle et émotionnelle, un levier d'innovation pour le médicament. CONFERE; Biarritz, FRANCE2013.
- Vallet T, Ruiz F, Pense-Lheritier AM, Aoussat A. Conception d'un outil d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments. CONFERE; Lisbon, Portugal2015.
- Vallet T, Ruiz F, Pense-Lheritier AM, Aoussat A. Poster - Explorations of factors affecting medicine acceptability using standardized evaluations. 8th Conference of European Paediatric Formulation Initiative; Lisbon, Portugal.2016.
- Vallet T, Ruiz F, Tadmouri A, Blomkvist J, Pense-Lheritier AM, Aoussat A. Abstract ID 47 - Preliminary development of a tool assessing the acceptability of medicines for paediatric use. *Int J Pharm*. 2016;511(2):1146-7.

- Vallet T, Belissa E, Boudy V, Ruiz F, Rencontres Galénique et Gériatrie (R2G). Standardisation de l'évaluation de l'acceptabilité des médicaments chez les patients de 65 ans et plus suivis à l'hôpital ou en EHPAD. 37ème Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie; Paris, France.2017.
- Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, Staelens S, Verkade HJ, Bodewes FA, et al. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53(1):61-4.
- Van Riet-Nales DA, de Jager KE, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in The Netherlands. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):465-73.
- Van Riet-Nales DA, de Neef BJ, Schobben AF, Ferreira JA, Egberts TC, Rademaker CM. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child*. 2013;98(9):725-31.
- van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, et al. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;466(1):44-51.
- Van Riet-Nales DA, Ferreira JA, Schobben AF, de Neef BJ, Egberts TC, Rademaker CM. Methods of administering oral formulations and child acceptability. *Int J Pharm*. 2015;491(1-2):261-7.
- van Vliet T, van Aken GA, de Jongh HH, Hamer RJ. Colloidal aspects of texture perception. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2009;150(1):27-40.
- Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical care*. 1999;37(2):126-39.
- Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Medical care*. 2001;39(8):800-12.
- Varni JW, Seid M, Knight T, Uzark K, Szer IS. The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *Journal of behavioral medicine*. 2002;25(2):175-93.
- Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL™* 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory Pediatrics*. 2003;3(6):329-41.
- Venables R. Determining the prevalence and nature of oral formulation-related barriers to medicines administration in paediatric patients suffering from chronic conditions: University of Birmingham; 2014.
- Venables R, Stirling H, Marriott J. Oral formulation-related barriers to medicines administration in children with chronic conditions: views of parents and young people. *Archives of disease in childhood*. 2014;99(Suppl 1):A169-A70.
- Venables R, Batchelor H, Stirling H, Marriott J. Barriers to administering non-oral formulations in a paediatric population: A semi-structured interview study. *Int J Pharm*. 2015;497(1-2):12-7.
- Verrotti A, Nanni G, Agostinelli S, Alleva E, Aloisi P, Franzoni E, et al. Effects of the abrupt switch from solution to modified-release granule formulation of valproate. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012;125(3).
- Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *Journal of advanced nursing*. 2011;67(1):26-32.

- Weiland R, Ellgring H, Macht M. Gustofacial and olfactofacial responses in human adults. *Chemical senses*. 2010;35(9):841-53.
- Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, Toll D. How do you improve compliance? *Pediatrics*. 2005;115(6):e718-24.
- Woertz K, Tissen C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011;417(1):256-71.
- Wollner A, Lecuyer A, De La Rocque F, Sedletzki G, Derkx V, Boucherat M, et al. [Acceptability, compliance and schedule of administration of oral antibiotics in outpatient children]. *Arch Pediatr*. 2011;18(5):611-6.
- World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies - Evidence for action. WHO Library. 2003.
- World Health Organization (WHO). World report on ageing and health: World Health Organization; 2015.
- Young L, Lawes F, Tordoff J, Norris P, Reith D. Access to prescribing information for paediatric medicines in the USA: post-modernization. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(3):341-6.
- Zheng JY, Keeney MP. Taste masking analysis in pharmaceutical formulation development using an electronic tongue. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006;310(1):118-24.
- Zhu L, Seburg RA, Tsai E, Puech S, Mifsud J-C. Flavor analysis in a pharmaceutical oral solution formulation using an electronic-nose. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2004;34(3):453-61.

Table des figures

<i>Figure 1 - Structure schématique du document</i>	7
<i>Figure 2 - Représentation graphique des activités de recherche du LCPI</i>	13
<i>Figure 3 - La roue de l'innovation du laboratoire EBInnov®</i>	15
<i>Figure 4 - Salle évaluation sensorielle du laboratoire EBInnov®</i>	16
<i>Figure 5 - Les étapes du processus de conception [Aoussat, 1990]</i>	31
<i>Figure 6 - Design space relatif à deux CQAs d'un comprimé : [International Council for Harmonisation, 2009]</i>	34
<i>Figure 7 - Déroulement d'une épreuve hédonique chez l'enfant [Bianchetti, 2009]</i>	42
<i>Figure 8 - Exemples d'expressions faciales, selon le système FACS, durant les deux premières minutes d'alimentation : abaissement et rapprochement des sourcils (A), remontée de la partie interne des sourcils (B), rapprochement des sourcils (C), plissement de la peau du nez vers le haut (D), remontée de la partie supérieure de la lèvre (E), et Ouverture de la mâchoire (F) [Forestell, et al., 2007]</i>	47
<i>Figure 9 - Exemple de DCE [Mohamed, et al., 2012]</i>	48
<i>Figure 10 - Structure d'un PRO</i>	50
<i>Figure 11 - Processus d'élaboration et de validation d'un PRO</i>	51
<i>Figure 12 - Méthodologie pour développer un référentiel permettant d'évaluer un concept multidimensionnel et de définir les caractéristiques "produit" offrant, au regard des caractéristiques "utilisateur", le meilleur profil vis-à-vis du concept d'intérêt.</i>	72
<i>Figure 13 - Positionnement relatif des hypothèses et des expérimentations</i>	73
<i>Figure 14 - Observations (Page 1)</i>	79
<i>Figure 15 - Observations (Page 2)</i>	79
<i>Figure 16 - Ressenti utilisateurs</i>	80
<i>Figure 17 - La prise de médicament évaluée</i>	81
<i>Figure 18 - Le patient</i>	82
<i>Figure 19 - Le médicament (1)</i>	84
<i>Figure 20 - Le médicament (2)</i>	84
<i>Figure 21 - Le médicament (3)</i>	85
<i>Figure 22 - Autres traitements et maladies</i>	85
<i>Figure 23 - Coupon de participation format A5 (recto et verso)</i>	88

<i>Figure 24 - Centre de recrutement de l'étude pilote</i>	89
<i>Figure 25 - Page d'accueil du questionnaire en ligne</i>	92
<i>Figure 26 - Mesures observées</i>	99
<i>Figure 27 - Nombre de combinaisons de modalités utilisées en fonction de la taille du jeu de données</i>	100
<i>Figure 28 - Cartographie de l'acceptabilité (deux dimensions)</i>	107
<i>Figure 29 - Cartographie de l'acceptabilité (trois dimensions)</i>	108
<i>Figure 30 - Positionnement des modalités de la variable "Result of the intake"</i>	109
<i>Figure 31 - Positionnement de la combinaison de modalités idéale et de la combinaison des pires modalités</i>	112
<i>Figure 32 - Fréquences d'utilisation des différentes combinaisons de modalités utilisées</i>	112
<i>Figure 33 - Dendrogramme issu de la classification ascendante hiérarchique</i>	113
<i>Figure 34 - Cartographie et classification en deux classes</i>	114
<i>Figure 35 - Description des deux profils d'acceptabilité</i>	116
<i>Figure 36 - Cartographie et classification en quatre classes</i>	118
<i>Figure 37 - Description des quatre profils d'acceptabilité</i>	120
<i>Figure 38 - Score d'acceptabilité du médicament 'A' (deux profils d'acceptabilité)</i>	123
<i>Figure 39 - Score d'acceptabilité du médicament 'A' (deux profils d'acceptabilité / cartographie 3D)</i>	123
<i>Figure 40 - Score d'acceptabilité du médicament 'A' (quatre profils d'acceptabilité)</i>	124
<i>Figure 41 - Score d'acceptabilité des médicaments 'Q' et 'P' (deux profils d'acceptabilité)</i>	125
<i>Figure 42 - Score d'acceptabilité des médicaments 'Q' et 'P' (quatre profils d'acceptabilité)</i>	126
<i>Figure 43 - Mesures observées relatives au médicament 'Q'</i>	127
<i>Figure 44 - Mesures observées relatives au médicament 'P'</i>	127
<i>Figure 45 - Groupe de discussion enfants (classe de "petits")</i>	134
<i>Figure 46 - Groupe de discussion enfants (classe de "moyens-grands")</i>	134
<i>Figure 47 - Groupe de discussion adultes</i>	135
<i>Figure 48 - Nuage de mot associé à la facilité de prise</i>	137
<i>Figure 49 - Nuage de mot associé à la difficulté de prise</i>	137
<i>Figure 50 - Référentiel vs étude qualitative : formulations</i>	139
<i>Figure 51 - Référentiel vs étude qualitative : spécialités pharmaceutiques</i>	140

<i>Figure 52 - Distribution permutacionnelle du pourcentage d'inertie cumulé des trois dimensions de la cartographie</i>	<i>149</i>
<i>Figure 53 - Acceptabilité des formes galéniques chez les patients de moins de six ans</i>	<i>160</i>
<i>Figure 54 - Acceptabilité des formes galéniques chez les patients de six ans et plus</i>	<i>161</i>
<i>Figure 55 - Score d'acceptabilité du médicament 'Q2' chez les enfants de moins de trois ans</i>	<i>161</i>
<i>Figure 56 - Méthodes pouvant être utilisées pour permettre la prise du médicament en gériatrie</i>	<i>169</i>
<i>Figure 57 - Le patient.....</i>	<i>170</i>
<i>Figure 58 - Autres maladies et handicaps</i>	<i>172</i>
<i>Figure 59 - Autonomie du patient</i>	<i>172</i>
<i>Figure 60 - Fragilité du patient.....</i>	<i>173</i>
<i>Figure 61 - Mesures observées.....</i>	<i>181</i>
<i>Figure 62 - Nombre de combinaisons de modalités utilisées en fonction de la taille du jeu de données</i>	<i>182</i>
<i>Figure 63 - Cartographie de l'acceptabilité (deux dimensions).....</i>	<i>185</i>
<i>Figure 64 - Positionnement des modalités de la variable "Result of the intake"</i>	<i>186</i>
<i>Figure 65 - Positionnement de la combinaison de modalités idéale et de la combinaison des pires modalités.....</i>	<i>189</i>
<i>Figure 66 - Fréquences d'utilisation des différentes combinaisons de modalités utilisées....</i>	<i>189</i>
<i>Figure 67 - Dendrogramme issu de la classification ascendante hiérarchique.....</i>	<i>190</i>
<i>Figure 68 - Cartographie et classification en deux classes.....</i>	<i>191</i>
<i>Figure 69 - Description des deux profils d'acceptabilité.....</i>	<i>192</i>
<i>Figure 70 - Cartographie et classification en quatre classes.....</i>	<i>194</i>
<i>Figure 71 - Description des quatre profils d'acceptabilité.....</i>	<i>196</i>
<i>Figure 72 - Score d'acceptabilité du médicament 'B' (deux profils d'acceptabilité)</i>	<i>199</i>
<i>Figure 73 - Score d'acceptabilité du médicament 'B' (quatre profils d'acceptabilité)</i>	<i>199</i>
<i>Figure 74 - Score d'acceptabilité des médicaments 'R' et 'S' (deux profils d'acceptabilité) ..</i>	<i>201</i>
<i>Figure 75 - Score d'acceptabilité des médicaments 'R' et 'S' (quatre profils d'acceptabilité).....</i>	<i>201</i>
<i>Figure 76 - Mesures observées relatives au médicament 'R'</i>	<i>203</i>
<i>Figure 77 - Mesures observées relatives au médicament 'S'</i>	<i>203</i>
<i>Figure 78 - Acceptabilité des formulations orales solides (comprimés et gélules) en fonction des troubles de la déglutition en gériatrie</i>	<i>208</i>

<i>Figure 79 - Acceptabilité des comprimés en fonction des troubles de la déglutition en gériatrie</i>	<i>208</i>
<i>Figure 80 - Acceptabilité des gélules en fonction des troubles de la déglutition en gériatrie</i>	<i>209</i>
<i>Figure 81 - Acceptabilité de la poudre à reconstituer en fonction des troubles de la déglutition en gériatrie.....</i>	<i>209</i>
<i>Figure 82 - Acceptabilité des comprimés en fonction de leur taille et des troubles de la déglutition en gériatrie.....</i>	<i>210</i>
<i>Figure 83 - Acceptabilité des comprimés orodispersibles en fonction des troubles de la déglutition en gériatrie.....</i>	<i>210</i>
<i>Figure 84 - Méthodologie pour développer un référentiel permettant d'évaluer un concept multidimensionnel et de définir les caractéristiques "produit" offrant, au regard des caractéristiques "utilisateur", le meilleur profil vis-à-vis du concept d'intérêt.</i>	<i>220</i>

Table des tableaux

Tableau 1 - Caractéristiques des patients de la première expérimentation	94
Tableau 2 - Caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de la première expérimentation	96
Tableau 3 - Table des valeurs propres	106
Tableau 4 - Coordonnées des modalités sur la cartographie	109
Tableau 5 - Contributions des modalités à la construction des axes	111
Tableau 6 - Répartitions des modalités au sein des deux classes	117
Tableau 7 - Répartitions des modalités au sein des quatre classes	121
Tableau 8 - Agencement des données issues des doubles évaluations pour les variables à k modalités	142
Tableau 9 - Doubles évaluations "Result of the intake"	145
Tableau 10 - Doubles évaluations "Patient's reaction"	145
Tableau 11 - Doubles évaluations "Manipulation - administration time"	145
Tableau 12 - Doubles évaluations "Divided dose"	145
Tableau 13 - Doubles évaluations "Food/drink"	145
Tableau 14 - Doubles évaluations "Reward"	145
Tableau 15 - Doubles évaluations "Restraint "	145
Tableau 16 - Fiabilité inter-observateurs	147
Tableau 17 - Table de contingence de deux partitions pour le calcul de l'indice de Rand.....	152
Tableau 18 - Stabilité des deux classes en fonction de la taille de l'échantillon	157
Tableau 19 - Stabilité des quatre classes en fonction de la taille de l'échantillon	157
Tableau 20 - Caractéristiques des patients de la seconde expérimentation.....	177
Tableau 21 - Caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de la seconde expérimentation	179
Tableau 22 - Table des valeurs propres.....	184
Tableau 23 - Coordonnées des modalités sur la cartographie	186
Tableau 24 - Contributions des modalités à la construction des axes	188
Tableau 25 - Répartitions des modalités au sein des deux classes	193
Tableau 26 - Répartitions des modalités au sein des quatre classes	197

Lexique

Variables (*variables*) et modalités (*categories*)

- *Result of the intake* : résultat de la prise de médicament.
 - *Fully taken* : toute la dose prescrite a été prise
 - *Partly taken* : une partie de la dose prescrite a été prise
 - *Not taken* : la dose prescrite n'a pas été prise
- *Patient's reaction* : la réaction du patient lors de la prise de médicament.
 - *Positive reaction* : réaction positive
 - *Neutral reaction* : réaction neutre
 - *Negative reaction* : réaction négative
- *Manipulation-administration time* : le temps de préparation et d'administration du médicament.
 - *Short time* : temps court
 - *Medium time* : temps moyen
 - *Long time* : temps long
- *Divided dose* : la dose prescrite de médicament a dû être prise en plusieurs parties (plus d'une cuillère/plus d'un morceau avalé successivement...).
- *Reward* : le patient a dû se voir promettre une récompense.
- *Restraint* : le patient a dû être obligé voir forcé.
- *Food/drink* : le patient a dû prendre une boisson ou un aliment pour masquer le goût, avaler plus facilement, ou alors la dose prescrite de médicament a dû être mélangée dans une boisson ou un aliment.
- *Alteration* : altération de l'utilisation normale du médicament. La dose prescrite de médicament a dû être modifiée avant administration (ex : dose prescrite de comprimé fractionnée ou réduite en poudre, gélule ouverte), administrée par une autre voie que celle prévue par la notice (ex: administration orale d'une solution injectable) ou administrée en utilisant un dispositif non fourni avec le médicament (ex : seringue d'administration orale d'un autre médicament).

