

## Adhésion partielle au traitement, schizophrénie, et les antipsychotiques de seconde génération

M.Floris, A.Masson, B.Delatte, A.De Nayer,  
M-A.Domken, V.Dubois, B.Gillain, E.Stillemans,  
J.Detraux

# TABLE DES MATIERES

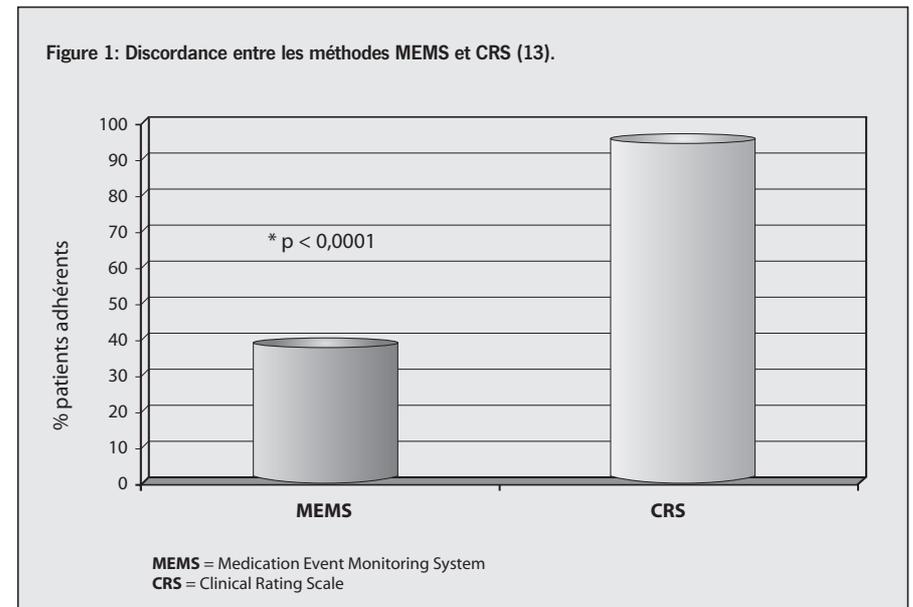
<b>1. Introduction</b>	<b>3</b>	<b>7. Stratégies thérapeutiques pour améliorer l'adhésion</b>	<b>14</b>
<b>2. Définition</b>	<b>3</b>		
<b>3. Conséquences de la non-adhésion</b>	<b>5</b>	7.1. Eléments liés à la médication	14
<b>4. Incidence-prévalence</b>	<b>6</b>	7.1.1. Simplification du schéma thérapeutique vs associations médicamenteuses	14
<b>5. Méthodes d'évaluation de l'adhésion</b>	<b>7</b>	7.1.2. Recherche de la dose minimale efficace	14
5.1. L'évaluation clinique: observation et entretien clinique	7	7.1.3. Effets secondaires	15
5.2. Mesures biologiques	8	7.1.4. Utilisation des formes retard	15
5.3. Mesure électronique	8	7.1.5. Switch des neuroleptiques vers des antipsychotiques de seconde génération ou per os vers I.M.	15
5.4. Le MPR	8	7.1.6. Utilisation d'un nouvel antipsychotique injectable à action prolongée	16
5.5. Les questionnaires	8	7.2. Eléments non-liés à la médication	17
5.5.1. Le Drug Attitude Inventory (DAI-30)	8	7.2.1. L'entretien motivationnel et dérivés	17
5.5.2. Le MAQ (Medication Adherence Questionnaire)	9	7.2.1.1. Psycho-éducation	17
5.5.3. Medication Adherence Rating Scale (MARS)	9	7.2.1.1. L'expérience du patient	17
5.5.4. Le Rating of Medication Influences (ROMI)	9	7.2.1.2. L'expérience des proches	17
5.5.5. Le Tablets Routine Questionnaire (TRQ)	9	7.3. Prévention	18
<b>6. Facteurs influençant l'adhésion thérapeutique</b>	<b>9</b>	7.4. Gestion autonome de la médication	19
6.1. Facteurs liés au médicament	9	7.5. Modèles de l'adhésion	19
6.1.1. Efficacité et effets indésirables	9	7.5.1. L'adhésion imposée	19
6.1.2. Délai d'action	10	7.5.2. L'adhésion volontaire	20
6.1.3. Complexité de la prescription	11	7.5.3. L'adhésion collaborative	20
6.1.4. Mode d'administration	11	<b>8. Conclusion</b>	<b>21</b>
6.1.5. Coût du traitement	11	<b>9. Recommandations</b>	<b>21</b>
6.2. Facteurs liés aux patients et à la maladie	11		
6.2.1. Facteurs sociodémographiques	11		
6.2.2. Conscience morbide et anosognosie	11		
6.2.3. Croyances et attitudes négatives du patient	12		
6.2.4. Dysfonctionnements cognitifs	12		
6.2.5. Troubles du sommeil et des rythmes circadiens	12		
6.2.6. Symptomatologie délirante	13		
6.2.7. Comorbidité: alcool ou abus de substances	13		
6.3. Facteurs environnementaux	13		
6.4. Facteurs liés au médecin et à l'équipe soignante	13		
6.4.1. Relation médecin-patient	14		
6.4.2. Psycho-éducation	14		
6.4.3. Equipe soignante	14		

## Introduction

Selon le rapport de l'OMS de 2003 "Adherence to long-term therapies: evidence for action", la mauvaise adhésion des traitements des maladies chroniques est un problème qui ne fait que croître dans le monde entier. Un certain nombre d'évaluations rigoureuses, analysées dans le rapport de l'OMS, ont établi que, dans les pays développés, la proportion de malades chroniques respectant leur traitement n'était que de 50% et tout porte à croire qu'elle est bien plus faible dans les pays en voie de développement. Le problème de l'adhésion ne fera que s'amplifier suivant en cela l'accroissement de la charge des maladies chroniques dans le monde. L'adhésion insuffisante est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu'ils pourraient attendre de leurs médicaments. Elle entraîne des complications médicales et psychosociales, diminue la qualité de vie des patients. Au total, ces conséquences directes empêchent les systèmes de santé dans le monde entier d'atteindre leurs objectifs sanitaires. Il se pourrait que l'amélioration de l'adhésion donne de meilleurs résultats sanitaires que l'avènement de nouvelles technologies. L'amélioration de l'adhésion entraînerait une baisse significative des budgets de la santé, grâce à la diminution du nombre des interventions coûteuses, comme les hospitalisations prolongées et fréquentes, les soins d'urgence ou les soins intensifs (1).

**L'adhésion au traitement constitue un enjeu majeur dans l'efficacité des thérapeutiques en général, de celle de la schizophrénie en particulier.**

En psychiatrie, mais cela est aussi vrai pour d'autres disciplines médicales, environ un patient sur deux ne prend pas correctement son traitement. L'adhésion thérapeutique est une conduite; elle se définit par l'adéquation existant entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin. Si d'autres termes comme "observance" ou "compliance" sont également utilisés, tous renvoient aux différents aspects de soins: chimio- ou psychothérapie, mesures sociales mais aussi qualité du suivi ambulatoire (ponctualité aux



rendez-vous, réalisation des examens prescrits, etc.). L'étude de l'adhésion participe de l'intérêt actuel pour les aspects non spécifiques de la prescription et reflète le souci des praticiens d'utiliser au mieux les traitements biologiques à leur disposition (2). Les publications qui lui sont consacrées doublent tous les 5 ans, dans tous les secteurs de la médecine et en particulier en psychiatrie (3). Les facteurs impliqués sont aussi nombreux que complexes; le rapport de Haynes et Sackett les évaluait déjà en 1976 à environ 260 (4).

La problématique semble avoir gagné en urgence dans le cadre de la prise en charge des sujets atteints de schizophrénie (5), entre autres suite à l'apparition des formes injectables à action prolongée des nouveaux antipsychotiques.

L'adhésion partielle demeure l'un des problèmes majeurs de la prescription des antipsychotiques. Dans le DSM-IV-TR, la non-adhésion thérapeutique est mentionnée dans une catégorie additionnelle énumérant les facteurs cliniques devant retenir l'attention (V15.81) (6). Les conséquences de la non-adhésion sont majeures; elles doivent être envisagées d'abord en termes d'efficacité et de tolérance. Les conséquences économiques de la non-adhésion sont aussi à prendre en compte. La non-adhésion exerce une influence sur les symptômes du patient (7) et sur sa réhospitalisation (8); elle est de plus associée à des séjours hospitaliers plus longs (9), et en augmente aussi les coûts (10). La mauvaise adhésion est susceptible d'entraîner

une augmentation du nombre des hospitalisations, un accroissement de la morbidité et une diminution de la qualité de vie des patients. Les problèmes d'adhésion perturbent la relation soignant-soigné (11).

Inversement, l'adhésion au traitement est associée à une amélioration de la qualité de vie, des relations interpersonnelles, des symptômes de dépression, de la satisfaction de la vie, des problèmes médico-légaux et de la santé mentale en général. Néanmoins, les problèmes liés à l'adhésion sont encore insuffisamment pris en compte par les professionnels de la santé (12). L'adhésion est difficile à évaluer, comme le montre l'importante discordance entre diverses méthodes d'évaluation dans 2 études récentes (13,14) (Figures 1 et 2). Par ailleurs, la nature de l'affection à traiter influence le risque de non-adhésion thérapeutique (15) (Figure 3).