Communications scientifiques

Publications internationales

Ruiz et al. 2017. J Pharm Pharmacol.

Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population

Fabrice Ruiz^a, Thibault Vallet^{a,b}, Anne-Marie Pensé-Lhéritier^c and Ameziane Aoussat^b

^aClinSearch -110, Malakoff, France, ^bLaboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPI) – Arts et Métiers ParisTech – 151, Boulevard de l'Hôpital, Paris, France and ^cEcole de Biologie Industrielle (EBI) – 13, Cergy, France

Keywords

acceptability; child; drug formulations; evaluation

Correspondence

Fabrice Ruiz - ClinSearch - 110, Avenue Pierre Brossolette, 92240 Malakoff, France. E-mail: fabrice.ruiz@clinsearch.net

Received January 11, 2016

Accepted February 29, 2016

doi: 10.1111/jpp.12547

Abstract

Objectives The purpose of this article was to present an original standardized tool assessing the medicine's acceptability whichever their characteristics and the patient features.

Methods An acceptability map was built with objective measures from medicine use assessments collected in real-life conditions. Multiple correspondence analysis (MCA) was used for the mapping process. Hierarchical classification on the principal components (HCPC) of the MCA was performed for the clustering process corresponding to distinct acceptability profiles.

Key findings The results presented here focus on 234 evaluations issued from the paediatric population and gathered in four clusters: 'well-accepted' (50%), 'accepted' (19%), 'poorly accepted' (25%) and 'not accepted' medicines (6%). The first one was characterized by a dose fully taken, in a short time, with a patient's positive reaction; the second by a longer administration time, a neutral reaction and the use of methods to achieve administration (reward, divided dose). Differentiation between the two last clusters was, respectively, originated by a required dose partially taken or not taken.

Conclusions The acceptability profile of each medicine can be evaluated with the map position of the related patient's assessments barycentre. This tool should satisfy expectations in terms of methods for appropriate acceptability evaluation and standardized comparison among medicines.

Introduction

Guidance issued by the European Medicines Agency (EMA)^[1] defines patient acceptability as 'the overall ability and willingness of the patient to use and its caregiver to administer the medicine as intended'. Acceptability is also considered to be 'driven by the characteristics of the user (age, ability, disease type and state) and by the characteristics of a medicinal product'.^[2] Palatability, swallowability, appearance, complexity of modification before administration, required dose, container or administration device use and mode of administration are proposed as characteristics of the medicinal product.

Consideration of patient acceptability is necessary to optimize patient adherence in order to reach the efficacy and safety of medicines. It becomes of utmost importance in populations such as paediatric or geriatric which require particular attention to prevent unlicensed used or non-compliance. Effectively, unauthorized tablet crushing or

capsule opening for child and elderly patients is frequently reported in literature whereas it may cause dosing inaccuracies and impair bioavailability.^[3,4] Unaccepted medication rejected by the children is also an important problem for caregivers that cannot achieve the prescribed treatment; however, this reflex is the reflection of the child's basic biology.^[5]

Furthermore, the main elements impacting on acceptability which have to be considered in acceptability testing may differ depending on medicines and patient: taste is a crucial criteria for acceptability of oral medicines but not of ear or ocular preparations. This parameter is also more important for the paediatric population than for elderly because taste sensitivity is decreased in this population.^[6]

In this context, however EMA identified that 'knowledge on acceptability testing is still fragmented' and 'an internationally harmonized method has not yet been developed', the institution specified its expectations in the guideline on

pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 'Acceptability should be an integral part of the pharmaceutical and clinical development' and 'should be preferably studied in children themselves'.

Consequently, we developed an original tool designed to meet these expectations: a model based on mapping and clustering processes providing relevant standardized acceptability assessments whichever the medicines' and the patients' characteristics. To illustrate the utilization of this new tool, we focused on the paediatric population results, which represents a challenge of assessment harmonization, considering the difficulties to report assessment during the first years,^[7] the variation of the caregiver involvement and the capacity of patients to accept and use medicines.^[8]

Materials and Methods

Data on medicines use

Objective measures were used to collect real-life data on medicines use. These measures focused on the following observable content: the time needed to prepare and administer medicine,^[9,10] the volume of the required dose taken by the patient,^[11–13] the patient's reaction during administration^[12,14] and the use of methods to achieve administration (dividing the required dose, crushing the medicine, using food or drink, promising a reward or using restraint).^[10,15] These observational measures considered indirectly the critical aspects of products affecting acceptability and thus reflected appreciation and usability of medicines by both patients and potential caregivers.

These generic measures provided standardized data regardless of the medicines' and patients' characteristics. The latter made directly by patients themselves based on their perception may require distinct measures to obtain relevant data. Specific subjective measures ensured the relevance of considered aspects in acceptability testing depending on the type of products studied, or guarantee people's understandability according to their features such as age. Some people are not able to report themselves reliable and valid information on their feeling especially children under 6.^[16] In such a case, observational measures can be used rather than proxy measures which require interpretation about the subjective experience of patients.^[17]

Data collection

Pharmacists into community dispensaries throughout France were randomly selected in a sample of a national database and recruited on a voluntary basis, and some physicians and pharmacists selected from Paris area also participated in the pilot study. They were invited to propose the study to all the parents of the children under

15 receiving any treatment. Parents were invited to fill a Web questionnaire focusing on the first medicine's administration following study inclusion. The informed consent form delivered to participants contained the arrangements for participation specifically a unique login code and the observational measures that need to be performed by an observer during the medicine use.

Participants were invited to provide information: (1) medicine features (the medicine's name (brand name + strength + dosage form) and the required dose); (2) patient features (age, gender and knowledge of the medicine); (3) observational measures (the result of the administration, the child reaction on a 3-point hedonic scale and the time between the opening of the secondary container and the end of the administration with an accuracy of 10 s); (4) objective information on medicine use (the methods used to achieve administration (divide the dose; use food or drink to mask the taste or ease swallowing; use a reward; use restraint) and the person (s) in charge of manipulation and administration); (5) subjective information on medicine use (perception of the child/parent on the easiness of the medicine preparation and the easiness of the medicine intake on a 4-point Likert's scale then additional remarks on medicine acceptability).

The medicine's names collection was based on the French public database.^[18] The medicine's characteristics were collected in their summary of product characteristics (SmPC).

This study was strictly observational. As such, it did not influence patient treatment and usual child medical care and it did not impact on the physical or psychological integrity. Furthermore, data were provided directly by the participants on a voluntary basis and data collection has been performed in a complete anonymous way. Consequently, according to French regulations, ethical committee and data protection authority approval were not deemed mandatory.

Statistical analysis and Acceptability map design

Acceptability map

Multiple correspondence analysis (MCA) was used for the mapping process. Each evaluation (1 medicine taken by 1 child) was defined by one of the response options (categories) to each observational measure and method used to achieve administration (variables). The dimensions of the MCA explaining the greater amount of variance of the data set are selected to design the acceptability map.

The categories and the evaluations were positioned together on the acceptability map. The Figure 1 illustrates

how the categories of a variable were positioned around the zero of the map, which is the barycentre of all categories. The more the category was answered, the closest from the zero of the map it was. Interpretation was based on proximities between elements on the acceptability map. The proximity between categories revealed that they were often selected together during the evaluations.

The Figure 2 illustrates (in 2 dimensions) how the evaluations were positioned at the barycentre of their categories (in 3 dimensions). For example, the evaluation 156 was positioned at the barycentre of 'dose not taken', 'use restraint', 'negative reaction', 'long time', 'no food/drink', 'use divided dose' and 'no reward'. Evaluations were characterized by the closest categories on the acceptability map. Evaluations were close on the map if the results of their evaluation were similar.

F-tests and then *t*-tests were performed to highlight the variables; then, the categories significantly linked to each dimension.

Acceptability profiles

The hierarchical classification on the principal components (HCPC) of the MCA was used for the clustering process.^[19] Based on the positions of the evaluations on the acceptability map, this analysis gathered them into clusters. The clusters defined distinct acceptability profiles. Each cluster was characterized by a specific pattern of objective measures. The categories over-repre-

sented in the clusters had a *V*-test value greater than 1.96 (*P*-value < 0.05). The higher the value, the more strongly the category was over-represented in the cluster.

Acceptability of a medicine

The position of a selected medicine on the acceptability map was defined by the barycentre of the evaluations corresponding to the selected medicine. This barycentre was associated to an acceptability profile. Based on sample data, the confidence ellipse, drawn around the barycentre, held the true medicine's position in the population with a probability of 90%. Position on the acceptability map of two medicines was significantly different if their ellipses do not overlap.

The Figure 3 illustrates the place of a selected medicine (labelled A) on the acceptability map. The individual evaluations corresponding to this medicine were located into the four clusters in various proportions. Then, the barycentre coordinates were calculated and plotted on the acceptability map with its confidence area. The acceptability profile of the medicine A was defined with the cluster 1.

Model validity

To assess the model validity, we studied the link between the acceptability assessments provided by our model (based

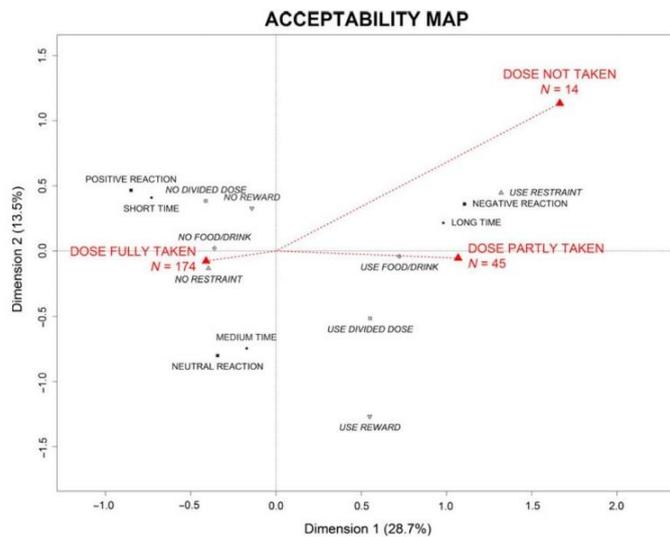


Figure 1 Positioning the categories of a variable on the acceptability map.

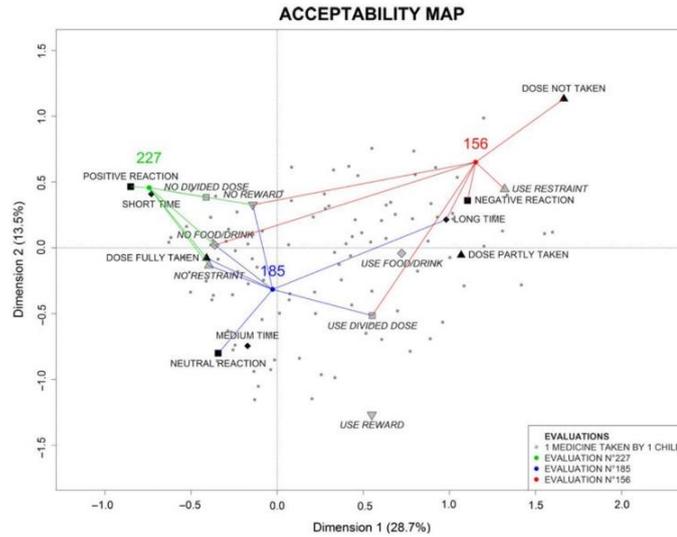


Figure 2 Positioning of medicine's assessments on the acceptability map.

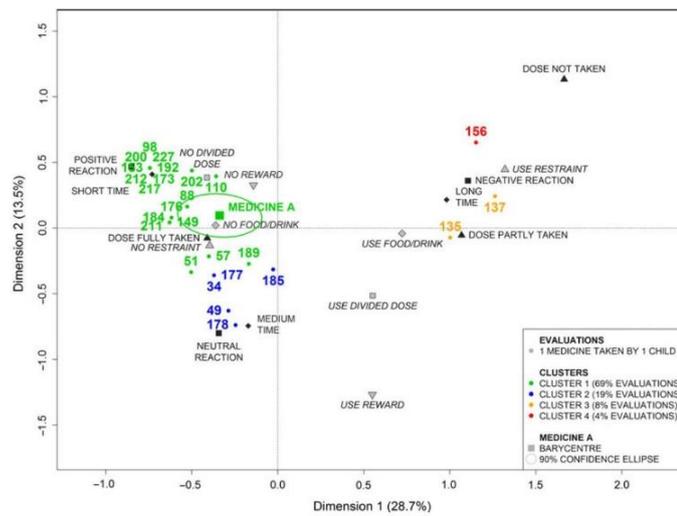


Figure 3 Positioning of a medicine on the acceptability map.

on objective data) and the subjective perception of medicine's users. Chi-square tests were used to assess a potential relationship between the acceptability profile of a medicine (cluster) and the users' perception regarding the easiness of the medicine preparation and the easiness of the medicine intake.

Softwares

R and SAS were used. The R packages FactoMineR^[20] and MissMDA^[21] were used to perform MCA and HCPC and to handle missing data. Data analyses in R and results were checked with SAS 9.4 for patients with complete data.

Results

Sample of patients

Between 7 May 2015 and 22 December 2015, there were 234 children under 15 included in the study. Table 1 presents the demographic characteristics of the patients.