## Définition

Plusieurs termes pour l'adéquation existant entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin sont utilisés. "Adhérence" est un néologisme d'origine anglophone. "Consentement" est plutôt adapté aux essais thérapeutiques. "Alliance thérapeutique" et "contrat thérapeutique" soulignent l'importance de la relation de partenariat. Taubert préfère employer le terme de "coopération" et le définit par la négative (16). On définit:

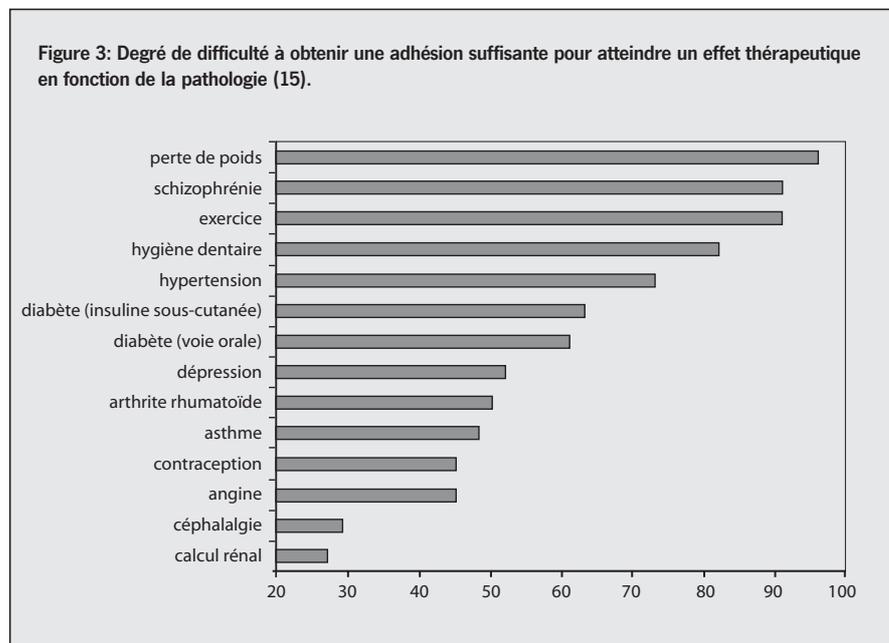
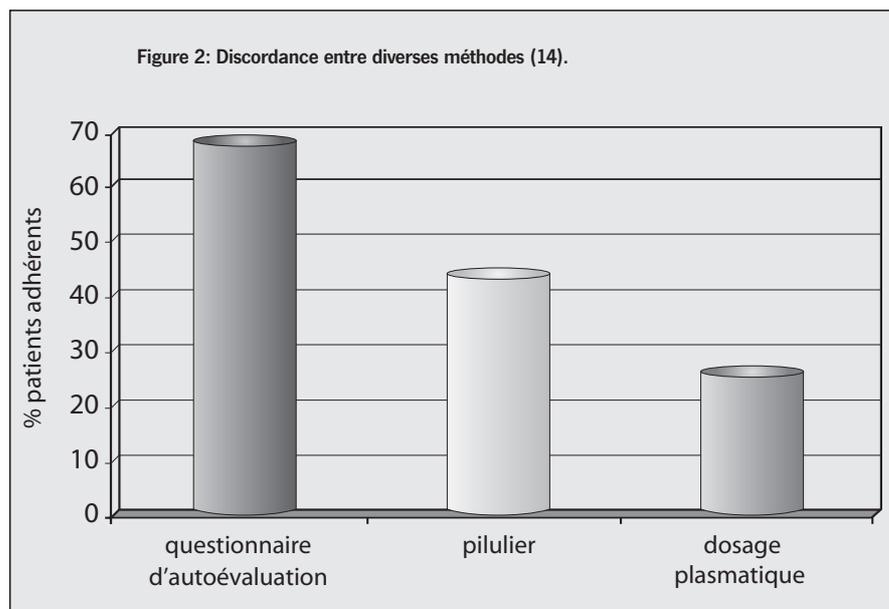
- "l'observance" comme l'action d'observer habituellement une règle en matière religieuse, ce qui appartient à l'ordre du magique et du religieux;
- son faux jumeau, "la compliance", comme un acquiescement, une action conforme à..., ou une basse complaisance, une soumission... répondant au verbe complaire ce qui introduit les notions de volonté du soignant, de soumission et de désir de plaire du patient).

De nombreuses associations anglo-saxonnes de malades militent en faveur de l'utilisation du terme d'adhésion à la place de celui d'observance ("adherence", plutôt que "compliance" en anglais). En effet, l'adhésion au traitement reconnaît la participation active du patient dans une alliance incluant responsabilité partagée et collaboration efficace (5, 17). De même, Marder nous dit que le concept d'adhésion est proposé comme une alternative pour accentuer le rôle du patient comme collaborateur actif dans les décisions concernant son traitement (18). Néanmoins, selon une revue récente du New England Journal of Medicine, ces deux termes sont imparfaits et peu explicites pour décrire ce comportement du patient (19).

**L'adhésion est la concordance optimale du partenariat médecin-patient.**

L'adhésion désigne la façon dont le patient prend un traitement prescrit; l'adhésion idéale étant l'exécution adéquate, qualitative et quantitative, d'une prescription médicale et en particulier médicamenteuse. Sa signification s'élargit pour devenir une conduite centrée sur un objectif de soins individuels, l'amélioration de la santé du patient. Dans les traitements au long cours, crédités d'un effet préventif, elle devient un objectif de santé publique (20). Dès lors la problématique de l'adhésion dépasse le cadre individuel du patient, elle implique le prescripteur dans sa conviction d'avoir choisi le bon médicament, aux justes posologies, mais également d'avoir pris en compte les facteurs non spécifiques (21), l'effet placebo (22) et la dimension relationnelle (23).

Plusieurs définitions de l'adhésion existent (18), mais généralement l'adhésion se définit comme



étant le ratio, le degré de concordance, ou l'adéquation existant entre le comportement du patient et les conseils ou recommandations de son médecin (p.ex. 11, 12, 18, 24-26). Cette définition de l'adhésion peut être focalisée sur un des aspects du traitement (p.ex. le traitement médicamenteux, le suivi des règles d'hygiène de vie, la présence à des rendez-vous (12), etc.), ou concerner l'ensemble du traitement (11), par exemple, la capacité pour un patient d'entrer dans un programme thérapeutique. Pour Chen (27) une mauvaise adhésion peut revêtir plusieurs aspects:

- non-respect du contrat thérapeutique tacite passé entre le soigné et le soignant;
- rendez-vous de consultation manqués de manière répétitive;

- ignorance ou mauvaise interprétation des informations délivrées par le médecin;
- prise anarchique du traitement prescrit;
- arrêt intempestif du traitement prescrit.

L'adhésion peut être nulle, partielle ou totale (11). Cette notion permet de catégoriser les patients selon un continuum de ceux qui ne prennent aucune médication à ceux qui prennent toutes les médicaments prescrits (18). Corruble & Hardy (12), quant à eux, distinguent plusieurs niveaux d'adhésion aux médicaments:

- **La non-adhésion:** se caractérisant par l'absence totale de prise médicamenteuse
- **La sous-adhésion:** se traduisant par des omissions de prises ou par une interruption prématurée du traitement. C'est la modalité la

plus fréquente.

- **L'adhésion variable**: correspondant aux patients qui adaptent chaque jour la posologie de leur traitement en fonction de leur état
- **La sur-adhésion**: désignant un respect, excessivement strict, des prescriptions médicales et/ou une anticipation des prises et/ou une majoration des doses (en dehors de toute conduite addictive)

Kane et al (28) ont fait une enquête chez 50 experts du traitement pharmacologique des troubles psychotiques aux Etats-Unis. Ils leur ont fourni les définitions suivantes de l'adhésion destinées à être utilisées comme points de référence lors de la réponse à une série de questions sur l'évaluation et la prise en charge des problèmes d'adhésion:

- adhésion: omission de < 20% des médicaments,
- adhésion partielle: omission de 20%-80% des médicaments,
- non-adhésion: omission de > 80% des médicaments.

Le panel d'experts aurait lui-même fixé des seuils différents:

- adhésion: omission de < 25% des médicaments,
- adhésion partielle: omission de 25%-65% des médicaments,
- non-adhésion: omission > 65% des médicaments.

La plupart des auteurs considère comme adhérent parfait les patients qui prennent plus de 80% de leur traitement.

L'adhésion aux nouveaux antipsychotiques est habituellement considérée comme meilleure que celle aux neuroleptiques classiques en raison de leur meilleur profil d'effets indésirables. Cependant, Valenstein et al (29) a trouvé des résultats discordants.

Bien qu'il soit clair qu'en dessous d'un certain degré d'adhésion, les patients sont à risque de rechute, des seuils n'ont pas été déterminés. Ceci est en partie expliqué par le fait que l'impact de l'adhésion partielle est difficile à étudier, par exemple, les rechutes schizophréniques ne se produisant généralement pas immédiatement après l'arrêt du médicament mais plutôt après un délai de

plusieurs semaines à plusieurs mois (voire même des années) (30).

## Conséquences de la non-adhésion

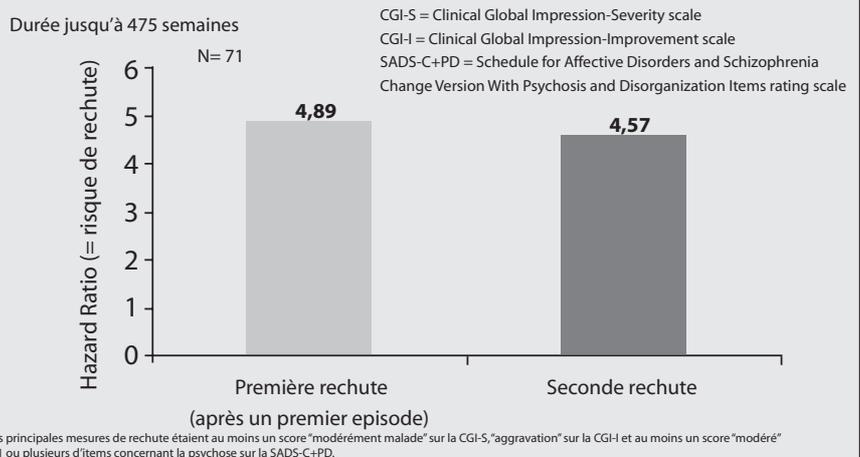
Une conséquence de la non-adhésion concerne la morbidité. Elle est fortement corrélée aux taux de rechute et de récurrence de l'affection traitée. Parmi les causes des rechutes psychotiques, la mauvaise adhésion au traitement est un facteur bien établi. Sur l'ensemble des cas de rechute survenant 1 an après une première hospitalisation, 40% sont attribuables à la non-adhésion, selon Weiden & Olfson (31) (Figure 4) (32). La mauvaise adhésion thérapeutique est source d'un accroissement du nombre d'hospitalisations (Figure 5) (9) et d'une exacerbation des symptômes (Figure 6) (7). Eaddy et al (33) ont constaté

chez les patients partiellement adhérents un risque d'hospitalisation plus élevé (49% de chance en plus) par rapport aux patients adhérents ( $p < 0,001$ ). Les auteurs ont fourni les définitions suivantes de l'adhésion comme points de référence: patients considérés comme partiellement adhérents si l'adhésion est < 80%, comme adhérents si l'adhésion se situe entre 80% et 125%, et comme sur-adhérents si l'adhésion est > 125%. Les conséquences sociales, professionnelles et familiales des hospitalisations itératives et des rechutes se mesurent en termes de réduction de la qualité de vie du sujet (Figure 7) (15). Les patients non adhérents augmentent le coût des soins lié à la prolongation des périodes d'exacerbation aux dépens de celles de rémission.