Sample of medicines

A medicine is defined by a specific combination of brand name, strength and dosage form. There were 109 distinct medicines assessed in the study. Table 2 presents the characteristics of the medicines. Among these medicines, 45% were assessed more than once.

Objective measures

Figure 4 presents the observational measures for the 234 evaluations. During the first medicine administration, the required dose was fully taken for three-fourths of the children (Figure 4a) with an equitable distribution of the patient's reaction (Figure 4b).

The minimum time needed for manipulation and administration of medicine was 10 seconds (the scale's lower limit), and the maximum was more than 10 min (the scale's upper limit) (Figure 4c). The median time was 1 min and 40 s. The first and the third quartiles were, respectively, 1 min and 3 min and 30 s. These data were transformed into a categorical variable with three categories corresponding to thirds: 'short time', 'medium time' and 'long time'. The median time for the 'short time' category was 40 s, and the maximum was 1 min. The median time for the 'medium time' category was 2 min, and the maximum was 2 min and 30 s. The last category included manipulation and administration time upper than 2 min and 30 s with a median of 5 min.

Regarding the methods used to achieve administration, for 43% of the children the required dose was divided so not taken as a whole, for 33% of the children food or drink

Table 2 Characteristics of the assessed medicines

Medicines (n = 109)			
Characteristics		n	(%)
Routes of administration	Oral	93	(85)
	Other (n ≤ 5): ocular, rectal, pulmonary, nasal, sublingual, ear preparation		
Dosage forms	Powder for oral suspension	30	(28)
	Syrup	11	(10)
	Oral solution	10	(9)
	Oral suspension	9	(8)
	Granules for oral suspension	6	(6)
	Other (n ≤ 5): orally disintegrating tablet, drops for oral solution, powder for oral solution, ocular solution, tablet, suspension for inhalation, coated tablet, suppository, solution for spray, dispersible tablet, ocular ointment...		
	Anatomic therapeutic subgroups (ATC2)	Antibacterials for systemic use (J01)	39
Corticosteroids for systemic use (H02)		9	(8)
Analgesics (N02)		9	(8)
Cough and cold preparations (R05)		8	(7)
Antihistamines for systemic use (R06)		7	(6)
Other (n ≤ 5): Ophthalmologicals (S01), Drugs for obstructive airway diseases (R03), Nasal preparations (R01), Vitamins (A11), Antidiarrheals			
intestinal anti-inflammatory (A07), Drugs for functional gastrointestinal disorders (A03)...			

were used, either mixed with drug or taken just before or after administration to mask the taste or ease swallowing, for 21% of the children a reward was promised and for 23% restraint was used (Figure 4d).

Acceptability map

The MCA explained the total variance of the data set with 10 dimensions. The first 3 dimensions explained a greater amount of variance than the average amount per dimension of 10%. The first dimension accounted for 28.7% of the explained variance, the second for 13.5% and the third for 10.8%.

Table 3 highlights the significant link between the categories and the dimensions.

Figure 5 presents the first two dimensions of the map. These dimensions are the most important as they summarized 42.2% of the total inertia.

Table 1 Demographic characteristics of the patients

Population (n = 231)			
Characteristics		n	(%)
Gender	Girl	125	(54)
	Boy	108	(46)
Age (year)	[0; 2]	101	(43)
	[3; 5]	74	(32)
	[6; 8]	35	(15)
	[9; 11]	16	(7)
	[12; 14]	8	(3)

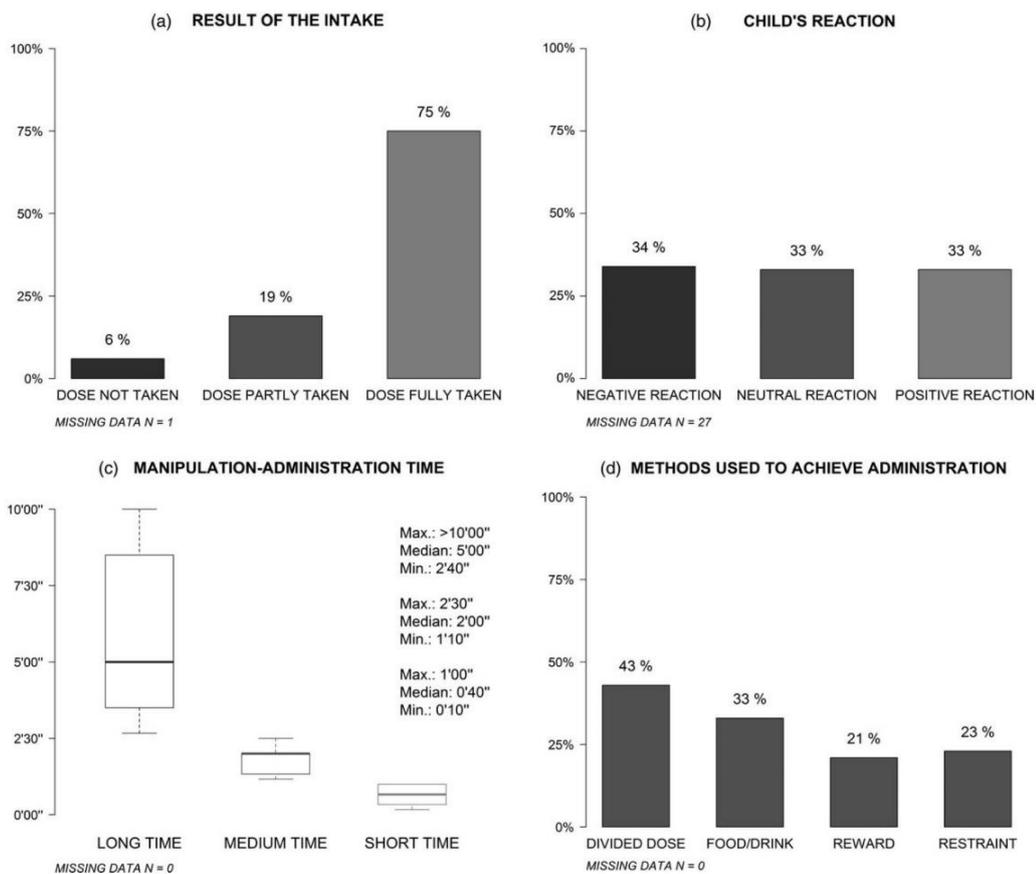


Figure 4 Observational measures.

The first dimension opposes the categories positively connoted on the left side of Figure 5: dose fully taken, short time, positive reaction, neutral reaction, no restraint, no food/drink, no divided dose and no reward; to the categories negatively connoted on the right side: dose not taken, dose partly taken, long time, negative reaction, use of restraint, use of food/drink, divided dose, use reward.

The second dimension opposes on the left side of Figure 5 the categories on the top: positive reaction, short time, no reward and no divided dose; to the categories on the bottom: neutral reaction, medium time and no restraint. This dimension opposes on the right side the categories on the top: dose not taken, long time, negative reaction and use restraint; to the categories on the bottom: use divided dose and use reward.

Medicines with negative coordinates on the first dimension of the acceptability map are defined by categories positively connoted thus tend to be accepted. Medicines, which are the furthest away from the origin, are the most accepted. Those with positive coordinates on the second dimension are better accepted than those with negative coordinates. Medicines with positive coordinates on the first dimension are characterized by categories negatively connoted and thus tend to be poorly accepted. Those with positive coordinates on the second dimension tend to be less accepted than those with negative coordinates.

Figure 6 presents the third dimension with two rotations (45°) about the second dimension of the acceptability map. The third dimension mainly parts the medicines defined by the categories negatively connoted on the right

Table 3 Dimensions description by categories

Variables	Categories	Dimension 1	Dimension 2	Dimension 3
Result of the intake	Dose not taken	684.10 ⁻¹²	487.10 ⁻⁰⁶	118.10 ⁻³²
	Dose partly taken	111.10 ⁻¹⁷	–	124.10 ⁻²⁶
	Dose fully taken	207.10 ⁻³⁵	445.10 ⁻⁰²	466.10 ⁻⁰³
Child's reaction	Negative reaction	164.10 ⁻⁴²	574.10 ⁻⁰⁶	–
	Neutral reaction	108.10 ⁻⁰⁴	325.10 ⁻¹⁵	–
	Positive reaction	239.10 ⁻²¹	986.10 ⁻⁰⁸	–
Manipulation–administration time	Long time	426.10 ⁻³⁴	210.10 ⁻⁰²	–
	Medium time	–	255.10 ⁻¹⁵	–
	Short time	676.10 ⁻²¹	905.10 ⁻⁰⁷	–
Divided dose	Use divided dose	108.10 ⁻¹⁴	904.10 ⁻¹³	–
	No divided dose	108.10 ⁻¹⁴	904.10 ⁻¹³	–
Food/drink	Use food/drink	155.10 ⁻¹⁷	–	846.10 ⁻¹⁰
	No food/drink	155.10 ⁻¹⁷	–	846.10 ⁻¹⁰
Reward	Use reward	145.10 ⁻⁰⁵	794.10 ⁻²⁹	305.10 ⁻⁰⁷
	No reward	145.10 ⁻⁰⁵	794.10 ⁻²⁹	305.10 ⁻⁰⁷
Restraint	Use restraint	318.10 ⁻³⁹	161.10 ⁻⁰⁴	335.10 ⁻⁰²
	No restraint	318.10 ⁻³⁹	161.10 ⁻⁰⁴	335.10 ⁻⁰²

Significant *t*-test *P*-value at the 5% threshold for categories.

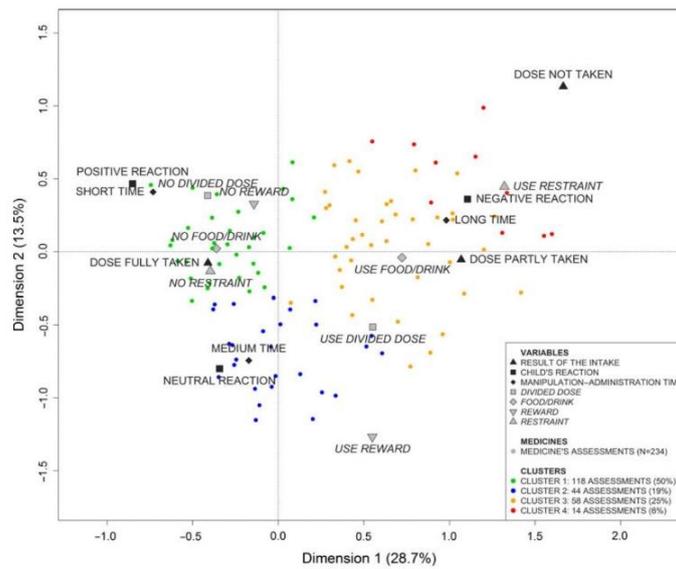


Figure 5 Acceptability map for pediatric population (dimensions 1 and 2).

side of Figures 5 and 6A. Those with higher positive coordinates on the third dimension were not taken by the patients while those with negative coordinates were partly taken.

The 234 evaluations were plotted on the acceptability map. On Figures 5 and 6, only 110 points are visible. Some evaluations have exactly the same position on the map

because they were similarly assessed. On the map, 67 visible points correspond to a unique assessment, 22 points correspond to 2 evaluations, 10 points to 3 evaluations, 6 points to 4 evaluations, 1 point to 5 evaluations and 1 point to 6 evaluations. The points with the following coordinates $\text{dim.1} = -0.62/\text{dim.2} = 0.08/\text{dim.3} = 0.16$, $\text{dim.1} = -0.63/\text{dim.2} = 0.04/\text{dim.3} = -0.07$ and $\text{dim.1} = -0.74/$

dim.2 = 0.46/dim.3 = -0.04 correspond, respectively, to 12, 17 and 29 evaluations.

Acceptability profiles

The 234 evaluations were gathered into 4 clusters corresponding to the following acceptability profiles: 'well-accepted', 'accepted', 'poorly accepted' and 'not accepted'. Each evaluation is coloured depending on the cluster it belongs to on Figure 5. The 'well-accepted' cluster gathered 118 evaluations (50%), 44 evaluations were grouped into cluster 2 (19%), 58 into cluster 3 (25%) and 14 into cluster 4 (6%). The clusters correspond to different acceptability profiles. Figure 7 presents the specific patterns of categories significantly linked to each cluster.

The cluster 1 included 93.1% of the evaluations within the 'positive reaction' category, 85.1% of the 'short time' category, 65.1% of the 'dose fully taken' category, 73.9% of the 'no divided dose' category, 62.8% of the 'no restraint' category, 62.4% of the 'no reward' category and 62.2% of the 'no food/drink' category. This cluster was thus characterized by a pattern of positively connoted categories and defined a profile of 'well-accepted' medicines.

The cluster 2 grouped 62.5% of the evaluations of the 'use reward' category, 35.0% of the 'use divided dose' cate-

gory, 42.9% of the 'neutral reaction' category, 35.7% of the 'medium time' category, 22.9% of the 'dose fully taken' category and 23.3% of the 'no restraint' category. This cluster was characterized by a pattern of categories with a fairly positive valence. It thus defined a profile of 'accepted' medicines.

The cluster 3 contained 65.4% of the evaluations in the category 'negative reaction', 82.2% of the 'dose partly taken' category, 68.5% of the 'use restraint' category, 53.2% of the 'long time' category, 48.7% of the 'use food/drink' category and 39.0% of the 'use divided dose' category. This cluster was thus characterized by a pattern of negatively connoted categories and defined a profile of 'poorly accepted' medicines.

The last cluster included 100% of the evaluations within the 'dose not taken' category, 17.9% of the 'negative reaction' category, 18.5% of the 'use restraint' category and 15.6% of 'long time' category. In addition to a pattern of negatively connoted categories, this cluster was also characterized by a medicine not taken. It defined a profile of 'not accepted' medicines.

Model validity

To evaluate the validity of the clusters scoring, we pooled the evaluations of the cluster 1 (well-accepted) with the

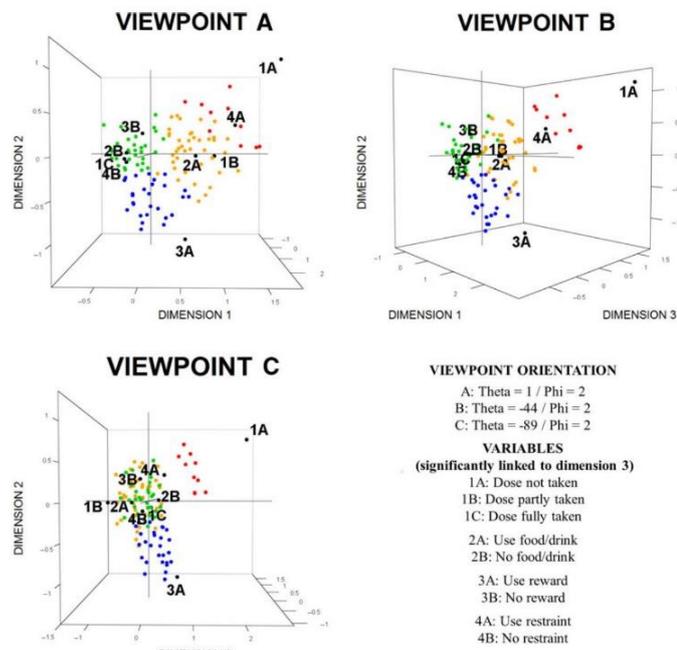


Figure 6 3D acceptability map for pediatric population.

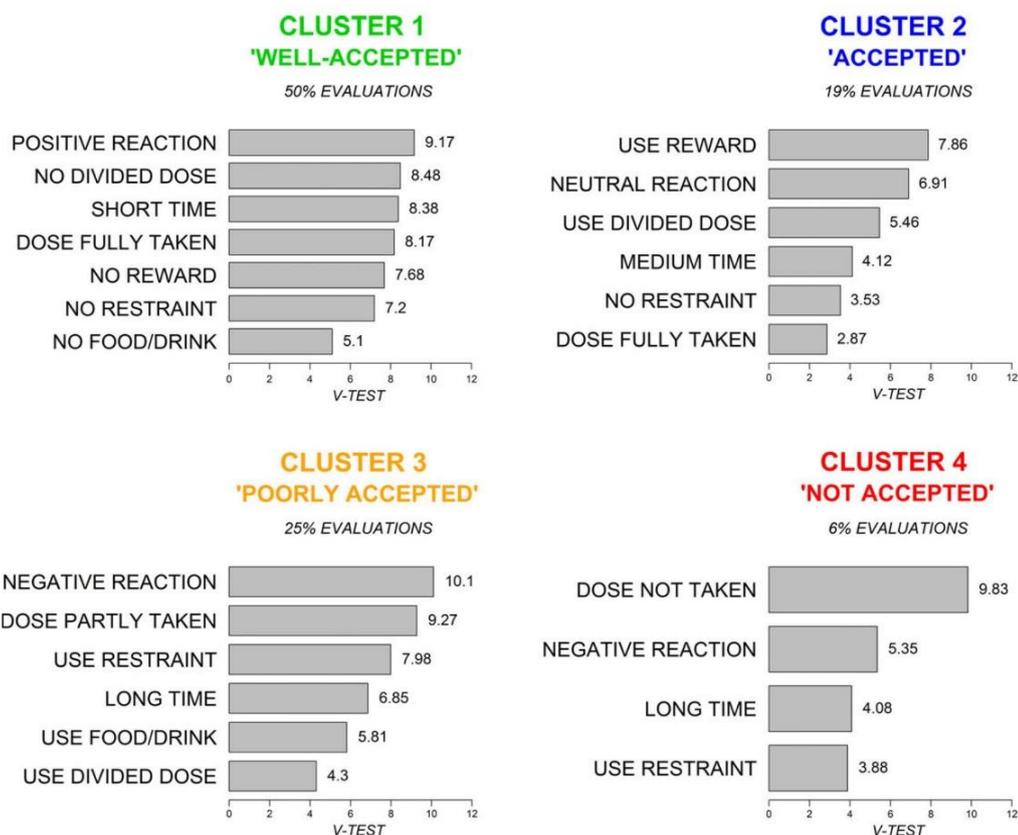


Figure 7 Clusters description.

evaluations of the cluster 2 (accepted), and we pooled the evaluations of the clusters 3 (poorly accepted) with the evaluations of the cluster 4 (medicines not accepted). The user perception regarding the medicine intake easiness was gathered into 2 groups: easy intake ('strongly agree' and 'agree' with the allegation 'this medicine in its actual form (flavour, texture, size, route of administration, packaging, administration device, etc.) is taken easily') and difficult intake ('disagree' and 'strongly disagree' with the previous allegation). A chi-square test indicated that there was a statistically significant relationship between acceptability profiles and user perception regarding the medicine use (P -value < 0.0001).

Then, we explored separately the relationship between the 2 first clusters (well-accepted/accepted) and the agreement with the allegation (strongly agree/agree). The level 'strongly agree' was more represented in cluster 1 than in cluster 2, and a higher representation of 'agree' was found

in cluster 2 compared with cluster 1. The level of the user perception was concluded to be statistically significant related to clusters (P -value < 0.0001).

Finally, we explored the evaluations of the two last clusters to assess whether they were associated to the level of difficulty, 'disagree' and 'strongly disagree'. A higher representation of 'disagree' was found in cluster 3 compared with cluster 4, and the 'strongly disagree' was more represented in cluster 4 than in cluster 3. Fisher's exact test was used due to low frequency in one cell (<5). The test showed a significant relationship (P -value = 0.0154).

Discussion

In this study, data on medicine use were collected for a wide range of medicines (7 routes of administration and 21 dosage forms) in heterogeneous patients from newborn to

14 years old with different diseases (23 therapeutic groups). The observational measures used provide objective data whichever the characteristics of medicines and patients. This method using real-life data offers the opportunity to study acceptability directly in targeted paediatric population as recommended by EMA.

A paediatric acceptability map was built based on 234 evaluations of medicine use. The evaluations were gathered into 4 clusters characterized by specific patterns of observational measures. The clusters correspond to 4 distinct acceptability profiles: 'well-accepted', 'accepted', 'poorly accepted' and 'not accepted'.

The clusters 3 and 4 (respectively, 'poorly accepted' and 'not accepted') gathered 31% of the evaluations. These medicines were partly or not taken by the children during the first administration following treatment delivery. If the methodology of the study is not designed to provide representative data of whole paediatric population, this percentage underlines the major acceptability issue in designing appropriate formulations adapted to paediatric use.^[4,22]

Any medicine can be positioned on the acceptability map using the barycentre of at least 30 evaluations. The barycentre is localized in a cluster corresponding to the acceptability profile of the medicine. Thus, it defines the medicine's acceptability in the studied population; however, it does not characterize each patient's acceptability. The barycentre is surrounded by a confidence ellipse reflecting the accuracy of estimation and the variability of patient's acceptability. A large ellipse indicates a high variability between patient's acceptability.

The tool we developed provides standardized assessments of acceptability and thus allows comparing the acceptability of different medicines. The acceptability of two medicines is significantly different if their confidence ellipses do not overlap. It may be relevant to compare acceptability among groups of medicines such as generic groups which include medicines with similar active substance, strength and dosage form or therapeutic groups as antibacterials, analgesics or antihistamines. It is also relevant to compare acceptability of medicines between different groups of patients differing in age or cultural background. These characteristics of patients could impact the acceptability of medicine and the preference among the different formulations (form, flavour, etc.).^[11] Hence, exploring the results by age or country could allow acceptability assessment of medicine in a specific population.

In addition, the barycentre of the evaluations of distinct medicines with similar characteristics could be positioned on the acceptability map. That allows comparing the acceptability of different active substances, strength or dosage forms regardless of other characteristics of medicines.

This method aims to design a descriptive model, which fits the real-life data collected. By continuously implementing our model with new data, the acceptability map and acceptability profiles will be more and more accurate and representative of global medicine market and worldwide patients. New recruitment centres initiation in different districts and countries, in cities or hospitals, will allow improving the model in term of diversity.

The result indicated that there was a statistically significant relationship between the acceptability assessments provided by the model based on objective data and the user perception regarding the medicine intake easiness. The relationship between the manipulation and administration time and the user perception regarding the medicine preparation tend to be significant. Recording the manipulation time and the administration time separately will allow to objectively measure the burden of manipulation in medicine use.

Thirty-three per cent of the evaluations reported use of food or drink, and this behaviour could alter the pharmaceutical properties. Dedicated design to study prevalence of misuse depending on the acceptability could be of public health interest.

Previous data supported that there is no systematic difference between the first two administrations of a medicine,^[12] and then, for this protocol we focused only on the first medicine's administration following treatment delivery. Nonetheless, in the Web questionnaire a final section was proposed to the parents if they wanted to report additional remarks regarding the preparation and the intake of the medicine. Some parents declared spontaneously that it has been easy for the first administration before the children experienced the test, but very difficult for the second one. Longitudinal data collection will allow to study the impact of repeated administration on acceptability and to consider the acceptability over time.

As a first validation of the tool, this protocol did not include a parallel assessment performed by a professional health care; thus, interobserver reliability remains to be demonstrated. A protocol has been set up to explore this property, and longitudinal data will be used to confirm the ability of the tool to detect changes.

Acceptability is influenced by the characteristics of the medicines and the users. Linking acceptability of medicines to their characteristics and those of the patients will allow studying their impact on acceptability. We assume that it is possible to identify predictive factors of acceptability, which would thus allow designing a predictive model. This model will predict the expected acceptability of a medicine in a targeted population based on their characteristics. It could help medicines' designers to study acceptability of new products from the early stages of paediatric formulation development.

Conclusion

This article presents an original tool assessing the acceptability of medicines whichever the products and patients characteristics. Our method is based on mapping and clustering processes. The first step is to build an acceptability map based on objective measures provided by real-life data collection on medicines use. The second step is to group evaluations in clusters corresponding to distinct acceptability profiles. Any medicine may be positioned on the acceptability map and defined by an acceptability profile using the barycentre of their evaluations. This method provides standardized assessment tool of acceptability and allows comparison among medicines. This model will be constantly implemented with new data increasing the knowledge on acceptability of medicines over time. This tool should

actively participate to the acceptability assessment standardization and contribute to the improvement of medicine's acceptability by the development of adequate drug formulation.

Declarations

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the children's parent for their participation, the assistance of the pharmacists and the physicians for recruiting the volunteers and all staff members of ClinSearch, Laboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPI) and Ecole de Biologie Industrielle (EBI) for their continuous support and involvement in the study.

References

1. European.Medicine.Agency.(EMA). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013.
2. Kozarewicz P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. *Int J Pharm* 2014; 2: 245–248.
3. Liu F *et al.* Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs* 2014; 16: 1871–1889.
4. Wang S. Formulations in paediatric investigation plans (PIPs): Introduction to PIP quality section and regulatory framework. *Int J Pharm* 2015; 1–2: 332–334.
5. Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing oral medications for children. *Clin Ther* 2008; 11: 2120–2132.
6. Bartoshuk LM. Taste. Robust across the age span? *Ann N Y Acad Sci* 1989;561:65–75.
7. Guinard JX. Sensory and consumer testing with children. *Trends Food Sci Technol* 2001;11:273–283.
8. European.Medicine.Agency.(EMA). Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. 2006.
9. Uhari M *et al.* Acceptance of antibiotic mixtures by infants and children. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 4: 503–504.
10. Skwierczynski C, Conroy S. How long does it take to administer oral medicines to children? *Paediatric Perinatal Drug Therapy* 2008; 4: 145–149.
11. Klingmann V *et al.* Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. *J Pediatr* 2013; 6: 1728–1732.
12. Van Riet-Nales DA *et al.* Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child* 2013; 9: 725–731.
13. Kluk A *et al.* Can preschool-aged children swallow several minitables at a time? Results from a clinical pilot study. *Int J Pharm* 2015; 15: 00196–00199.
14. Wollner A *et al.* Acceptability, compliance and schedule of administration of oral antibiotics in outpatient children. *Arch Pediatr* 2011; 5: 611–616.
15. Bryson SP. Patient-centred, administration friendly medicines for children - an evaluation of children's preferences and how they impact medication adherence. *Int J Pharm* 2014; 2: 257–259.
16. Arbuckle R, Abetz-Webb L. "Not just little adults": qualitative methods to support the development of pediatric patient-reported outcomes. *Patient* 2013; 3: 143–159.
17. Matza LS *et al.* Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value Health* 2013; 4: 461–479.
18. Ministère.des.affaires.sociales.et.de.la.santé. Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>, 2016.
19. Husson F *et al.* Principal component methods-hierarchical clustering-partitional clustering: why would we need to choose for visualizing data. *Appl Math Department* 2010.
20. Le S *et al.* FactoMineR: an R package for multivariate analysis. *J Stat Softw* 2008; 1: 1–18.
21. Josse J, Husson F. missMDA a package to handle missing values in principal component methods. *J Stat Softw* 2015.
22. Tuleu C, Breikreutz J. Educational paper: formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. *Eur J Pediatr* 2013; 6: 717–720.

Standardised evaluation of medicine acceptability in paediatric population: reliability of a model

Thibault Vallet^{a,b}, Fabrice Ruiz^a, Marc Lavarde^c, Anne-Marie Pensé-Lhéritier^c and Ameziane Aoussat^b

^aClinSearch, Malakoff, France, ^bLaboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPi), Arts et Métiers ParisTech, Paris, France and ^cEcole de Biologie Industrielle (EBI), Cergy-Pontoise, France

Keywords

acceptability; evaluation; medicine; paediatric; palatability

Correspondence

Fabrice Ruiz, ClinSearch, 110 Avenue Pierre Brossolette, 92240 Malakoff, France.
E-mail: fabrice.ruiz@clinsearch.net

Received March 15, 2017

Accepted September 16, 2017

doi: 10.1111/jpp.12829

Abstract

Objectives Our novel tool to standardise the evaluation of medicine acceptability was developed using observational data on medicines use measured in a paediatric population included for this purpose (0–14 years). Using this tool, any medicine may be positioned on a map and assigned to an acceptability profile. The present exploration aimed to verify its statistical reliability.

Methods Permutation test has been used to verify the significance of the relationships among measures highlighted by the acceptability map. Bootstrapping has been used to demonstrate the accuracy of the model (map, profiles and scores of acceptability) regardless of variations in the data. Lastly, simulations of enlarged data sets ($\times 2$; $\times 5$; $\times 10$) have been built to study the model's consistency.

Key findings Permutation test established the significance of the meaningful pattern identified in the data and summarised in the map. Bootstrapping attested the accuracy of the model: high RV coefficients (mean value: 0.930) verified the mapping stability, significant Adjusted Rand Indexes and Jaccard coefficients supported clustering validity (with either two or four profiles), and agreement between acceptability scores demonstrated scoring relevancy. Regarding enlarged data sets, these indicators reflected a very high consistency of the model.

Conclusions These results highlighted the reliability of the model that will permit its use to standardise medicine acceptability assessments.

Introduction

Acceptability is the 'overall ability of the patient and caregiver (defined as 'user') to use a medicinal product as intended (or authorised)'.^[1] To ensure treatment success, the European Medicine Agency (EMA) and the International Council for Harmonisation have highlighted in their guidelines^[2,3] that acceptability assessment should be investigated during the development of medicines for paediatric use. A recently published review identified only 10 clinical studies comparing the appropriateness, acceptability or preference for different dosage form designs in paediatric populations, of which three studies used a validated methodology.^[4] This methodology, focusing on medicine swallowability, fails to incorporate the multidimensional aspect of medicine acceptability. In parallel, the EMA

guideline has also identified the need for an internationally harmonised method to assess acceptability.