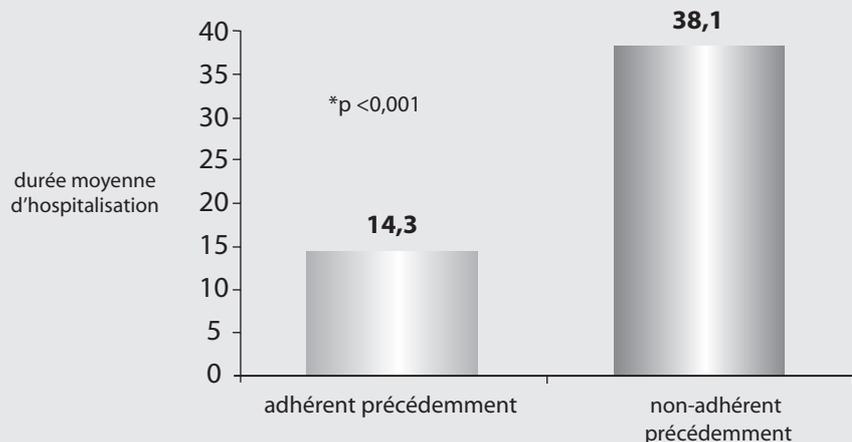
Au maximum, le pronostic vital peut être engagé en raison du risque de passage à l'acte autoagressif (suicide) et/ou hétéroagressif (homicide) à l'occa-

**Figure 4: Non-adhésion et rechute psychotique (32).**

Analyse de survie: le risque de présenter une première ou une seconde rechute\* lorsque la médication n'est pas prise est environ 5x plus grand que lorsqu'elle est prise



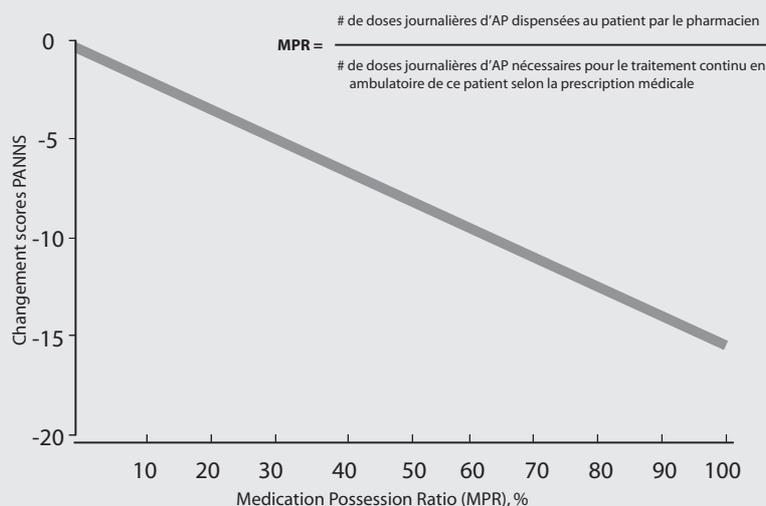
**Figure 5: Non-adhésion et durée moyenne d'hospitalisation (9).**



**Tableau 1: Impact du niveau d'adhésion sur le coût thérapeutique total (selon 36) (étude réalisée aux Etats-Unis).**

	% d'hospitalisation	Coût individuel annuel		
		Hospitalier (\$)	Ambulatoire (\$)	total (\$)
<b>Non-adhésion</b>	34,9	3.413	3.464	<b>6.877</b>
<b>Adhésion partielle</b>	24,1	2.689	3.693	<b>6.382</b>
<b>Adhésion</b>	13,5	1.025	3.776	<b>4.801</b>

**Figure 6: Amélioration de la PANSS en fonction du taux d'adhésion, exprimée par le MPR (7).**



sion d'une rechute (34). La non-adhésion se traduit aussi en termes économiques: coût des rechutes, des réhospitalisations, coût du gaspillage des médicaments, de la chronicisation et de la baisse de productivité due à la prolongation et à la multiplication des arrêts de travail (voir aussi **tableau 1** qui souligne la réduction du coût hospitalier en fonction de l'adhérence des patients). On voit que les patients adhérents diminuent le coût hospitalier. En revanche, une meilleure connaissance des traitements antipsychotiques par le patient serait susceptible d'avoir un impact économique positif, en réduisant la durée de l'hospitalisation (35).

**La non-adhésion au traitement est un facteur déterminant dans l'évolution péjorative de la maladie et de son impact économique.**

Une autre conséquence de la non-adhésion porte sur le stockage des médicaments non consommés. Les stocks ainsi constitués favorisent les conduites d'automédication. Ils sont aussi une source impor-

tante d'approvisionnement au cours des tentatives de suicide.

## Incidence-prévalence

Généralement, le phénomène de mauvaise adhésion se rencontre dans toutes les disciplines médicales (24, 37). Il semble être plus fréquent chez les patients présentant un trouble psychiatrique comparativement aux patients ayant une pathologie physique; cette différence peut être attribuée en

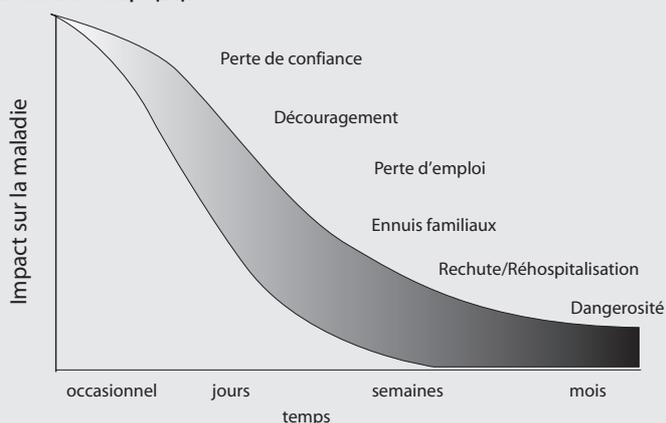
grande partie à l'utilisation des différentes méthodes pour évaluer l'adhésion. (37).

En psychiatrie, 15 à 25% des malades hospitalisés et 50% de ceux suivis en ambulatoire auraient une mauvaise adhésion thérapeutique (38); 20% des sujets n'achèteraient pas leurs médicaments dans le mois suivant la prescription et 30 à 50% des médicaments achetés seraient jetés ou non consommés et stockés (2). La non-adhésion concerne, toutes situations confondues en psychiatrie, environ 50% des patients (39).

Il est clair que la non-adhésion aux prescriptions médicamenteuses chez les schizophrènes est un problème majeur (**Figure 8**) (15). Corrigan et al (17) fournit les chiffres suivants pour des schizophrènes traités par neuroleptiques: 11 à 80% de non adhérents, avec un pourcentage moyen de 48% la première année et de 74% pour les 2 premières années cumulées. Le vécu du patient par rapport à son médicament apparaît comme un facteur déterminant de la non-adhésion. Quand les patients sont "adressés" par une unité hospitalière à une unité ambulatoire, 25 à 94% d'entre eux ne consultent pas. Selon Marder (18) différentes études rapportent que le défaut de l'adhésion chez les schizophrènes est de 50% ou plus. Cependant, on doit préciser que la plupart des patients schizophrènes sont seulement partiellement non-adhérents (18, 29, 40).

**Difficilement quantifiables en psychiatrie, l'incidence et la prévalence de la non-adhésion apparaissent toutefois très élevées.**

**Figure 7: Spirale illustrant l'impact péjoratif de l'adhésion partielle sur le patient et l'évolution de sa maladie au fil du temps (15).**



De fait, il est très difficile d'obtenir des chiffres cohérents pour des raisons méthodologiques (diverses méthodes, plus ou moins fiables) (24) et suite aux difficultés à définir clairement l'adhésion partielle. Cramer & Rosenheck (37) ont effectué une analyse de 24 études réalisées entre 1958 et 1994 qui ont tenté de mesurer le taux d'adhésion chez des patients traités par des antipsychotiques. Les chiffres concernant la non-adhésion varient de 24 à 90% (pourcentage moyen de 58%). La plupart des patients des études de la revue de Cramer & Rosenheck ont pour diagnostic la schizophrénie, mais on doit remarquer que les méthodes d'évaluation, utilisées dans les études analysées dans cette revue apparaissent peu fiables (18). Misdrahi et al (11) mentionnent que 16% à 80% des schizophrènes sont non-adhérents. Palazollo (5) a effectué une revue de la littérature sur l'ensemble des publications (34 études) parues entre 1985 et 2000 et a trouvé que le taux moyen d'adhésion partielle est de 46% concernant la prise quotidienne d'une médication orale (les résultats oscillant entre 5 et 85%), et 17% concernant les neuroleptiques retard (avec des valeurs allant de 0 à 54%). Valenstein et al (29) ont trouvé que l'adhésion aux nouveaux antipsychotiques n'est pas meilleure que celle aux neuroleptiques classiques (41,5% vs 37,8%). Sous la supervision de Peuskens et Linkowski (2004), présidents de la Ligue Belge de la Schizophrénie, une étude naturalistique, l'ADHES (ADHerencia ESquizofrenia), a été effectuée. Cette enquête visait à connaître la perception des médecins en matière d'adhésion et à évaluer les facteurs (liés aux patients et à leur environnement) influençant l'adhésion. L'échantillon observé portait sur 610 patients. Le taux général d'adhésion moyen des patients atteints de schizophrénie a été estimé par les médecins belges à 66,8% (95% CI: 27-92). Il s'est avéré que les médecins belges soupçonnent que 52% des patients décident de modifier spontanément leur posologie.

Les chiffres sont moins favorables chez les patients ambulatoires. Selon Weiden & Olfson (31), 50% des patients schizophrènes traités par neuroleptiques classiques sont non-adhé-

rents un an après la sortie de l'hôpital et 75% après 2 ans cumulés. Selon la revue de Lindström & Bingefors (24) les études chez les patients ambulatoires traités par neuroleptiques classiques montrent que 24 à 63% prennent moins que les posologies prescrites. Dans deux tiers des cas, les réhospitalisations sont directement attribuées à un défaut complet ou partiel d'adhésion (41). Dans l'étude de Lam et al (14), assez rigoureuse quant à la méthodologie de la vérification de l'adhésion, déjà 7 à 10 jours après leur sortie de l'hôpital, 25% des patients apparaissent partiellement adhérents (Figure 8). Diverses études ont aussi montré que l'adhésion est plus élevée les 5 jours qui précèdent ou suivent la consultation (le phénomène de "white-coat adherence") (19). L'avis du groupe de réflexion est qu'il n'est pas facile d'établir une ligne directrice vu la complexité du problème.

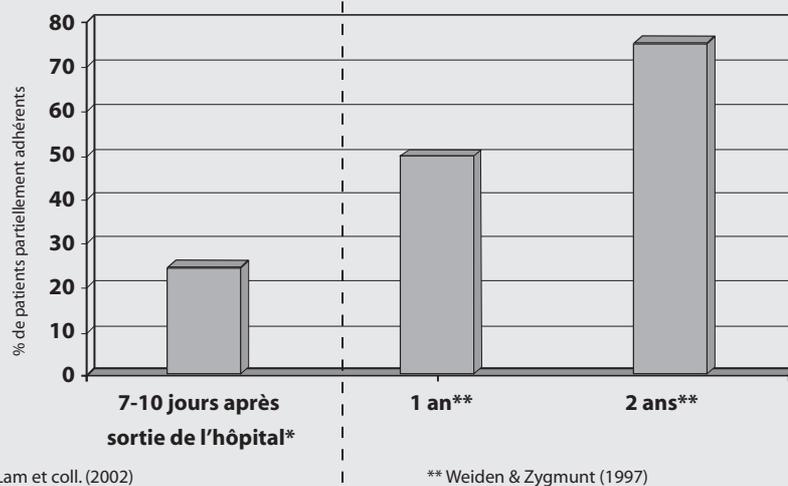
qu'un patient soit qualifié de non observant, combien de prises quotidiennes ou hebdomadaires doit-il omettre? Quel taux sanguin doit-on prendre en considération?) (5).

Plusieurs moyens d'évaluation ont été créés dans le but de mettre en évidence et d'estimer l'impact des facteurs influençant la qualité de l'adhésion médicamenteuse, moyens des plus simples aux plus sophistiqués, chacun ayant leurs avantages et désavantages (Tableau 2).

## L'évaluation clinique: observation et entretien clinique

L'évaluation par le clinicien est la méthode la plus simple. Ses modalités sont diverses. L'absence ou le retard lors d'un rendez-vous de consultation est un paramètre simple qui

Figure 8: Illustration de l'évolution dans le temps de l'adhésion partielle à un traitement antipsychotique (15).



## Méthodes d'évaluation de l'adhésion

Outre le flou de la définition, la mesure de l'adhésion est également difficile (40, 42, 43) (voir méthodes d'évaluation de l'adhésion). Il est difficile de comparer les divers travaux publiés, car il n'existe à l'heure actuelle aucune unanimité internationale concernant les critères objectifs d'un défaut d'adhésion médicamenteuse (p.ex., pour

permet d'évaluer des éléments influençant l'adhésion. L'entretien clinique permet une évaluation plus précise de l'adhésion, soit directement (en demandant au patient par l'intermédiaire d'une question ouverte s'il prend correctement son traitement), soit indirectement (p.ex. au travers des plaintes générées par les effets indésirables) (12). Néanmoins, le recours à des entretiens avec les patients peut entraîner une surestimation de l'adhésion (19).

**Tableau 2: Avantages et désavantages des méthodes d'évaluation de l'adhésion.**

Moyens d'évaluation	Avantages	Désavantages
Observation et entretien clinique	La méthode la plus simple	Pas standardisé, faible fiabilité et moindre validité Nuisible pour l'alliance thérapeutique (pilulier)
Mesure des taux sériques	Plus objective	Coût important et ne renseigne que sur les prises médicamenteuses les plus récentes Non réalisable avec toutes les molécules
Mesure électronique (MEMS)	Méthode intéressante à réserver à la recherche clinique	Fiabilité reste relativement faible (l'ouverture du pilulier n'étant pas synonyme de prise médicamenteuse) Mesure coûteuse
Questionnaires	Techniques les plus opérationnelles Instruments standardisés Faible coût	Incertitude résiduelle, nécessité de multiplicité

Le système de comptage de prise médicamenteuse (pilulier) présente le risque d'altérer la relation thérapeutique par son caractère trop intrusif. De plus, cette méthode d'évaluation est liée à une faible fiabilité (cette technique surestime le taux d'adhésion) (19, 44) et est exceptionnellement appliquée en pratique clinique quotidienne (45).

## Mesures biologiques

Preskorn et al (46) soulignent l'intérêt de développer des méthodes de dosage sanguin concernant les molécules antipsychotiques. Ce dosage permettrait, outre de vérifier la prise effective du traitement, d'éviter la toxicité et les effets secondaires dus à une éventuelle posologie trop élevée. Mais, de tels outils restent difficilement exploitables en pratique clinique (47). Des alternatives aux dosages sanguins de la molécule et/ou de ses principes actifs ont été décrites (p.ex. mesures répétées du taux plasmatique de prolactine lors de la prise d'un traitement antipsychotique, et dosages pouvant être effectués dans d'autres milieux biologiques, tels que la salive, ou l'urine). L'utilisation de marqueurs associés à la molécule a même été préconisée (5).

Les différences interindividuelles dans le métabolisme des médicaments et la durée qui sépare

la prise médicamenteuse du prélèvement rendent les dosages imprécis. Les dosages plasmatiques et urinaires sont utiles, mais ne donnent d'information que sur l'adhésion des jours précédant le prélèvement, en fonction de la demi-vie du produit (11). En résumé, on peut dire que les mesures biologiques sont rarement utilisées, en raison du coût important et de tout ce qui précède.

## Mesure électronique

Le MEMS (*Medication Event Monitoring System*) améliore la fiabilité et surtout la précision de la mesure. Le MEMS utilise un pilulier électronique capable d'enregistrer les jours et heures d'ouverture et de fermeture du pilulier. Un microprocesseur intégré dans le couvercle d'un boîtier enregistre l'heure et la date à chaque ouverture. Les données sont ensuite traitées à l'aide d'un ordinateur. Plus qu'une technique de mesure du taux d'adhésion ce système permet aux cliniciens et chercheurs de mieux comprendre le comportement du patient vis-à-vis du médicament (44). Divers paramètres peuvent être mesurés, comme par exemple le pourcentage des doses prescrites effectivement prises, l'intervalle moyen entre les ouvertures successives, le nombre moyen de prises oubliées, différées ou anticipées. Néanmoins, l'ouverture du pilulier n'implique pas nécessairement une prise médicamenteuse (19, 48).

## Le MPR

Le MPR (*Medication Possession Ratio*), utilisé dans diverses études (7,8) (voir aussi figure 6), est un système de comptage de prise médicamenteuse permettant de mesurer l'adhésion à l'aide d'un rapport, le MPR est calculé comme étant l'expression en % de:

$$\frac{\# \text{ de doses journalières d'AP dispensées au patient par le pharmacien}}{\# \text{ de doses journalières d'AP nécessaires pour le traitement continu en ambulatoire de ce patient selon la prescription médicale}}$$

**Les méthodes d'évaluation de l'adhésion sont nombreuses et imparfaites tout en laissant la préférence aux questionnaires d'auto-évaluation.**

## Les questionnaires

L'emploi des questionnaires est la technique la plus opérationnelle. Il s'agit d'instruments standardisés dont l'intérêt est d'évaluer de façon reproductible le taux de non-adhésion dans une population de patients sélectionnés et de rechercher certains facteurs prédictifs liés au phénomène. Ces questionnaires d'autoévaluation allient efficacité et faible coût. Il ne nécessitent pas de formation particulière et la durée de passation est réduite (11).

### *Le Drug Attitude Inventory (DAI-30)*

L'échelle la plus connue dans le domaine de la recherche sur l'adhésion est le *Drug Attitude Inventory* (DAI-30). Hogan et al (49) ont réalisé une analyse de fiabilité sur un échantillon de 150 schizophrènes. La consistance interne était bonne pour les 30 items (autour de 0,93) et la fiabilité test-retest proche de 0,80. Les résultats révélaient une bonne valeur prédictive de l'adhésion (89% des sujets correctement classifiés). Ce questionnaire a été traduit en français. Selon l'étude de Bonsack et al (50) la version française du DAI-30 a une structure et des propriétés psychométriques similaires à la version originale. Dix items (DAI-10) ont été sélectionnés selon leur

capacité à discriminer les sujets adhérents de ceux qui ne le sont pas (51). Plusieurs critiques ont été soulevées quant aux qualités du DAI. La classification arbitraire dichotomique "adhérents versus non-adhérents" à partir des scores obtenus au DAI ne tient pas compte de la nature complexe de l'adhésion qui ne peut se comprendre comme un phénomène de tout ou rien (voir point 2). Enfin, le DAI évalue l'attitude des patients vis-à-vis du médicament et néglige la composante comportementale associée au phénomène d'adhésion.

### *Le MAQ (Medication Adherence Questionnaire)*

Le MAQ (*Medication Adherence Questionnaire*) est un questionnaire de 4 items induisant des réponses en "oui ou non".

1. Avez-vous déjà oublié de prendre votre médication?
2. Etes-vous parfois négligent quant à la prise de votre médication?
3. Quand vous vous sentez mieux, arrêtez-vous parfois la prise de votre médication?
4. Si votre état s'altère en prenant votre médication, vous est-il arrivé de la stopper?

Le MAQ a été étudié chez 400 sujets hypertendus et sa valeur prédictive sur l'adhésion a été comparée à la mesure objective de la tension artérielle.

### *Medication Adherence Rating Scale (MARS)*

*Medication Adherence Rating Scale (MARS)*: il s'agit d'un auto-questionnaire étudié sur une population de 66 patients schizophrènes, construit à partir d'items issus du DAI et du MAQ (*Medication Adherence Questionnaire*). Les avantages en sont: la rapidité de la passation, la facilité d'utilisation en clinique comme en recherche (autoquestionnaire à 10 items induisant des réponses en "vrai ou faux") et son faible coût.

1. Avez-vous déjà oublié de prendre votre médication?
2. Etes-vous parfois négligent quant à la prise de votre médication?
3. Quand vous vous sentez mieux, arrêtez-vous parfois la prise de votre médication?

4. Si votre état s'altère en prenant votre médication, vous est-il arrivé de la stopper?
5. Je prends ma médication seulement quand je suis malade.
6. Il apparaît contre nature que mon esprit et mon corps soient contrôlés par une médication.
7. Mes pensées sont plus claires avec les médicaments.
8. En prenant ma médication je peux éviter de devenir malade.
9. Je me sens bizarre, comme "un zombie" avec ma médication.
10. Ma médication me rend fatigué et mou.