In Ruiz *et al.*,^[5] we described the development of a novel tool allowing standardised evaluation of medicine acceptability. Using a standardised questionnaire, multiple observational measures were collected in real-life condition during medicine use in children (0–14 years). Mining this multivariate data set of 234 evaluations, exploratory analyses were performed to identify patterns and to develop an intelligible descriptive model defining our tool: an acceptability reference framework. A mapping process summarised the key information contained in the data onto an acceptability map. A subsequent cluster analysis gathered the evaluations plotted on the map into different groups defining distinct acceptability profiles.

Using this tool, acceptability scoring may be thus performed for any medicine assessed by at least 30 different users. The barycentre of those evaluations related to a particular medicine defines the medicine's position on the acceptability map. This barycentre was then assigned to a cluster, defining the medicine's acceptability profile. Additionally, the evaluations may be gathered according to factors of interest, for example patient age or country, or medicine dosage form or therapeutic group, and then analysed to score their acceptability. As such, this tool may be employed to explore each characteristic of patients, or medicines, on acceptability.

Due to the wide range of patients and medicines on the global market, an ongoing accumulation of data is required to improve knowledge on medicine acceptability. The present exploration has incorporated additional data, bringing the number of medicine use evaluations to 680 in total, and has aimed to demonstrate the reliability of the current descriptive model which was required to provide a valid evaluation of medicine acceptability in the paediatric population.

First, significance of relationships among elements highlighted by the acceptability map was established. Secondly, as the descriptive model fits with the set of evaluations collected at random, the influence of variations in source data on the modelling processes was explored to demonstrate the model's accuracy. Lastly, simulations were performed to verify the consistency of the tool to withstand the addition of further evaluations into the database.

Materials and Methods

Acceptability model

We followed the methodology previously published,^[5] as briefly described hereafter.

Data on medicines use

The observational study focused on medicines use in children (0–14 years) receiving any treatment. Infusion administered by a catheter already in place were, however, excluded from the analysis as catheter insertion was considered integral to the administration sequence. The study was conducted throughout France, in collaboration with a network of physicians and pharmacists based in both hospitals and community dispensaries. Patients and parents were recruited at random, on a voluntary basis.

The caregiver (parent, relative...) or healthcare professional (physician, nurse...) observing the first medicine use (following study inclusion) performed objective measures focused on observable content, then completed the web-questionnaire.

The following variables linking to their categories were included in the analysis without weights in order to describe the acceptability: result of the intake (fully, partly or not taken), patient's reaction (positive, neutral or negative reaction), manipulation and administration time (short, medium or long time) and the use, or not, of the following methods to achieve administration: divided dose (use, or no divided dose), food/drink (use, or no food/drink), reward (use, or no reward) or restraint (use, or no restraint).

The data set was a table where the columns corresponded to these categorical variables listed above, and the rows corresponded to the evaluations of the use of distinct medicines by different users.

The combinations of categories obtained from each completed evaluation questionnaire reflect an individual user's behaviour. The number of distinct combinations observed over the course of data collection was continuously monitored. Curve fitting, using locally scatter plot smoothing, described the relationship between the size of the data set and the use of new relevant combinations of categories.

Data analysis

Multiple correspondence analysis (MCA) was used as the mapping process. This factorial method aims to summarise and to visualise in a three-dimensional map, any similarities between combinations of categories, and the relationships between categories.^[6] Proximity on the map illustrated a similarity. To ensure constant mapping orientation, the coordinates of the extreme category 'Not taken' are maintained positive on all three dimensions of the map.

Cluster analysis was then used. This analysis gathered the evaluations into clusters according to their Euclidean distances on the map using hierarchical clustering on principal components then *k*-means consolidation.^[7] The clusters, defining acceptability profiles, were characterised by the categories significantly over-represented into their subset of evaluations. The categories over-represented in the clusters had a χ -test value >1.96 (P -value < 0.05), reflecting a significantly larger proportion of similar responses in those evaluations within the cluster than if the categories were to have been randomly distributed in the data set. The higher the χ -test value, the more strongly the measure was over-represented into the cluster.

The barycentre of the evaluations of a particular medicine defined the medicine's position on the three-dimensional acceptability map. The medicine was assigned to the cluster with the nearest barycentre using Euclidian distance, which defined the medicine's acceptability profile. Three confidence ellipses, surrounding the medicine's position for the dimensions 1–2, 1–3 and 2–3, defined an area containing the barycentre's true position

with 90% probability if the experiment were to be repeated. Each ellipse was made of 1000 dots. Each dot was assigned to one of the clusters. The proportions of dots belonging to the different clusters were then recorded. The acceptability score was structured by the acceptability profile of the barycentre and the proportion of confidence ellipses belonging to it. Scoring may be performed for any medicine or characteristic that might be assessed by at least 30 evaluations.

Reliability of the model

Significance

Permutation testing is a non-parametric statistical significance test.^[8] Statistical significance is reached when the test statistic is very unlikely to have occurred under the null hypothesis (H_0). According to H_0 , rearrangement of labels among the observed data has no effect on the test statistic. Multiple rearrangements of data allow for the estimation of the sampling distribution of the test statistic when the null hypothesis is true.

We considered the inertia explained by the acceptability map, corresponding to the percentage of data set variance summarised by the three dimensions of the map, as the test statistic. Higher inertia value represented greater data set structure.

Rearrangement of the categories was performed at random among the 680 evaluations of the data set, for each variable independently. Based on the simulated data set, mapping was performed and the inertia explained by the newly created map was recorded. One million permutation rounds were performed to build the sampling distribution of inertia. The P -value of the test corresponded to the proportion of rearrangement where the inertia of the new map is at least as extreme as the observed inertia value.

If the P -value was less than the 5% significance level, the null hypothesis could be disproved. Thus, the relationships between categories summarised in the acceptability map could be considered significant.

Accuracy

As the model fits with the set of evaluations collected at random, the influence of variations in source data on modelling processes was explored to demonstrate the model's accuracy. As the empirical distribution of the observed data set was the only distribution information available, bootstrapping, which is based on a resampling method, was employed.^[9]

Starting from the observed data set of 680 evaluations, we used random sampling with replacement to create simulated data sets of an equal size. One thousand rounds of

resampling were performed. Mapping, clustering and scoring processes were performed for each simulated data set; then, statistical indicators measured variability among the results from the observed data set and those from the simulated data sets. We averaged the results for the indicators over all the iterations and computed the 95% confidence interval around the mean or the proportion to quantify the dispersion. This method, non-parametric bootstrapping, provided measures of the model's outcomes' accuracy regarding mapping, clustering and scoring processes.

The RV coefficient was used as the indicator for mapping process variability. The RV coefficient is a multivariate generalisation of the squared Pearson correlation coefficient measuring the closeness of two sets of points represented on a matrix.^[10] The coordinates, on the three dimensions of the maps, for the 17 categories of the categorical variables were represented on a matrix. The RV coefficient evaluated the likeness between both the matrix generated from the observed data set and those matrices generated from the simulated data sets. The coefficient values ranged from 0 (no correlation) to 1 (perfect correlation). An algorithm implemented in the package FactoMineR allowed us to test if the RV coefficient was significantly larger than 0.^[11]

The adjusted Rand Index (ARI) was used as a statistical indicator to measure the degree of association between two complete partitions,^[12] yielding values between 0 (independent partitions) and 1 (perfect similarity). The ARI was used to compare the complete partitions from the observed and the simulated data sets. The statistical significance of the ARI was computed using the method proposed by Qannari *et al.*^[13]

In addition, we used the Jaccard coefficient to study the stability of the original clusters as proposed by Henning.^[14] The Jaccard coefficient is a similarity measure between two subsets of data varying between 0 and 1 (similar). This coefficient was the ratio of the evaluations belonging to both subsets and the evaluations belonging to at least one of the subsets. For each original cluster, we computed the Jaccard coefficient between the subset of evaluations gathered into it and the distinct subsets of evaluations gathered into the clusters from the simulated data set. The calculation included the evaluations found in both the observed and simulated data sets. For each original cluster, the maximum Jaccard coefficients indicated the most similar cluster found among the clusters from the simulated data set. A value lower than 0.5 represents a 'dissolution' of the cluster and a value superior or equal to 0.75 denotes a 'good recovery' of the cluster.

Proportion of agreement between the observed medicine acceptability scores of the products assessed at least 30 times and their scores using the simulated data sets was the statistical indicator for the acceptability scoring reliability.

Consistency

As data collection is still ongoing, additional evaluations must not have a significant effect on the tool. Thus, we sought to demonstrate the consistency of the model over the course of data set enlargement.

We built 2, 5 and 10 times larger data sets, combining the 680 original evaluations of the observed data set to 680, 2720 and 6120 additional simulated evaluations. We used the previous methodology and the same statistical indicators to evaluate the consistency of the model.

Results

Acceptability model

Data on medicines use

Patients from less than one month to 14 years old were included in the study. Girls and boys were equally represented. Data on medicines use were collected at home or in hospital to maximise the evaluation of various users' behaviours. The demographic characteristics of the 680 patients included in the study are presented in the Table S1.

There were 202 distinct medicines (particular brand name + strength + formulation) assessed in the study. They included 101 different active pharmaceutical ingredients (API) classified in 34 anatomical therapeutic groups (ATC2). Of the 14 main anatomical groups, corresponding to the first level of the code, all were represented with the exception of G (Genito-urinary system and sex hormones) and L (Antineoplastic and immunomodulating agents). The 10 routes of administration and the 33 formulations highlight the wide variety of medicines assessed. The characteristics of the 202 medicines included in the study are presented in the Table S2.

Among these medicines, 46% were assessed more than once. Two medicines, anonymously labelled 'X' and 'Y', were assessed at least 30 times. These medicines are two distinct dosage forms of the same API. The medicine 'X' is an oral suspension, while the medicine 'Y' permits for higher dosage using a powder for oral solutions. The first medicine was administered to younger children (89% < 6 years), than the second (70% > 6 years).

These 680 evaluations were comprised of 138 distinct combinations of categories, of the 432 mathematical possibilities, and reflected existing users' behaviours. The following combination of responses reflecting a medicine use without any problem was the most used (12% of the evaluations): 'Fully taken', 'Positive reaction', 'Short time', 'No divided dose', 'No food drink', 'No reward' and 'No restraint'. For 11% of the evaluations, the following combination was used: 'Fully taken', 'Neutral reaction', 'Short

time', 'No divided dose', 'No food drink', 'No reward' and 'No restraint'. The most unfavourable combination was used twice: 'Not taken', 'Negative reaction', 'Long time', 'Use divided dose', 'Use food drink', 'Use reward' and 'Use restraint'. Combinations such as 'Not taken', 'Positive reaction', 'Long time', 'Use divided dose', 'No food/drink', 'No reward' and 'Use restraint', reflecting improbable behaviours, were not observed.

The use of new combinations clearly decreased over the course of data collection. According to a curve fitting model, the relationship between the data set size and the use of new relevant combinations, the number of usable combinations tends to be stable (Figure S1).

Data analysis

The MCA summarised associations between the categories and relationships among the evaluations by placing them on the acceptability map. The first two dimensions structuring the map were the most important as they explained 37.9% of the total variance of the data set (Figure S2). The third dimension accounted for 11% of variance, and the inertia explained by the three-dimensional map was 48.9%. Interpretation of the acceptability map was based on proximities between elements: response options that were often selected together in the evaluations, and evaluations completed in a similar manner, converged on the map.

The evaluations were thus gathered into clusters according to their proximities on the map. We partitioned the evaluations into either two or four clusters. Table 1 presents the coherent patterns of measures significantly over-represented into the different clusters defining distinct acceptability profiles.

Next, we scored the acceptability of the medicines 'X' and 'Y', which had been assessed at least 30 times. Using two clusters, the barycentres of the evaluations of these medicines were assigned to the acceptability profile 'Positively accepted'. All the confidence ellipses fell within the same acceptability profile. Using four clusters, the barycentres of the evaluations of these medicines were assigned to the acceptability profile 'Well-accepted'. However, all the confidence ellipses of the medicine 'X' belonged to the cluster 'Well-accepted', whereas a limited part of the confidence ellipses of the medicine 'Y' belonged to the cluster 'Accepted' (37% for dimensions 1–2, 24% for dimensions 1–3 and 24% for dimensions 2–3).

Reliability of the model

Significance

Figure 1 presents the sampling distribution of inertia explained by the map under the null hypothesis. One

Table 1 Acceptability profiles description using two or four clusters

Observational measures	2 Clusters		4 Clusters			
	Positively accepted	Negatively accepted	Well-accepted	Accepted	Poorly accepted	Not accepted
Dose fully taken	16.7	–	11.9	5.4	–	–
Dose partly taken	–	13.7	–	–	14.6	–
Dose not taken	–	8.1	–	–	–	14.7
Positive reaction	12.8	–	16.6	–	–	–
Neutral reaction	9.6	–	–	11.3	–	–
Negative reaction	–	20.5	–	–	17.2	7.7
Short time	10.4	–	17.7	–	–	–
Medium time	–	–	–	9.8	–	–
Long time	–	11.9	–	2.2	9.8	4.8
No divided dose	7.4	–	4.7	3.6	–	–
Use divided dose	–	7.4	–	–	9.7	–
No food/drink	7.2	–	12.8	–	–	–
Use food/drink	–	7.2	–	6.1	7.2	–
No reward	5.4	–	8.8	–	–	–
Use reward	–	5.4	–	5.2	2.3	3
No restraint	19.2	–	11.8	6.4	–	–
Use restraint	–	19.2	–	–	15.5	6.3

Values of the significant χ -test (>1.96).

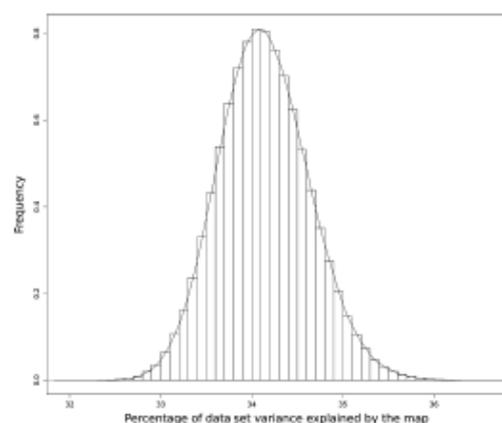


Figure 1 Inertia sampling distribution based on 1 000 000 permutation rounds.

million permutation rounds were performed to build this sampling distribution. There was no rearrangement where the inertia explained by the new map was superior or equal to the observed value (48.9%). The mean inertia value under the null hypothesis was 34.1% with a standard deviation of 0.49.

According to the sampling distribution, the null hypothesis could thus be clearly disproved. Categories have not been found to be exchangeable among evaluations, so associations between categories were not due to chance.

Accuracy

We recorded the statistical indicators for each resampling round, averaged the results over all of the iterations and computed the 95% confidence interval around the mean or the proportion to quantify the dispersion.