Le résultat semi-quantitatif obtenu avec le MARS introduit un degré dans l'adhésion, ce qui rendrait mieux compte de la réalité clinique complexe du phénomène comparativement au DAI-30.

### *Le Rating of Medication Influences (ROMI)*

Le *Rating of Medication Influences (ROMI)* (20 items) a été étudié sur une population de 150 sujets schizophrènes (52). Un entretien semi-structuré est suivi d'un entretien structuré explorant les facteurs pouvant influencer l'adhésion thérapeutique. Selon les auteurs, la supériorité de cet instrument tient dans la prise en compte de facteurs qui ne sont pas évalués par le DAI-30: l'attitude familiale envers le traitement, les effets liés à la relation thérapeutique, les obstacles financiers, l'abus de substance. L'emploi de ce matériel est complexe puisqu'il nécessite du temps et requiert l'intervention d'un clinicien expérimenté. Selon le ROMI, les sujets adhérents ont un score significativement plus élevé pour l'item "crainte d'une réhospitalisation".

### *Le Tablets Routine Questionnaire (TRQ)*

Le *Tablets Routine Questionnaire (TRQ)* est un autoquestionnaire qui estime le nombre de prises médicamenteuses que le sujet a omises durant la dernière semaine et le dernier mois (11).

## Facteurs influençant l'adhésion thérapeutique

L'adhésion partielle dans la schizophrénie est un phénomène multifactoriel (18, 53, 54). Généralement, on peut distinguer quatre types de facteurs influençant l'adhésion: les facteurs liés aux médicaments, ceux liés aux patients et à la maladie, ceux liés au médecin et à l'équipe soignante (l'alliance thérapeutique), et, finalement, les facteurs environnementaux (**Tableau 3** et **Figure 9**) (11, 26, 53, 55). Une illustration d'une étude, utilisant le concept d'adhésion comme un phénomène multifactoriel est celle de Donohoe et al (56) (**Figure 10**).

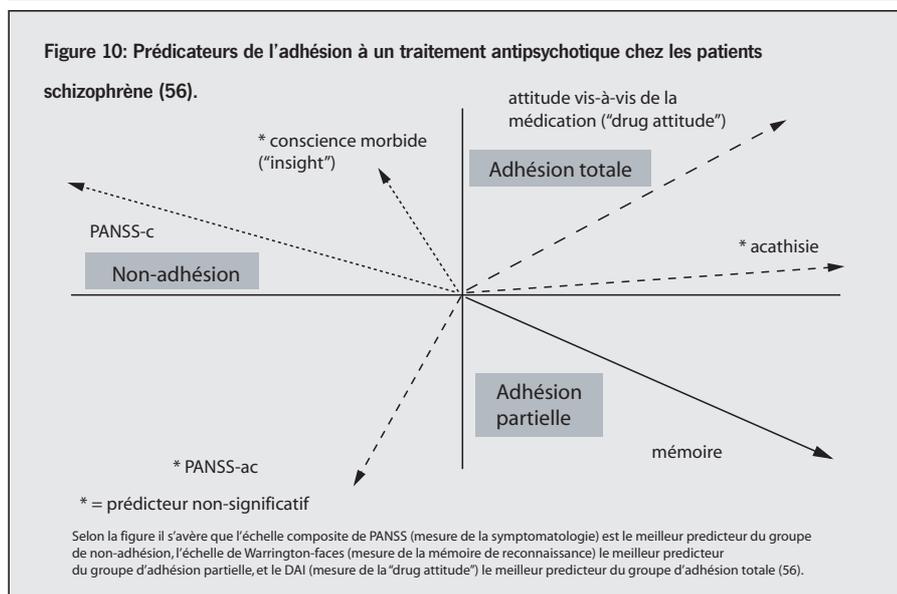
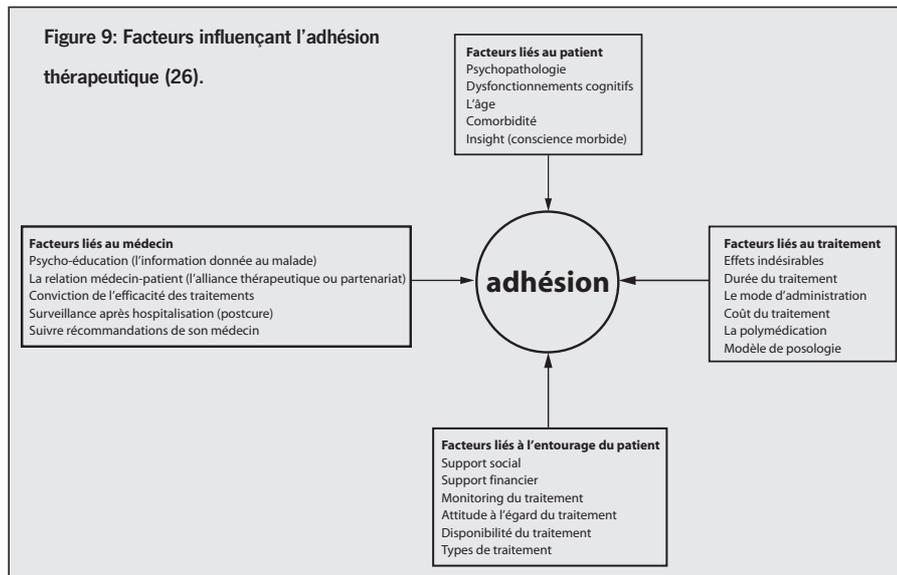
## Facteurs liés au médicament

### *Efficacité et effets indésirables*

L'adhésion médicamenteuse dépend en partie de la tolérance au traitement et de l'efficacité thérapeutique (11).

La croyance des patients en l'inefficacité du médicament qu'ils prennent est une raison identifiée de la mauvaise adhésion thérapeutique (57). Dans l'étude de Adams & Scott (58), la perception des effets bénéfiques du traitement a une influence plus importante sur l'adhésion que les effets secondaires. Les périodes de rémission clinique sont aussi à risque. Le sujet asymptomatique qui n'a pas conscience de l'efficacité préventive du traitement risque de l'interrompre prématurément (26).

Les effets secondaires sont pourtant souvent considérés comme la raison principale expliquant une mauvaise adhésion thérapeutique. Une avancée importante a été représentée par l'arrivée des nouveaux antipsychotiques. Outre le fait qu'ils possèdent une excellente efficacité, au moins équivalente à celle des neuroleptiques classiques comme l'halopéridol, ils ont permis de réduire l'incidence de certains effets secondaires et d'augmenter la qualité de vie. La diminution de ces effets indésirables, qui gênaient énormément les malades et en conduisaient beaucoup à renoncer au traitement, devrait permettre d'améliorer net-



**Tableau 3: Facteurs influençant l'adhésion.**

Facteurs liés aux médicaments	Facteurs liés aux patients et à la maladie	Facteurs environnementaux	Facteurs liés au médecin et à l'équipe soignante
Efficacité	Facteurs sociodémographiques	Familial	Relation médecin-patient
Effets indésirables			
Délai d'action	Conscience morbide et anosognosia	Culturel	Psycho-éducation
Complexité de la prescription	Croyances et attitudes négatives du patient	Socio-économique	Equipe soignante
Mode d'administration	Dysfonctionnements cognitifs	Religieux	Croyances et attitudes négatives de médecin
Coût du traitement	Troubles du sommeil et des rythmes circadiens Symptomatologie délirante Comorbidité: alcool ou abus de substances	Institutionnel	

tement l'adhésion thérapeutique (24), mais on a vu que Valenstein et al (29), p.ex, ont trouvé que l'adhésion aux nouveaux antipsychotiques n'est pas meilleure que celle aux neuroleptiques classiques. C'est un fait accompli que les nouveaux antipsychotiques ont des effets indésirables auparavant mal pris en considération: par exemple, les dysfonctionnements sexuels, souvent ignorés par les médecins, doivent être considérés comme une cause possible de non-adhésion, d'autant plus que le sujet est jeune (59). Fleischacker et al (26) disent qu'on ne peut pas simplifier la relation entre la non-adhésion et les effets secondaires. Il y a des patients qui souffrent beaucoup d'effets secondaires, mais n'interrompent pas le traitement. D'autre part, certains patients qui tolèrent parfaitement les antipsychotiques développent une mauvaise adhésion. Les effets secondaires sont seulement une des différentes raisons pouvant affecter l'adhésion thérapeutique. Cela peut expliquer l'absence de corrélation entre mauvaise adhésion et effets indésirables dans certaines recherches (25,60). De toute manière, les effets indésirables doivent être régulièrement surveillés par le clinicien qui doit délivrer une information, au moins sur les plus fréquents ou les plus attendus. On peut conclure qu'un médicament doit être pris et compris par le patient comme un traitement très utile, indispensable et vital; les bénéfices devant nettement dépasser les inconvénients (26).

### Délai d'action

Les antipsychotiques peuvent être caractérisés par un délai d'action chez certains patients (26), qui peut être une source de non-adhésion chez un patient imparfaitement informé (11, 26). En outre, des effets secondaires peuvent précéder l'efficacité du traitement (61). L'éventualité d'une résistance au premier traitement, nécessitant alors l'emploi d'une autre molécule, peut être à l'origine d'un découragement, avec un risque d'arrêt prématuré (11). Les schizophrènes stabilisés sont aussi à risque: les rechutes ne se produisent généralement pas immédiatement après l'arrêt du médicament mais après un délai de plusieurs

semaines à plusieurs mois (26). D'après l'enquête ADHES, 49% des médecins belges considèrent que le malade était incapable de remarquer une détérioration dans son état de santé après les premiers jours d'arrêt de la prise médicamenteuse.

**L'efficacité supérieure et les effets indésirables moindres privilégient les antipsychotiques de seconde génération tandis que délai d'action, coût, complexité et forme d'administration de la prescription ont aussi leur influence.**

### Complexité de la prescription

La durée de la prescription et la fréquence des prises influencent également l'adhésion (11, 26).

Parmi les facteurs identifiés comme nuisibles à l'adhésion, le nombre de prises quotidiennes (26, 62) et la complexité de la prescription médicamenteuse sont les plus fréquemment cités (26, 40). La couleur, la taille, le goût, le nom des médicaments sont d'autres facteurs pouvant intervenir dans l'efficacité subjectivement ressentie et donc l'adhésion (11). Misdrahi dit aussi que la durée de la prescription joue un rôle: on peut s'interroger sur le fait de savoir s'il s'agit de l'intervalle entre deux prescriptions du traitement ou de la mise à disposition d'une prescription insuffisante, ou de la durée totale de traitement de la maladie.

### Mode d'administration

Divers travaux ont pu mettre en évidence que l'utilisation des neuroleptiques retard permettait d'optimiser l'adhésion médicamenteuse des patients, mais également de diminuer dans bon nombre de cas la fréquence d'apparition de certains effets secondaires, ces bénéfices concourant à l'obtention d'une meilleure efficacité thérapeutique au long cours (5, 26, 63). Néanmoins, c'est une erreur de croire que la seule utilisation d'un anti-

psychotique retard est suffisante pour maintenir une adhésion médicamenteuse de qualité (5, 26). L'obtention d'une bonne relation thérapeutique, associée à des évaluations cliniques régulières, est un élément à privilégier dans le but de réduire le risque de survenue d'une éventuelle nouvelle décompensation psychotique (64).

### Coût du traitement

Chez des personnes aux conditions socio-économiques défavorisées, le coût du traitement peut intervenir si le remboursement est insuffisant ou nul (11), après la sortie de l'hôpital.

### Facteurs liés aux patients et à la maladie

Selon Lindstrom & Binefors (24), chez les patients schizophrènes, les éléments cliniques qui favorisent la mauvaise adhésion sont: la désorganisation conceptuelle, l'hostilité, les idées de grandeur, l'anosognosie, le syndrome déficitaire (incluant les troubles cognitifs et le déficit motivationnel), les conduites addictives, les attentes non réalistes. Les éléments cliniques qui favorisent une bonne adhésion sont les symptômes anxieux et dépressifs et l'existence d'une conscience morbide adéquate.

### Facteurs sociodémographiques

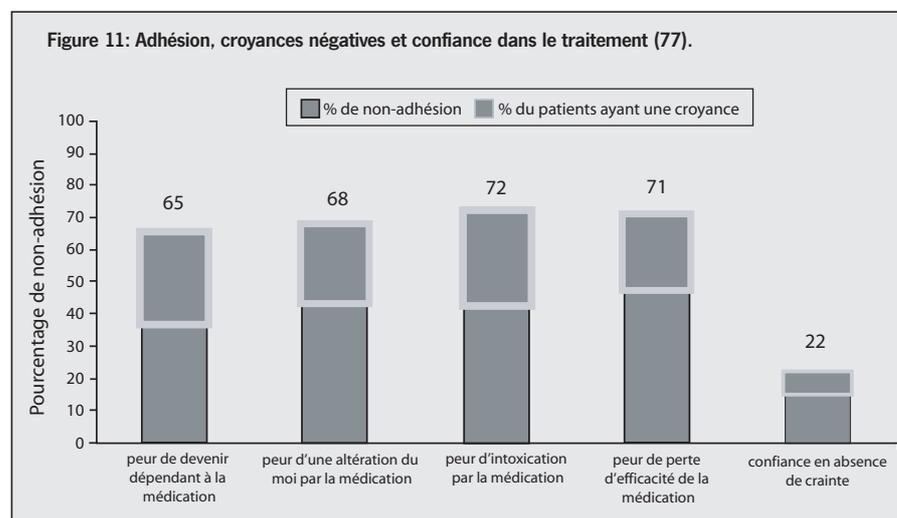
Parmi les facteurs sociodémographiques, les données de la littérature concernant l'influence éventuelle de l'âge, du sexe, du niveau d'étude, du

revenu, etc., sont contradictoires (19, 26, 65-67). Certaines études ont mis en évidence que l'adhésion chez des sujets âgés est meilleure, par rapport à celle des sujets plus jeunes et des patients présentant un premier épisode (68), avec la pression des pairs comme un important facteur de risque (60). D'autre part, à l'égard de la prise du traitement, une diminution des capacités cognitives ou une mémoire déficitaire peut être à l'origine des difficultés des personnes âgées (p.ex. mémorisation des prescriptions et de leurs horaires). De plus, l'un des déterminants de la mauvaise adhésion thérapeutique chez les personnes âgées est le grand nombre de médicaments prescrits, en rapport avec leurs problèmes médicaux multiples (26,69). Néanmoins, si l'influence de l'âge existe, elle est très probablement marginale (26).

Il semble que les femmes soient mieux adhérentes que les hommes et que les jeunes femmes forment un groupe à plus haut risque de non-adhésion que les femmes âgées (26).

### Conscience morbide et anosognosie

La méconnaissance de la maladie aboutit souvent au refus actif du traitement. L'absence de prise de conscience de la maladie, interfère avec la perception d'un bénéfice thérapeutique. Ce défaut de conscience morbide est un facteur régulièrement évoqué dans les causes de non-adhésion (26, 34, 70). D'après l'enquête ADHES, il s'est avéré que 71% des médecins belges pensent que leurs patients montrent ou ont montré à un quelconque moment, un manque de conscience morbide.



Au sein d'une population de 60 patients schizophrènes, le score obtenu sur une échelle mesurant la conscience morbide était significativement corrélé au score de mauvaise adhésion mesuré par le DAI-30 (71). Parmi les échelles qui visent à mieux cerner les capacités de conscience morbide, les items principaux portent sur le fait d'être conscient que l'on souffre d'un trouble mental, sur l'aptitude à pouvoir considérer certains phénomènes (délires, hallucination) comme pathologiques et l'acceptation ou le refus de la nécessité d'un traitement (72).

### *Croyances et attitudes négatives du patient*

Les conceptions des patients en ce qui concerne les causes et la gravité de la maladie jouent également un rôle important. Si le patient perçoit sa maladie comme grave ou sévère, son adhésion au traitement sera meilleure. Par contre, une maladie évoluant à bas bruit sera associée à une mauvaise adhésion. Dans une étude récente de Oehl et al (73), on a demandé aux patients de relier la schizophrénie à d'autres maladies. La plupart d'entre eux jugeaient la schizophrénie comme une maladie moins importante ou grave que certaines autres maladies somatiques, tels le diabète, l'épilepsie, ou le cancer.

Le modèle de croyances en matière de santé – *the health belief model* – décrit par Becker en 1974, met en exergue un rapport linéaire entre les croyances, les attitudes et le comportement du patient. Dans cette optique, il est possible que l'antipsychotique ait un effet positif sur le respect d'une bonne adhésion, à partir du moment où le patient pense que la médication représente un espoir réel d'amélioration avec un risque minime de survenue d'effets secondaires. Les interventions éducatives peuvent permettre d'optimiser une telle conception (5). Néanmoins, il apparaît que les médicaments restent encore aujourd'hui l'objet d'une forte croyance populaire négative. D'après l'enquête ADHES, 52% des médecins belges pensent que leurs patients sont embarrassés ou irrités à l'idée de devoir prendre des médicaments quotidiennement. Les croyances qui diminuent l'adhésion sont par exemple (74-76):

- les médicaments ne sont nécessaires que lorsque l'on est malade. Dès que l'on se sent

mieux, on peut arrêter de prendre son traitement. Selon l'enquête ADHES, les médecins belges ont estimé que 57% des patients arrêtent les médicaments s'ils se sentent mieux;

- les médicaments sont nuisibles et intoxiquent l'organisme;

- les médicaments ne sont pas des produits naturels, ce sont des produits chimiques.

Dans une étude de Bordenave et al (77) on a trouvé que permettre aux patients, atteints de schizophrénie, de démystifier les croyances négatives qu'ils peuvent avoir sur leur traitement, apparaît déterminant pour améliorer leur adhésion au traitement. Afin d'évaluer le poids de ces croyances négatives, une question à choix multiple a été posée, permettant au patient d'adhérer ou non à l'une ou l'autre des croyances les plus répandues. On a mis en évidence qu'adopter à l'une ou l'autre de ces croyances négatives induisait une augmentation de la non-adhésion, mais sans différence significative entre elles. Par exemple, l'item exprimant la peur de devenir dépendant de ces psychotropes, choisi par 41% des patients interrogés, était associé avec un taux de non-adhésion de 65%. En revanche, l'absence d'adoption d'une quelconque de ces croyances s'accompagnait de façon très significative une augmentation du comportement d'adhésion (**Figure 11**). Le test du  $\chi^2$  révélait une corrélation statistiquement significative entre l'expression d'une entière confiance dans ses médicaments et une bonne observance médicamenteuse ( $p = 0,0014$ ).

**L'anosognosie mais aussi les croyances par rapport au traitement ainsi que les troubles cognitifs et l'abus de substances sont les facteurs de non-adhésion, liés au patient et à la maladie.**

### *Dysfonctionnements cognitifs*

Typiquement, la diminution des capacités cognitives, notamment les difficultés de la mémoire à court et à long terme (56), aboutissent souvent à une mauvaise adhésion. En outre, les limitations cognitives aboutissent à des problèmes pratiques, tels que gérer son budget familial (78). Donohoe et

al (56) ont trouvé que la mémoire est le meilleur facteur prédictif de l'adhésion partielle. D'après l'enquête ADHES, les médecins belges pensent qu'une diminution des capacités cognitives ou une mémoire déficitaire peut être à l'origine d'une non-adhésion dans 54% des cas.

Des études indiquent que les nouveaux antipsychotiques pourraient améliorer certaines limitations cognitives chez les patients schizophrènes (79) et de cette façon pourraient améliorer l'adhésion thérapeutique. Le retentissement cognitif peut aussi expliquer une mauvaise compréhension d'un traitement antipsychotique parfois complexe (80). Grossmann & Summer (81) ont trouvé qu'une semaine après que les patients schizophrènes aient reçu une information sur un médicament fictif, seuls 15% des malades conservaient une bonne compréhension de l'information fournie, 45% n'apparaissaient que partiellement informés et 40% très peu voire pas informés.

Les processus exécutifs (un des différents aspects du fonctionnement cognitif) semblent aussi être perturbés chez de nombreux patients schizophrènes. Ce dysfonctionnement peut également jouer un rôle important en ce qui concerne l'adhésion. L'étude de Robinson et al (82), par exemple, a montré que chez les schizophrènes ayant de meilleurs processus exécutifs, l'adhésion au traitement après une première rechute sera meilleure ( $p = 0,01$ ) (la littérature apparaissant peu fournie à cet égard).

Les désordres cognitifs portant sur la mémoire, les capacités attentionnelles et les fonctions exécutives, présents chez plus de la moitié des patients, sont d'intensité très variable et parfois fluctuante: seule une minorité de patients (moins de 10%) verrait leur aptitude à comprendre et à restituer, perturbée ou entravée par des troubles cognitifs sévères.