The RV coefficient evaluated the likeness between the categories' coordinates on the maps from the observed data set and the simulated data sets. The RV coefficient was significantly higher than 0 in all cases. The mean value of the RV coefficient was 0.930 ([0.926; 0.934]).

The ARI assessed similarity between complete clustering partitions from the observed data set and the simulated data sets. In addition, we computed for the original clusters the maximum Jaccard coefficient found in the simulated data set, corresponding to the most similar cluster.

The ARI values were significantly different from 0 (independent partitions) in all simulations. Using four clusters, the mean value of the ARI was 0.709 ([0.698; 0.720]). The averaged maximum Jaccard coefficient were 0.825 ([0.817; 0.834]) for the cluster 'Well-accepted', 0.652 ([0.639; 0.664]) for the cluster 'Accepted', 0.850 ([0.843; 0.858]) for the cluster 'Poorly accepted' and 0.865 ([0.849; 0.881]) for the cluster 'Not accepted'. Using two clusters, the mean value of the ARI was 0.960 ([0.958; 0.962]). The averaged maximum Jaccard coefficient were 0.987 ([0.986; 0.987]) for the cluster 'Positively accepted' and 0.966 ([0.965; 0.968]) for the cluster 'Negatively accepted'.

There were more than 30 evaluations of the medicine 'X' in all the simulated data sets. The minimum number of evaluations of this medicine in a bootstrap iteration was

121, and the maximum was 190. There were 30, or more, evaluations of the medicine 'Y' in 50% of the simulated data sets. The maximum number of evaluations was 53.

Using four clusters, the barycentre of the evaluations of the medicine 'X' was assigned to the acceptability profile 'Well-accepted' for 82.4% ([80.0; 84.8]) of the resampling rounds, and 67.0% ([62.8; 71.2]) for the barycentre of the evaluations of the medicine 'Y'. In the others resampling rounds, the barycentres of the evaluations of these medicines were classified 'Accepted'. Using two clusters, the barycentres of the evaluations of the medicines 'X' and 'Y' were classified 'Positively accepted' for all the simulation rounds.

Consistency

The statistical indicators for each size of the enlarged data sets and each iteration were recorded. Next, the results over all the resampling rounds were averaged and the 95% confidence interval around the mean or the proportion was computed. Percentages were used to express proportions.

The mean values of the RV coefficient were 0.982 ([0.981; 0.983]), 0.989 ([0.988; 0.990]) and 0.994 ([0.994; 0.994]) for the data sets 2, 5 and 10 times larger, respectively. These results denote the high mapping stability. The likeness between both the matrix generated from the observed data set and those matrices generated from the simulated data sets tended to be perfect with data set enlargement.

Using four clusters, the mean values of the ARI were 0.809 ([0.798; 0.820]), 0.826 ([0.815; 0.837]) and 0.832 ([0.821; 0.844]) for 2, 5 and 10 times larger data sets, respectively. Using two clusters, the mean values of the ARI were 0.980 ([0.979; 0.981]), 0.984 ([0.984; 0.985]) and 0.989 ([0.988; 0.989]) for 2, 5 and 10 times larger data sets, respectively.

For each cluster, Tables 2 and 3 present the maximum Jaccard coefficient averaged over all the bootstrap iterations for the enlarged data sets with four clusters and two clusters, respectively.

The barycentre of the 151 original evaluations of the medicine 'X' was well within the cluster 'Well-accepted' for 95.1% ([93.8; 96.4]), 97.9% ([97.0; 98.8]) and 99.8% ([99.5; 100]) of the simulation rounds with 2, 5 and 10 times simulated larger data sets, respectively. For the case of medicine, 'Y', the barycentre of the 31 original evaluations was classified 'Well-accepted' for 94.1% ([92.6; 95.6]), 98.1% ([97.3; 98.9]) and 99.5% ([99.1; 99.9]) of the simulation rounds for 2, 5 and 10 times larger data sets, respectively.

Using two clusters, the medicines 'X' and 'Y' were well within the cluster 'Positively accepted' for all the simulation rounds regardless of the size of the data sets.

Discussion

In the current study, we have continued the development of our tool that uses real-life data on medicines use in children, collected for a wide range of medicines and patients using evaluations taken at home or in hospital, extending the number of medicine use evaluations to 680 in total.

We have collected data on medicines with new characteristics not included in our initial methodology publication containing a first set of 234 evaluations.^[5] Due to the wide range of patients and medicines on the global market, an ongoing accumulation of data is required to improve knowledge on medicine acceptability. At present, our extended data set contains evaluations of two new routes of administration (parenteral and topical), 15 new formulations (capsule, solution for injection, granules, solution for application, oral gel, rectal solution, chewable tablet...) and 11 new anatomical therapeutic subgroups of medicines

Table 2 Four clusters consistency

	Enlarged data set ×2	Enlarged data set ×5	Enlarged data set ×10
Well-accepted	0.877 [0.868; 0.885]	0.886 [0.878; 0.895]	0.887 [0.879; 0.896]
Accepted	0.788 [0.777; 0.799]	0.814 [0.804; 0.825]	0.824 [0.814; 0.834]
Poorly accepted	0.931 [0.928; 0.934]	0.941 [0.938; 0.944]	0.949 [0.946; 0.951]
Not accepted	0.973 [0.968; 0.979]	0.984 [0.981; 0.988]	0.995 [0.994; 0.996]

Maximum Jaccard coefficient averaged over all the sampling rounds and 95% confidence interval.

Table 3 Two clusters consistency

	Enlarged data set ×2	Enlarged data set ×5	Enlarged data set ×10
Positively accepted	0.993 [0.993; 0.994]	0.995 [0.995; 0.995]	0.996 [0.996; 0.996]
Negatively accepted	0.983 [0.982; 0.984]	0.987 [0.986; 0.987]	0.990 [0.990; 0.991]

Maximum Jaccard coefficient averaged over all the sampling rounds and 95% confidence interval.

(Drugs for constipation (A06), Digestives including enzymes (A09), Allergens (V01), Anthelmintics (P02), Anaesthetics (N01), Cardiac therapy (C01)...).

The variety of medicines and patients in the observed data set has allowed for the identification of relevant combinations of response options reflecting existing user behaviours. The current expanded data set is 190% larger than the observed data set collected in our initial publication [5], but only 45% more combinations of response options were observed. As the use of new combinations tended to decrease over the course of data collection, the key and influencing user behaviours were likely to have already been collected by earlier evaluations as captured by the model.

Correlation between the tool's assessments and user impressions has been demonstrated, but further validations were required. The acceptability map and the acceptability profiles have been quite consistent, as demonstrated by the successive communications: the poster presentation of the proof of concept with 66 evaluations at the 7th EuPFI conference,^[15,16] the methodology publication with 234 evaluations^[5] and the poster presentation with 436 evaluations at the 8th EuPFI conference.^[17] However, even if variations in the data and data set enlargement seem to have no significant impact on the model, the reliability of the tool must be investigated.

In this study, we have sought to demonstrate the statistical reliability of the current descriptive model. The three following properties of the model were considered: significance, accuracy and consistency.

The significance of relationships among elements highlighted by the acceptability map was investigated using permutation test. None of the maps created from the 1 000 000 rearrangements had an inertia greater than or equal to the observed inertia value (48.9%).

According to this non-parametric statistical significance test, categories are not exchangeable among evaluations; as such, associations between categories were not due to chance. The pattern identified in the set of evaluations and the relationships among elements highlighted by the acceptability map were found to be robust and significant. Thus, the observed data set appeared well-structured and the map highly relevant.

The current descriptive model fits with the set of evaluations collected at random, so the influence of variations in the data on the model was explored using bootstrapping.

The original map from the observed data set demonstrated a highly coherent relationship among the 17 categories of the categorical variables: positively connotated categories were found in close proximity on the map, separate from the negatively connotated response. According to the RV coefficient, the positions on the acceptability map of the categories remained very similar regardless of

variations in the data. A perfect correlation between two matrices of coordinates is related to a RV coefficient value of 1, so the mean value of the RV coefficient, 0.930, attested to a high stability among the original map and the maps from the simulated data sets.

Using partitions with either two or four clusters, we were able to establish coherent and understandable acceptability profiles from the observed data set. Using four clusters, the mean value of the ARI was 0.709; it was 0.960 using two clusters. A perfect correlation between two partitions is related to an ARI value of 1, so the similarity of partitions from the observed and the simulated data sets was satisfactory. Using two clusters, the partitions from the simulated data sets were even closer to the partition from the observed data set than with four clusters. The Jaccard coefficient was then employed to study the stability of the distinct original clusters. There was no 'dissolution' of clusters due to variation in the observed data set. The values from the Jaccard coefficient denoted a 'good recovery' of the original clusters, with the exception of the cluster 'Accepted', when using four clusters. For this cluster, the averaged maximum Jaccard coefficient was 0.652 ([0.639; 0.664]), just below the 0.75 threshold. So, although the cluster 'Accepted' captured a meaningful pattern in the data, there were nevertheless some slight variations in the evaluations gathered together, over all of the bootstrap iterations.

The current tool has allowed scoring for the acceptability of the medicines 'X' and 'Y' that assessed at least 30 times. The medicines labelled 'X' and 'Y' originally classified 'Well-accepted' using four clusters and 'Positively accepted' using two clusters. Subsequently, both were defined as accepted in all bootstrap iterations, thus supporting the accuracy of acceptability scoring. Using two clusters, the medicines of interest were always assigned to the acceptability profile 'Positively accepted', despite variations in the observed data set and variations in the subset of evaluations for both medicines. Using four clusters, the medicine 'X', originally strongly classified as 'Well-accepted', was more similarly classified 'Well-accepted' across the resampling rounds than the medicine 'Y', which was originally straddling both 'Well-accepted' and slightly 'Accepted' according to its confidence ellipses. Stability of the scoring depended on the confidence ellipses whose size was based on the sample size and homogeneity of the evaluations.

Taken together, these results attested to the accuracy of the model. Acceptability map, acceptability profiles and acceptability scores remained stable regardless of variations in the observed data set.

Due to the wide range of medicines available on the global market, catering to a large variety of different patients, further data will be needed to improve the knowledge on

acceptability. As such, the influence of additional evaluations on the model was investigated.

The mean values of the RV coefficient were 0.982, 0.989 and 0.994 for the simulated data sets produced that were 2, 5 and 10 times larger than the observed one, respectively. These results demonstrated that stability among the maps was retained between the observed data set and the enlarged simulated data sets, emphasising the high consistency of the mapping process. Moreover, the larger the data set, the more stable the mapping process was found to be.

As with mapping consistency, similarity between partitions tended to be perfect with data set enlargement. Regarding the ARI, closeness between partitions was even greater with two clusters than with four clusters. The values of the Jaccard coefficient denoted a 'good recovery' for all of the original clusters regardless of the size of enlarged data sets. The cluster 'Accepted' was highly stabilised with data set enlargement.

Acceptability scoring has thus remained stable, independent of the simulated additional data. The medicines acceptability scores should be reliable over the course of ongoing data collection.

These results presented here have demonstrated the statistical reliability of the current descriptive model. The map, the profiles and the scores of acceptability have appeared to be both meaningful and stable. The main relationships among categories, as well as major similarities between evaluations, were already discovered and structured by the current model. Thus, this novel tool has been validated and standardised to provide an evaluation of medicine acceptability in the paediatric population. Furthermore, it facilitates the measurement of the acceptability profile of different dosage forms of an API during drug development, as well as permitting the comparison of final products (dosage form and packaging) to any comparator that might be present on the market.

Medicine acceptability is influenced by characteristics of both medicines and the patients to whom they are administered.⁽¹⁾ Our tool allows for the explorations of factors affecting acceptability. For example, with regards to the API of the medicines 'X' and 'Y', a difference in acceptability scoring was observed in a specific patient subpopulation depending on the formulation. The oral suspension formulation tended to be better accepted than the powder for oral solution among children between 3 and 5 that had used both formulations at home. Similar explorations highlighting the influence on acceptability were observed for features such as the therapeutic group, the formulation type, the strength or the flavour of a medicine (Vallet T.).

Additional data on medicines use will facilitate these ongoing explorations of predictive factors of acceptability using this stable and consistent tool. As such, the relevant

knowledge on medicines acceptability extracted from these data will participate to the continuous improvement of medicines and their administration to paediatric populations.

Finally, a similar study has been carried out in more than 1000 older patients using a similar questionnaire, data collection processes and statistical analyses. This study in patients over 65 years of age has allowed us to design a relevant acceptability reference framework in the elderly population ensuring the validity of our methodology (Ruiz F.).

Conclusions

Intended to validate the statistical reliability of our novel tool that permits the standardised evaluation of medicine acceptability, this study has built upon our previous work. Using our tool, any medicine may be positioned on an acceptability map and assigned to an acceptability profile. Similarly, this tool may be employed to explore the influence of each characteristic of patients, or medicines, on acceptability. According to the results of our present study, the acceptability map is robust and significant. The model remained stable regardless of simulations of variations in the set of observational data on medicines use. Furthermore, simulations of additional data showed an improvement of stability due to data set enlargement. New inclusions, which are required to improve knowledge on medicine acceptability, should not have any significant impact on mapping, clustering and scoring processes. Significance, accuracy and consistency of the model have attested to its statistical reliability. Our tool thus provides a method of reliable standardised acceptability scoring and allows extraction of relevant knowledge on predictive factors of acceptability.

Declarations

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the children and their parents for their participation and the network of doctors and pharmacists into community dispensaries for recruiting the volunteers. We also thank all the staff members of ClinSearch, Laboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPI) and Ecole de Biologie Industrielle (EBI) for their continued support and involvement in the study.

References

1. Kozarewicz P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. *Int J Pharm* 2014; 2: 245–248.
2. European Medicine Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013.
3. International Conference on Harmonisation. ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. 2016.
4. Drumond N et al. Patients' appropriateness, acceptability, usability and preferences for pharmaceutical preparations: results from a literature review on clinical evidence. *Int J Pharm* 2017; 521: 294–305.
5. Ruiz F et al. Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population. *J Pharm Pharmacol* 2016; 10: 12547.
6. Pagès J. *Multiple Factor Analysis by Example Using R*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2016.
7. Husson F et al. Principal component methods-hierarchical clustering-partitional clustering: why would we need to choose for visualizing data. *Appl Math Dept* 2010; (<https://cran.r-project.org/web/packages/FactoMineR/vignettes/clustering.pdf>).
8. Good P. *Permutation Tests*. New York, NY: Springer, 2000.
9. Efron B, Tibshirani RJ. *An Introduction to the Bootstrap*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1994.
10. Robert P, Escoufier Y. A unifying tool for linear multivariate statistical methods: the RV-coefficient. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat* 1976; 3: 257–265.
11. Josse J et al. Testing the significance of the RV coefficient. *Comput Stat Data Anal* 2008; 53: 82–91.
12. Hubert L, Arabie P. Comparing partitions. *J Classif* 1985; 1: 193–218.
13. Qannari EM et al. Significance test of the adjusted Rand index. Application to the free sorting task. *Food Qual Prefer* 2014; 32: 93–97.
14. Hennig C. Cluster-wise assessment of cluster stability. *Comput Stat Data Anal* 2007; 52: 258–271.
15. Salunke S, Tuleu C. Formulating better medicines for children – still too far to walk. *Int J Pharm* 2016; 2: 1124–1126.
16. Vallet T et al. Preliminary development of a tool assessing the acceptability of medicines for paediatric use. Abstract ID 47–7th Conference of European Paediatric Formulation Initiative. Antwerp, Belgium. *Int J Pharm* 2016; 2: 1146–1147.
17. Vallet T et al. Explorations of factors affecting medicine acceptability using standardized evaluations. Abstract ID 55–8th Conference of European Paediatric Formulation Initiative. Lisbon, Portugal. Proceedings of the Conference. 2016.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1. The number of combinations of categories observed over the course of data collection.