### *Troubles du sommeil et des rythmes circadiens*

Beaucoup de schizophrènes souffrent de troubles du sommeil et du rythme circadien, et fréquemment ne se réveillent pas avant l'après-midi. Il convient de tenir compte de cette symptomatologie et d'adapter la posologie.

## Symptomatologie délirante

Dans le contexte d'un délire de persécution, le traitement est vécu dans une ambiance hostile comme une menace angoissante d'empoisonnement, d'influence, de contrôle ou de mise à mort. Les effets secondaires sont alors intégrés dans le registre délirant de la persécution, de l'intoxication ou de la transformation corporelle. Par exemple: un malade qui refuse les antipsychotiques, car ils diminuent ses défenses contre ses ennemis (11,26). Un délire de grandeur interfère également avec l'adhésion thérapeutique (78).

Compte tenu de la nature même de la pathologie schizophrénique, susceptible de s'exprimer sous la forme de troubles de la pensée, du langage et du jugement, ou encore de troubles de la perception et de l'appréhension de la réalité, de croyances délirantes ou d'un vécu hallucinatoire, Wirshing et al (83) ont tenté d'évaluer le niveau de compréhension d'informations fournies aux patients en vue d'obtenir leur consentement pour participer à des études randomisées en double aveugle: 53% des schizophrènes nécessitent une deuxième explication, 37% trois ou quatre répétitions. Les auteurs en concluent que, même si la présentation des informations a besoin d'être un peu plus longue chez les sujets schizophrènes, leur niveau de compréhension est jugé globalement satisfaisant. En outre, quand des difficultés de compréhension perturbent l'intelligibilité de l'information, elles ne sont corrélées ni à la présence de symptômes délirants, ni à une activité hallucinatoire, mais à l'item "désorganisation conceptuelle" de la BPRS.

## Comorbidité: alcool ou abus de substances

L'alcoolisme et l'abus de substances sont des facteurs prédictifs très significatifs de non-adhésion (26). D'après l'enquête ADHES, 37% des médecins belges soupçonnent que leurs malades prennent ou ont pris récemment de l'alcool ou des drogues.

Olfson et al (34), dans une étude longitudinale portant sur 213 patients schizophrènes suivis depuis leur sortie de l'hôpital, ont exploré les facteurs prédictifs négatifs sur l'adhésion. Au bout de 3 mois après la sortie de l'hôpital, 19,2% des sujets étaient

non adhérents (arrêt du traitement pendant une durée au moins égale à une semaine). Comparativement à ceux qui suivaient normalement leur traitement, ces sujets avaient des antécédents significativement plus fréquents de mauvaise adhésion et de conduites addictives. Ces données sont confirmées par d'autres travaux (voir aussi le texte "Toxicomanie et schizophrénie: un défi pour la prescription d'antipsychotiques", *Neurone* 2004; 9(8)). Owen et al (84), par exemple, ont mis en évidence que chez les sujets schizophrènes présentant des troubles liés à l'utilisation de substances, le risque de ne pas prendre régulièrement leurs médicaments était plus de huit fois supérieur. Les personnes toxicomanes et qui ne respectaient ni leur schéma de médication, ni le traitement ambulatoire, présentaient de loin le plus de symptômes. Miner et al (85) ont relevé trois caractéristiques générales prédictives du non-respect du traitement chez les personnes atteintes de schizophrénie et de troubles associés liés à l'utilisation de substances, référées dans un cadre ambulatoire. Les femmes et les schizophrènes ayant une symptomatologie essentiellement négative présentaient davantage de chances d'adhésion thérapeutique. Les hommes et les personnes présentant une symptomatologie à la fois positive et négative, présentaient un risque accru de ne pas respecter le traitement. Dans une étude de Hunt et al (86), 99 patients récemment hospitalisés (âgés de 18-65 ans) pour schizophrénie ou troubles apparentés ont été suivis de manière prospective pendant 4 ans. Ils ont trouvé que chez les patients toxicomanes compliants, la période moyenne avant une nouvelle hospitalisation était de 10 mois, contre 37 mois pour les non-utilisateurs compliants. Chez les patients qui ne prenaient pas leurs médicaments, le temps avant une nouvelle hospitalisation était de 5 mois pour les utilisateurs de produits, contre 10 mois pour les non-utilisateurs. Bien que les toxicomanes non compliants représentaient 28,3% de l'échantillon total, ils étaient responsables de 57% de toutes les hospitalisations psychiatriques, avec une moyenne de 1,5 par an. Au total, au cours des 4 ans, l'on relevait une moyenne de 3,6 hospitalisations chez les toxicomanes, contre 1,1 chez les autres ( $p < 0,05$ ), et il y avait un risque significativement plus élevé qu'ils ne suivent pas leur schéma thérapeutique (toxicomanes 67%, non-utilisateurs 34%,  $p < 0,05$ ). Dans un group-

pe de 29 schizophrènes consommant divers produits, Buhler et al (87) ont remarqué, après un premier épisode, un plus grand nombre de symptômes positifs, par rapport aux sujets témoins non-utilisateurs appariés, et ce pendant un suivi de 5 ans. Les toxicomanes présentaient surtout des hallucinations, en moyenne 1,8 mois/an, contre 0,6 mois/an chez les non-utilisateurs ( $p < 0,05$ ) (voir aussi le texte "Toxicomanie et schizophrénie: un défi pour la prescription d'antipsychotiques", *Neurone* 2004; 9(8)).

## Facteurs environnementaux

L'environnement familial défavorable et les facteurs culturels semblent également impliqués (11). D'après l'enquête ADHES, 71% des médecins belges pensent que leurs malades ont besoin de la famille, d'un psychiatre, etc. pour leur rappeler de prendre une médication selon la prescription et que 57% des patients schizophrènes habitent dans des conditions (famille, environnement, etc) qui pourraient affecter l'adhésion quotidienne. L'offre des soins, est-elle adaptée au besoin du patient?

## Facteurs liés au médecin et à l'équipe soignante

### Relation médecin-patient

L'adhésion dépend de la relation thérapeutique (88). L'adhésion sera meilleure lorsque le patient a une relation de confiance stable avec les intervenants des services de santé mentale. L'attitude du médecin en matière de communication, le type de relation entre le médecin et son patient et les habitudes de prescription sont des points essentiels en matière d'adhésion. Différents types de communication soignant-soigné favorisent la non-adhésion, par exemple, lorsque le médecin est formaliste, rejetant, contrôlant, ou lorsque l'interaction n'est pas spontanée. Par ailleurs, l'empathie dans la relation médecin-patient est aussi très importante (12).

### "To care ou to cure", "soigner ou guérir": l'alchimie de la relation médecin-patient

S'agit-il de traiter des pathologies, de guérir des organes atteints par la maladie, ou plus simple-

ment d'accompagner des individus qui s'inquiètent, qui souffrent, qui mettent le praticien à l'épreuve d'améliorer quelque peu leur quotidien? La qualité de la relation soignant-soigné dépendra de la réussite de cette alchimie mystérieuse entre un patient, complexe et unique et un médecin, lui aussi complexe et unique qui devront trouver, dans le dialogue, un compromis entre ce qu'il faudrait faire pour traiter la maladie et ce qu'il va falloir faire pour traiter ce patient (40, 89).

La relation médecin-malade représente beaucoup plus qu'une simple rencontre entre le praticien et son patient. Certes, elle est la confrontation de deux désirs: le désir du médecin de guérir et le désir du malade d'être guéri. Cependant, elle fait intervenir d'autres référents extérieurs tels que l'entourage, la signification attribuée aux symptômes, le sens que revêtent les termes de maladie et de guérison, voire la représentation mentale du traitement (71,90,91). L'impact de tels éléments sur la qualité de l'adhésion médicamenteuse est majeur.

La qualité de la relation soignant-soigné, l'information et la gestion de l'expression de l'émotion sont essentielles.

### Psycho-éducation

L'information dispensée doit être éclairée (p.ex. complète, compréhensible et accessible) pour garantir les meilleures efficacité, tolérance et adhésion thérapeutiques. Elle concerne la pathologie et ses causes, les traitements disponibles, les objectifs, les bénéfices et effets collatéraux des médicaments prescrits. Les informations données aux patients sur leur traitement sont très souvent insuffisantes. Les notices explicatives qui accompagnent les médicaments énumèrent les effets indésirables et les accidents sans que soient signalés leurs fréquences de survenue et leurs éventuels caractères de gravité. Les informations ainsi livrées peuvent déconcerter l'utilisateur et favoriser la mauvaise adhésion en induisant des craintes excessives.

### Equipe soignante

En milieu hospitalier, l'infirmier gère la distribution des médicaments, il est en situation privilégiée pour évaluer l'attitude du patient à l'égard du traitement. Une action sur l'ambiance, dans l'esprit d'émotion exprimée (EE), est à envisager.

Le concept d'EE de Leff fait référence à une émotion caractérisée par un surinvestissement (tant l'hyperimplication que l'hyperintervention) des membres de la famille qui se traduit par une hostilité et une critique excessive négative ou des commentaires dénigrants à l'égard du patient. Diverses recherches indiquent qu'environ 50% des patients réintégrant des familles à EE élevée rechuteront au cours des neuf mois suivants, contre 21% parmi les patients réintégrant des environnements à EE faible (92-94). Cela peut être abordé lors de discussions avec la famille et des programmes ont été élaborés dans ce but. Dans certaines familles, on a donc finalement opté pour le maintien de la cohabitation; dans d'autres, un processus de séparation assistée peut être conseillé (95). Néanmoins, selon Lalonde, le concept d'EE n'est pas utilisé régulièrement par les psychiatres dans la situation clinique au quotidien (96).

### Stratégies thérapeutiques pour améliorer l'adhésion

L'adhésion insuffisante empêche les patients de retirer tous les bienfaits d'un traitement antipsychotique (Figure 12). C'est pourquoi des interventions pour améliorer l'adhésion sont nécessaires (Tableau 4) (69).

### Éléments liés à la médication

#### Simplification du schéma thérapeutique vs associations médicamenteuses

La monothérapie est une solution idéale. L'adjonction d'un second psychotrope complique la prise médicamenteuse mais, d'autre part, peut favoriser l'adhésion par un accroissement de la réponse thérapeutique ou par un émoussement des effets secondaires (5, 11).

### Recherche de la dose minimale efficace

Diverses études ont pu mettre en évidence le fait que l'obtention d'une dose minimale efficace permet d'améliorer de manière non négligeable l'adhésion médicamenteuse, mais également d'optimiser les effets thérapeutiques de bon nombre d'antipsychotiques (97).