Figure S2. Acceptability map using four clusters (dimensions 1 and 2).

Table S1. Demographic characteristics of the patients.

Table S2. Characteristics of the assessed medicines.

Communications affichées congrès internationaux

Vallet et al. 2015. 7^{ème} Conférence EuPFI

PRELIMINARY DEVELOPMENT OF A TOOL ASSESSING THE ACCEPTABILITY OF MEDICINES FOR PAEDIATRIC USE



T. Vallet^{1,2}, F. Ruiz¹, A. Tadmouri¹, J. Blomkvist¹, A.M. Pense-Lheritier³, A. Aoussat².

¹ClinSearch - 110, Avenue Pierre Brossolette, 92240 Malakoff.
²Laboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPI) - Arts et Métiers ParisTech - 151, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.
³EBInnov - Ecole de Biologie Industrielle (EBI) - 13, Boulevard de l'Hautail, 95000 Cergy.

Introduction

Acceptability is defined as "the overall ability and willingness of the patient to use and its care giver to administer the medicine as intended" and it is determined by the characteristics of the medicine and the user [1].
 Acceptability of medicines for paediatric use is critical to ensure patient adherence and consequently treatment success. However, developing an age-appropriate and acceptable paediatric formulations remains a challenge [2].
 We hypothesize that we could design a predictive model of acceptability based on the characteristics of medicines and users. Our research program aiming at developing a tool that shall participate to the acceptability assessment standardization during the paediatric formulation development.

Objective

The purpose of this preliminary study is to evaluate the feasibility of identifying acceptability profiles of medicines using parents' observations and data mapping process.

Questionnaire content

- 13 questions:**
- Medicine: name and required dose.
 - Child: gender, age and treatment initiation.
 - Parent's observations: result of the intake, child's reaction and manipulation-administration time.
 - Administration: methods used to achieve it and who is responsible for it.
 - Patient and caregiver perceptions: ease experienced in preparing and administering the medicine and comments on acceptability.

Results - Sample characteristics

- **66 questionnaires** were collected before 12th July 2015.
- **52 distinct medicines** were assessed including 11 assessed more than once.

Patients		n = 66
Female gender		40 (61)
Age (years)		4 ± 3
Medicines		n = 52
Route of administration	Oral	42 (81)
	Other include: ocular, nasal, pulmonary, ear, rectal.	
Dosage form	Powder for suspension	19 (37)
	Solution	12 (23)
	Syrup	6 (12)
	Other include: suspension, granule for suspension, ointment, orodispersible, suppository, tablet.	
Therapeutic subgroup	Antibacterials	19 (37)
	Analgesics	4 (8)
	Other include: antihistamines, ophthalmologicals, acid related disorders, obstructive airway diseases, cough and cold, vitamins, corticosteroids...	

Results are given in numbers and percentages n(%) or means ± SD

Results - Medicines' acceptability

• These charts present the observations made by parents during the first administration.

• This chart presents the methods used to achieve the first administration.

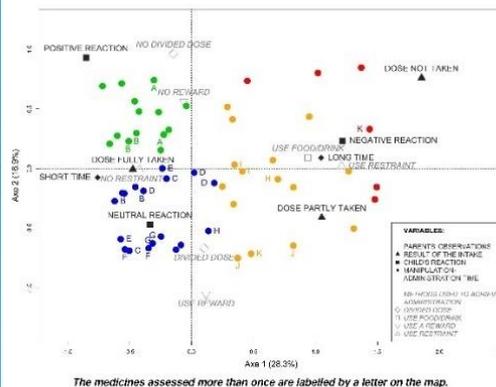
Methods

Design Observational, cross-sectional, multi-center and anonymous study.
Period Date of first enrolment : 9th May 2015 - Enrolment is ongoing.
Sites 300 pharmacies in Paris area.
Population Children under 15 to whom a medicine was prescribed.
Data collection Parents were verbally approached by recruiters and written information was given to them (study presentation, web-questionnaire URL, personal login password, content of the questionnaire). They had to complete the web-questionnaire after the first medicine administration that followed treatment(s) delivery.
Statistical methods The R packages *FactoMineR* and *MissMDA* were used to handle missing values and perform exploratory multivariate data analysis. Multiple Correspondence Analysis (MCA) was used to represent graphically relationships between parents' observations and medicines. Hierarchical Clustering on Principal Components (HCPC) was used to gather medicines into clusters representative of the acceptability profiles.

Results - Mapping

- How to read the map ?**
- This map contains the variables (parents' observations and methods used to achieve administration) and the medicines.
 - Categories of variables are close on the map if they were often selected together in the questionnaires.
 - Medicines are close on the map if their questionnaires were completed similarly. Medicines are characterized by the closest categories on the map.

MCA Factor map & HCPC Clusters



- The medicines assessed were mapped in a coherent way, almost all **medicines assessed more than once are in the same area of the map.**
- This analysis gathered successfully the medicines into **4 clusters**, matched with coherent associations between categories. The clusters correspond to **distinct acceptability profiles**: ranging from well accepted medicines (Cluster 1) to not accepted medicines (Cluster 4).
- **Cluster 1 - well accepted medicines (32%)**: required dose fully taken; child's positive reaction; short manipulation-administration time; no restraint; no reward; no divided dose.
- **Cluster 2 - accepted medicines (36%)**: required dose fully taken; child's neutral reaction; short manipulation-administration time; no restraint; use a reward; divided dose.
- **Cluster 3 - poorly accepted medicines (23%)**: required dose partly taken; child's negative reaction; long manipulation-administration time; use restraint.
- **Cluster 4 - not accepted medicines (9%)**: medicine not taken; child's negative reaction; long manipulation-administration time; use food/drink; use restraint.
- **32% of medicines were poorly or not accepted.**

References

- [1] EUROPEAN MEDICINE AGENCY. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013.
- [2] TULEU and BREITKREUTZ. Educational paper: formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. Eur J Pediatr. 2013.

Conclusion

These preliminary results showed that cluster mapping offers an interesting process to define distinct acceptability profiles and to assign medicines to each profile. Recruitment is ongoing and will be open to other districts and countries during several seasons to enrich our database.
 The classification of medicines will be linked to the characteristics of the users and the medicines considered as the most likely to determine the acceptability.
 These data will enable us to design a predictive model of acceptability of medicines for paediatric use.

For more information please contact :
 Thibaut VALLET
 thibaut.vallet@clinsearch.net

Vallet et al. 2016. 8^{ème} Conférence EuPFI

EXPLORATIONS OF FACTORS AFFECTING MEDICINE ACCEPTABILITY USING STANDARDIZED EVALUATIONS

VALLET T.^{1,2}, RUIZ F.¹, PENSE-LHERITIER A.M.³ & AOUSSAT A.²

¹ ClinSearch - 110, Avenue Pierre Brossollette, Malakoff, France.
² Laboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPi) - Arts et Métiers ParisTech - 151, Boulevard de l'Hôpital, Paris, France.
³ Ecole de Biologie Industrielle (EBI) - 49, Avenue des Genottes, Cergy-Pontoise, France.

Contexte

Acceptability of medicine for paediatric use is likely to be critical for ensuring treatment success [1]. Developing acceptable medicine is challenging and knowledge on acceptability is limited. Recently, an original tool allowing standardized evaluation of medicine acceptability has been developed [2]. This poster presents the tool and the preliminary explorations of factors affecting medicine acceptability.

Methods

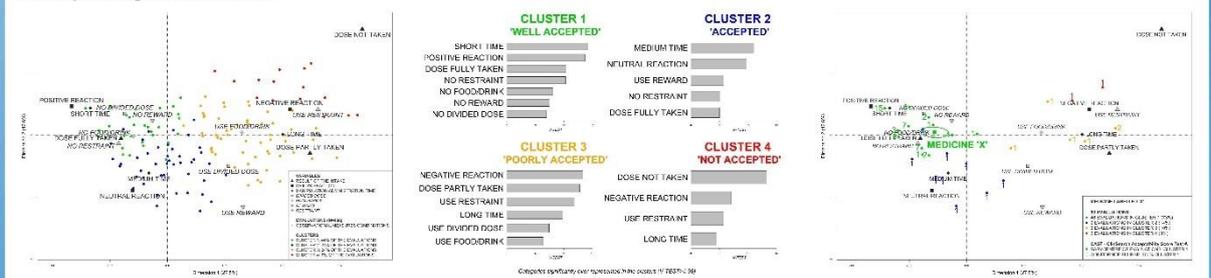
Design	Observational, cross-sectional, multicentre and anonymous study.
Period	Mai 2015 → Ongoing.
Population	Children under 15 receiving any medicine into community pharmacies.
Recruitment	We initiated more than 800 recruiting centres throughout France. Written information (web-questionnaire content, URL and personal login password) was given to voluntary parents during treatment(s) delivery.
Data collection	Web-questionnaire focused on the first medicine's administration following study inclusion. Participants had to provide information on the patient (age, gender...), the medicine (name, dose...) and its use (result of the intake, child's reaction, manipulation-administration time and methods used to achieve the administration such as use food/drink or use restraint...).
Statistical methods (R software)	Multiple Correspondence Analysis was used as the mapping process to build the acceptability map. Hierarchical Classification on the Principal Components was used as the clustering process to define acceptability profiles.

Sample characteristics

Patients		n = 436
Girl		210 (48%)
Age (years)		4 sd(3)
Medicines (particular dosage form)		n = 162
Route of administration	Oral	135 (83%)
	Other (10% < >2%): rectal, pulmonary, ocular.	20 (12%)
Formulation type	Powder for oral suspension	41 (25%)
	Syrup	16 (10%)
	Other (10% < >2%): oral sol., oral susp., powder for oral sol., orally disintegrating tablet, drops for oral sol., granules for oral susp., tablet, suppository, ocular sol., susp. for inhalation.	79 (49%)
Therapeutic group (ATC2)	Antibacterials (J01)	51 (32%)
	Other (10% < >2%): Analgesics (N02), Corticosteroids (H02), Cough and cold (R03), Antihistamines (R04), Drugs for obstructive airway diseases (R03), Antidiarrheals (A07), Ophthalmologicals (S01), Drugs for functional gastrointestinal disorders (A03).	77 (48%)

Results are given in numbers and percentages or mean and standard deviation

Acceptability assessment

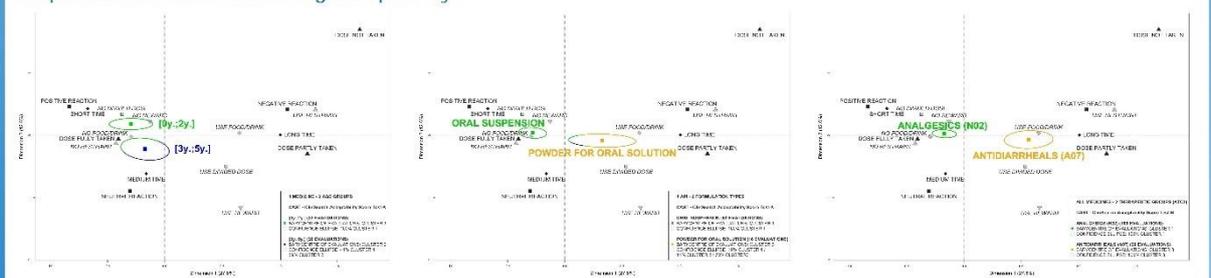


Acceptability map: the categories of variables often selected together in the questionnaires are close on the map. They characterize the closest evaluations.

Acceptability profiles: the evaluations were gathered into 4 clusters. The clusters matched with coherent associations between categories defining distinct profiles.

Acceptability of a medicine: a medicine is positioned at the barycentre of its evaluations and linked to a profile. Acceptability differs if confidence ellipses do not overlap.

Explorations of factors affecting acceptability



Age of patients: the evaluations of medicine 'X' were sorted by age and barycentres were plotted. This medicine was well accepted under 3 and accepted in children between 3 and 5.

Formulation type: the medicine 'X' designed as oral suspension was well accepted while the same API designed as powder for oral solution tend to be poorly accepted.

Therapeutic group: analgesics (14 medicines) which contain the API of medicine 'X' were well accepted, although antidiarrheals (7 medicines) were poorly accepted.

References

- [1] EUROPEAN MEDICINE AGENCY. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013.
- [2] RUIZ F, et al. Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population. J Pharm Pharmacol. 2016;25(10):12547.

Conclusion

This original tool provides standardized acceptability evaluations in a visual and intelligible form. Any medicine could be positioned on the map and characterized by an acceptability profile. Thus, the model allows standardized evaluation of medicine acceptability and relevant comparisons among formulations can be performed.

Difference in acceptability has been observed depending on age of patients, formulation of API or therapeutic group of medicine. Complementary explorations highlighted the influence of medicine features such as the strength or the flavour.

These preliminary explorations must be validated. Recruitment is ongoing. Continuously implementing the model with new data will improve knowledge on acceptability.

For more information please contact :
 Thibault VALLET
 thibault.vallet@clinscarch.net

Vallet et al. 2017. 6^{ème} Symposium E3S

DEVELOPMENT OF A TOOL ASSESSING MEDICINES ACCEPTABILITY IN NEONATES, INFANTS AND TODDLERS

VALLET T.^{1,2}, RUIZ F.¹, AUSSAT A.² & PENSE-LHERITIER A.M.³

¹ ClinSearch - 110, Avenue Pierre Brosolette, Malakoff, France.

² Laboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPI) - Arts et Métiers ParisTech - 151, Boulevard de l'Hôpital, Paris, France.

³ Ecole de Biologie Industrielle (EBI) - 49, Avenue des Genottes, Cergy-Pontoise, France.

Introduction

Medicines are particular products due to prescriptive consumption. Nevertheless users' needs shall be considered to design accepted medicines. While medicines acceptability is crucial in paediatric population, there were no internationally harmonized testing methods developed [1]. Neonates, infants and toddlers require specific evaluation techniques as they cannot answer themselves sensory and consumer testing [2]. This abstract presents the development of an original tool allowing evaluation of medicines acceptability in children under 36 months.

Methods

Recruitment Recruitment was conducted throughout France, in collaboration with a network of doctors and pharmacists, into hospitals or community dispensaries. Written information (web-questionnaire content, URL and personal login password) was given to voluntary parents of children under 36 months receiving any medicine.

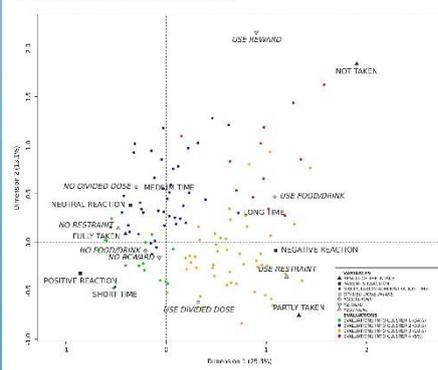
Data collection Web-questionnaire focused on the first medicine's use following study inclusion. Participants had to provide information on the patient (age, gender...) and the medicine (name, dose...). Observational measures reflecting ability and willingness of patients and caregivers to use any medicine were collected: the result of the intake, the preparation and administration times, the patient's reaction and the methods used to achieve administration such as use food/drink, divided dose intake or restraint.

Statistical methods (R software) A descriptive model defines an acceptability reference framework combining all the observational measures. Multiple Correspondence Analysis (MCA) summarizes dataset key information into the acceptability map. Then, Hierarchical Clustering on Principal Components (HCPC) gathers the evaluations into clusters defining acceptability profiles.

Sample characteristics

Patients		n = 363
Girl		172 (48%)
Age (months)	[0;11]	144 (39%)
	[12;23]	97 (27%)
	[24;36]	122 (34%)
Medicines (particular dosage form)		n = 113
Route of administration	Oral	88 (79%)
	Other (10%): rectal, pulmonary, parenteral, ocular.	20 (18%)
Formulation type	Powder for oral suspension	32 (29%)
	Other (10%): oral susp., syrup, oral sol., suppository, granules for oral susp., powder for oral sol., susp. for inhalation, drops for oral sol., sol. for injection, ocular sol.	63 (56%)
Therapeutic group (ATC2)	Antibacterials (J01)	51 (32%)
	Other (10%): Analgesics (N02), Drugs for obstructive airway diseases (R03), Corticosteroids (H02), Antihistamines (R05), Drugs for functional gastrointestinal disorders (A03), Antidiarrheals (A07), Vitamins (A11), Ophthalmologicals (S01), Cough and cold (R05), Anti-inflammatory (M01)	77 (48%)

Acceptability evaluation

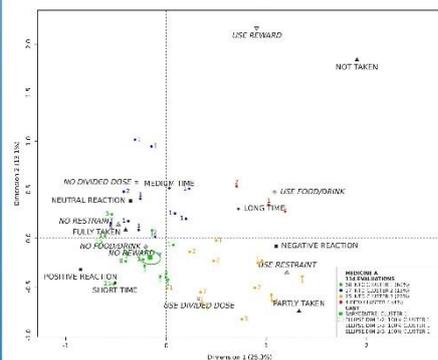


Acceptability map

The 3D acceptability map summarizes the major information of the evaluations set (50% of the total inertia). Categories of variables are close on the map if they were often selected together in the questionnaires. They characterize the closest evaluations.

Acceptability profiles

The evaluations were gathered into 4 clusters defining acceptability profiles. The profiles are described by the categories significantly over-represented into the clusters.



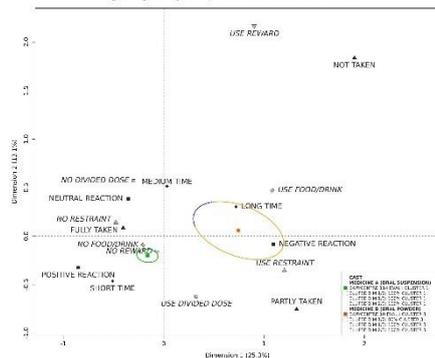
Acceptability of a medicine

(CAST - ClinSearch Acceptability Score Test™)

A medicine is positioned on the map at the barycentre of its evaluations. The barycenter is assigned to an acceptability profile and 90% confidence ellipses for the dimensions 1-2, 1-3 and 2-3 are drawn around it.

Comparing acceptability of medicines

Acceptability of distinct medicines differs if confidence ellipses do not overlap on the map.



References

- [1] EUROPEAN MEDICINE AGENCY. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013.
- [2] GUINARD JX. Sensory and consumer testing with children. Trends in Food Science & Technology. 2001;11:273-83.

Conclusion

Using this observational approach any medicines could be positioned on the acceptability map and assigned to an acceptability profile. This acceptability reference framework provides standardized acceptability evaluations and relevant comparisons among medicines in a visual and intelligible form. As well as for medicines, the evaluations could be gathered according to patients' features (age, sex, socio-cultural background...) or medicines' characteristics (sweetener, flavour...) to explore their impact on acceptability. The use of extracted knowledge on acceptability should improve the quality of new medicines designed. This methodology should be appropriate to develop similar acceptability reference framework in other domains.



For more information please contact :
Thibault VALLET
thibault.vallet@clinsearch.fr



Vallet et al. 2017. 9^{ème} Conférence EuPFI

INFLUENCE OF USER AND MEDICINE CHARACTERISTICS ON ACCEPTABILITY IN PAEDIATRIC

VALLET T.^{1,2}, PENSE-LHERITIER A.M.³, AOUSSAT A.² & RUIZ F.¹

¹ ClinSearch - 110, Avenue Pierre Brossollette, Malakoff, France.

² Laboratoire Conception de Produits et Innovation (LCPI) - Arts et Métiers ParisTech - 151, Boulevard de l'Hôpital, Paris, France.

³ Ecole de Biologie Industrielle (EBI) - 49, Avenue des Genottes, Cergy-Pontoise, France.

Introduction

Recently, a novel tool, CAST - ClinSearch Acceptability Score Test[®], has been developed to standardize the evaluation of medicine acceptability in paediatric [1]. This acceptability reference framework allows medicine acceptability scoring in a visual and intelligible form as well as explorations of factors impacting acceptability. The present exploration has incorporated additional data doubling the dataset previously presented [2], and has aimed to study the influence on acceptability of patient age, product formulation and type of active pharmaceutical ingredients.

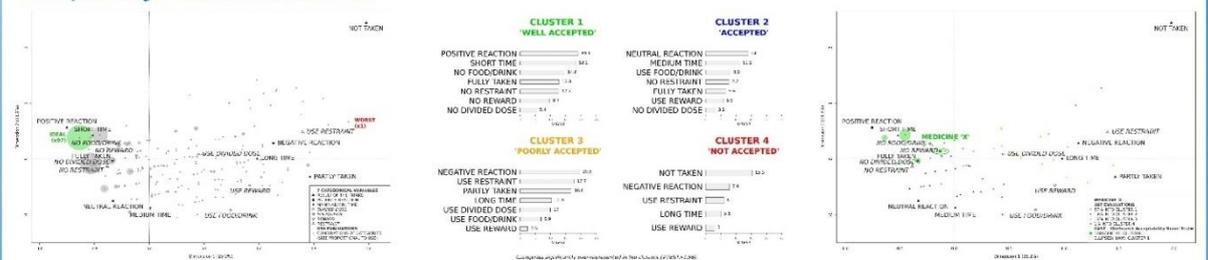
Methods

Data collection Observational study on medicines use in children (0-14 years) receiving any treatment in hospitals and community dispensaries. The healthcare professional (e.g. physician) or caregiver (e.g. parent) observing the 1st medicine use (following study inclusion) performed objective measures focused on observable content, then completed a web-questionnaire.

Dataset We collected 856 evaluations focusing on the use of 243 distinct medicines. Each evaluation of a particular medicine taken by a child, resulted in a combination of categories of the following 7 variables included in the analysis without weights to describe the acceptability: result of the intake (fully, partly, or not taken), patient's reaction (positive, neutral, or negative), manipulation-administration time (short, medium, or long), and the use, or not, of methods to achieve administration (divided dose, food/drink, reward, or restraint).

Data analysis Multiple correspondence analysis summarized any similarities between evaluations, and the relationships among categories, in a 3D acceptability map. Hierarchical classification on the principal components then k-means consolidation gathered the evaluations into clusters defining either 2 (effective cut-off) or 4 (exploration) acceptability profiles. The barycentre of the evaluations of a particular medicine, or any factors of interest (e.g. patient age or medicine formulation), defined its position on the acceptability map. The barycentre was assigned to the nearest cluster defining the medicine's acceptability profile. Three 90% confidence ellipses defined an area containing the barycentre's true position.

Acceptability reference framework

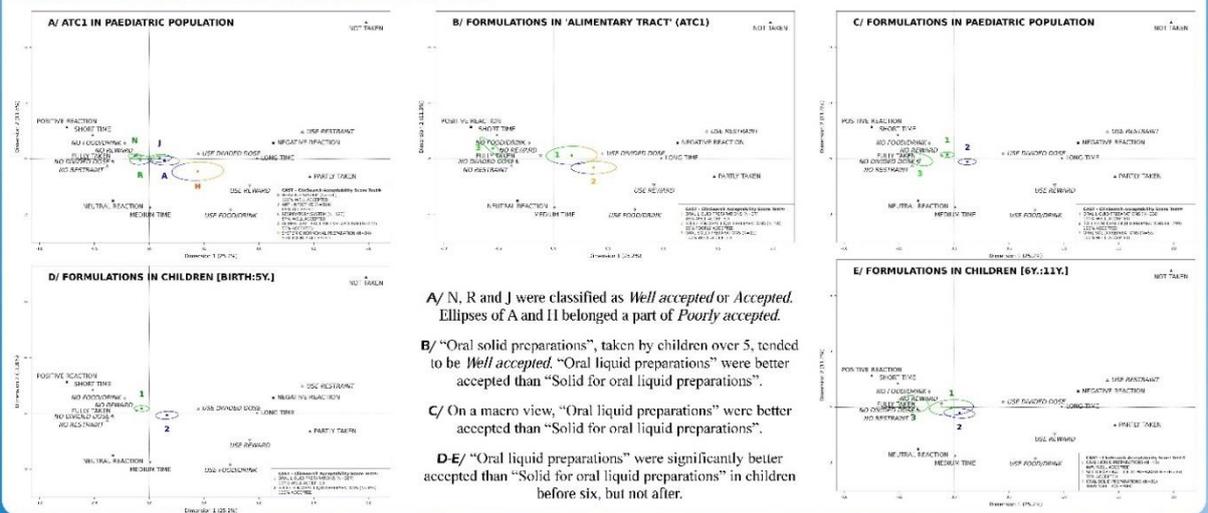


Map/ Evaluations completed in a similar manner, and categories that were often selected together, converge on the map.

Profiles/ The clusters characterized by the categories over-represented into them, define relevant acceptability profiles.

Score/ The acceptability profile of the barycentre, and the proportion of ellipses belonging to it, structure the score.

Influence of user and medicine characteristics



References

- [1] RUIZ F, et al. Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population. J Pharm Pharmacol. 2017. 69(4). 406-416.
- [2] VALLET T, et al. Explorations of factors affecting medicine acceptability using standardized evaluations. Abstract ID55 - 8th Conference EuPFI, Lisbon, Portugal. 2016.

Conclusion

We confirmed, with this reference framework, that category of active pharmaceutical ingredients, product formulation, and patient age, have a significant impact on acceptability. The influence of these factors varied depending on the population or product group of interest. These results highlight the combined effect of user and medicine characteristics, and emphasize the multi-dimensional nature of acceptability. Influence of other characteristics of user (underlying disease, caregiver profile, setting...) and medicine (strength, flavour...) were similarly attested. Designers have to consider the different dimensions of acceptability to develop an acceptable medicine for a targeted population of patients.



For more information please contact :
Thibault VALLET
 thibault.vallet@clinsearch.net



CONCEPTION D'UN OUTIL D'EVALUATION DE L'ACCEPTABILITE DES MEDICAMENTS

RESUME :

Le développement d'un médicament est réalisé afin de répondre à des objectifs thérapeutiques tout en prévenant les risques pour les patients. L'observance du patient, soit le suivi rigoureux de la prescription du médecin, est une condition primordiale de la réussite du traitement. L'acceptabilité, qui peut être définie comme la capacité et la bonne volonté du patient à utiliser, et de son donneur de soins à administrer, le médicament tel que prévu, joue un rôle crucial dans l'observance, notamment chez les individus les plus vulnérables. L'acceptabilité d'un médicament est déterminée par ses caractéristiques et celles des utilisateurs. Le concepteur se doit de considérer les spécificités des utilisateurs cibles pour assurer l'adéquation d'un nouveau produit avec leurs besoins. Intégrer l'évaluation de l'acceptabilité au développement pharmaceutique et clinique des médicaments apparaît alors d'une importance de premier ordre. A ce jour, il n'existe aucun outil validé et reconnu internationalement permettant d'évaluer ce concept multi-dimensionnel. Cette carence s'accompagne d'un manque de connaissances sur ce phénomène complexe. Ces travaux de thèse propose une méthodologie support du processus de conception, basée sur un outil innovant, le référentiel d'acceptabilité. Le référentiel permet de définir les caractéristiques médicament qui offriront le meilleur profil d'acceptabilité au regard de la population cible. Ainsi il permet d'optimiser la qualité des solutions proposées par les concepteurs dès les phases amonts du processus de conception. Par ailleurs, en standardisant la mesure de ce concept, le référentiel facilite la prise de décision relative à la validation du produit. La méthodologie développée et appliquée dans le domaine des médicaments a été formalisée pour être utilisable dans d'autres univers d'étude.

Mots clés : Acceptabilité; Médicament; Outil de mesure; Conception

DEVELOPMENT OF A VALIDATED TOOL TO ASSESS PATIENT ACCEPTABILITY OF MEDICINES

ABSTRACT :

Medicine development must satisfy efficiency and safety objectives. Patient compliance with physician's prescription is an essential condition to achieve these objectives. Patient acceptability of a medicine improves patient compliance and thus ensures drug success, in particular in paediatric and geriatric populations. Acceptability could be defined as the overall ability and willingness of the patient to use, and its care giver to administer, the medicine as intended. Acceptability is driven by the users' and the products' characteristics. Thus, designers have to consider the specific features of the targeted users to develop a medicine with the most adapted characteristics to reach the best acceptability. Evaluation of the acceptability should be an integral part of pharmaceutical and clinical development. Today, knowledge on this complex phenomenon is still fragmented and there are no internationally agreed method available to assess this multidimensional concept. Consequently, there is a limited knowledge on acceptability. This document sets out the development of a methodology supporting product design, based on a validated tool, the acceptability reference framework. This tool provides designers with relevant knowledge usable from the early stage of medicine development. Furthermore, standardized medicines acceptability evaluation provided by the tool ease validation of requirement. As this research was carried out in a medical field, we propose a formalized methodology transferable to other domains.

Keywords : Acceptability; Medicine; Assessment tool; Design