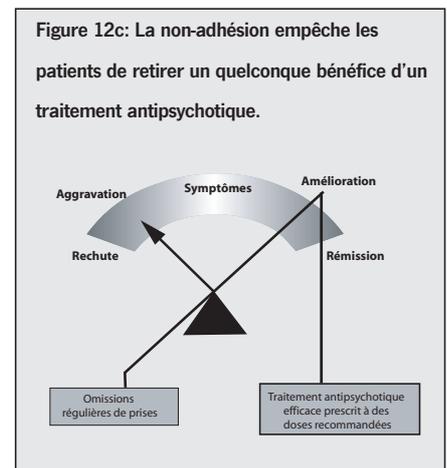
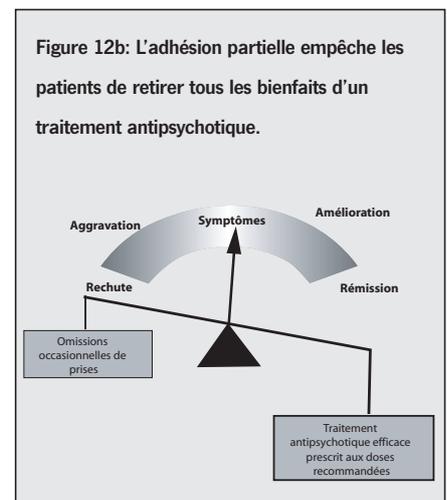
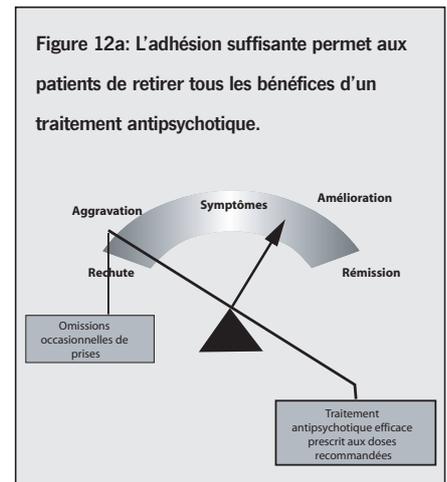


Figure 13: Réhospitalisation: comparaison NL oral vs dépôt (63).

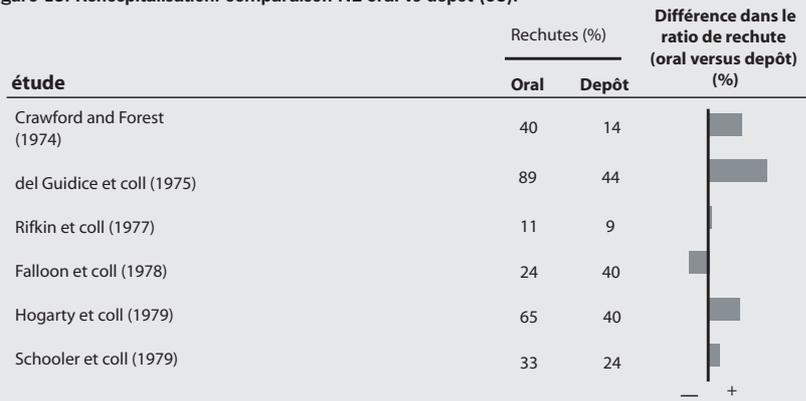
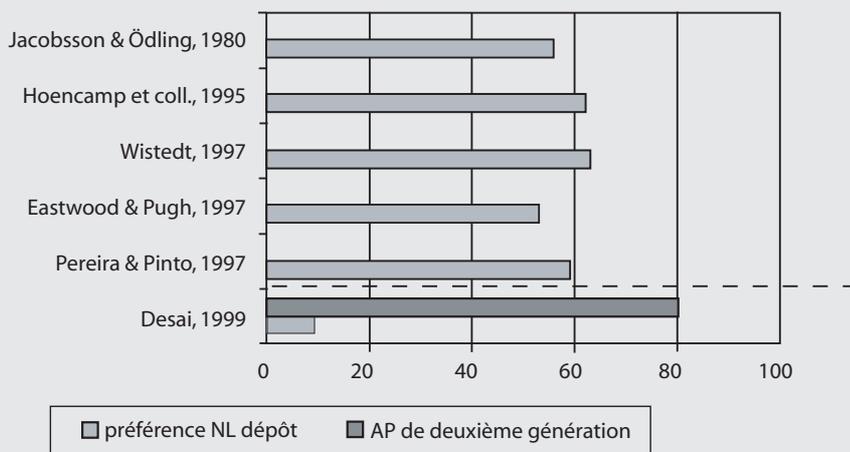


Figure 14: Préférence des patients pour les AP et NL à longue durée d'action (104).



### Effets secondaires

L'information au patient, l'utilisation adéquate de correcteurs en situation aiguë et l'adaptation progressive de la posologie à une dose minimale efficace sont des moyens utiles pour minimiser les

effets secondaires. L'utilisation des nouveaux antipsychotiques mérite une attention particulière: ils ont permis de réduire l'incidence neurologique des effets secondaires et d'augmenter la qualité de vie. Néanmoins, il existe des effets secondaires avec les nouveaux antipsychotiques, et le dépistage,

ainsi que le traitement de ces effets doivent rester l'une des priorités des cliniciens. Une telle démarche est importante dans le cadre de l'optimisation de l'adhésion médicamenteuse (5,26).

### Utilisation des formes retard

Divers travaux ont pu mettre en évidence que l'utilisation des neuroleptiques retard permettait d'optimiser l'adhésion médicamenteuse des patients, mais également de diminuer dans bon nombre de cas la fréquence d'apparition de certains effets secondaires, ces bénéfiques concourant à l'obtention d'une meilleure efficacité thérapeutique sur le long terme (5) (Figure 13) (63).

Il faut noter que plusieurs études ont mis en évidence que les patients préfèrent souvent les antipsychotiques à longue durée d'action (98-103) (Figure 14) (104). Les raisons de cette préférence, exprimées par les patients, souvent dans le cadre de l'administration en dispensaire ("depot clinics" en anglais):

- contact régulier avec les infirmiers (88%) (101),
- médication I.M. plus efficace que les comprimés (82-62%) (98, 101),
- absence de risque d'oubli (77-75%) (98, 101),
- plus grande facilité (67-52%) (99, 100),
- rencontre avec des amis lors des rendez-vous (63%) (105),
- appréciation positive de se rendre au lieu d'administration (60%) (105),
- sortie agréable (51%) (105),
- effets secondaires moindres (47%) (101).

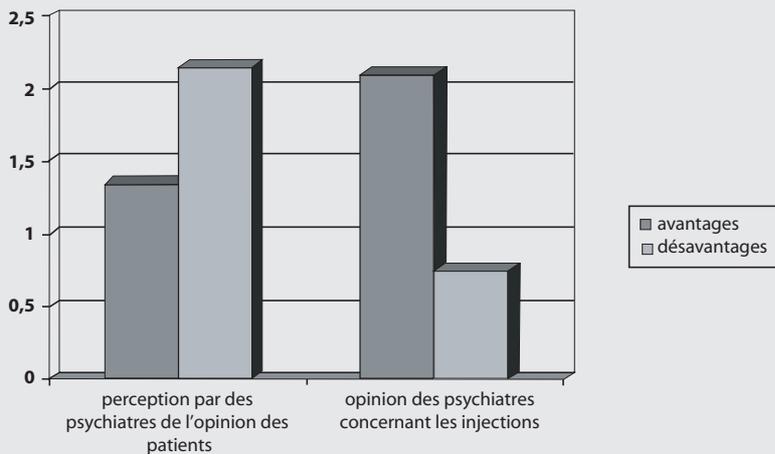
D'autre part, des études ont démontré que des idées préconçues des psychiatres sur l'utilisation d'une forme injectable à longue durée empêchent souvent les patients de retirer tous les bienfaits d'un tel traitement (106) (Figure 15).

Tableau 4: Interventions pour améliorer l'adhésion par rapport aux recommandations médicales (69).

1. Psycho-éducation: interventions éducatives (verbales et/ou écrites) visant à transmettre des informations sur la nature de la maladie et du traitement.
2. Introduction d'éléments de négociation sur les bénéfices et les désavantages du traitement.
3. Renforcement/discussion des bénéfices et des risques.
4. Monothérapie.
5. Dépistage et traitement immédiat des effets secondaires.
6. Choix du traitement le plus efficace avec un profil d'innocuité faible.
7. Utilisation d'une forme injectable à action prolongée d'un nouvel antipsychotique.
8. Consolidation d'un véritable partenariat.
9. Identification des facteurs de risque de non-adhésion.
10. Evaluation régulière de l'adhésion.
11. Prise en compte de vécu subjectif des patients concernant le traitement.
12. Implication des proches dans la prise en charge thérapeutique.

Le traitement le plus simple, si possible la monothérapie à dose minimale, avec le moins d'effets secondaires et le mode d'administration optimal, doit être ►►

Figure 15: Perceptions des psychiatres de l'opinion des patients vs leurs propres opinions concernant les formes injectables à longue durée d'action (106).



recherché et souligne davantage l'intérêt des antipsychotiques de seconde génération.

### Switch des neuroleptiques vers des antipsychotiques de seconde génération ou per os vers I.M.

Par rapport aux formes dépôt des neuroleptiques, les nouveaux antipsychotiques provoquent moins d'effets indésirables tout en étant aussi efficaces. L'I.M. diminue dans bon nombre de cas la fréquence d'apparition de certains effets secondaires. Du point de vue de l'adhésion, le passage des patients d'un traitement oral à un traitement dépôt ou d'un traitement conventionnel à un traitement de seconde génération constitue dès lors une option de choix pour la majorité des patients schizophrènes. Les **figures 16 et 17** (107, 108) montrent les avantages de tels switches des neuroleptiques conventionnels par voie orale vers des antipsychotiques de seconde génération par voie orale ou vers des formes dépôt de neuroleptiques conventionnels.

### Utilisation d'un nouvel antipsychotique injectable à action prolongée

L'efficacité et la sécurité de la rispéridone à action prolongée (Risperdal® Consta®) ont été documentées à l'origine dans plusieurs études: 1) versus placebo et 2) versus rispéridone par voie orale, les deux durant 12 semaines (109, 110) et à long terme durant 1 an (111).

Plusieurs études ont été publiées depuis, presque toutes – comme celle de Fleischacker – réalisées chez des patients stables au début de l'étude (112-114).

En ce qui concerne l'adhésion, Fleischacker remarque: "65% of patients completed the trial... in contrast to the lower completion rates in other oral and depot long-term studies."

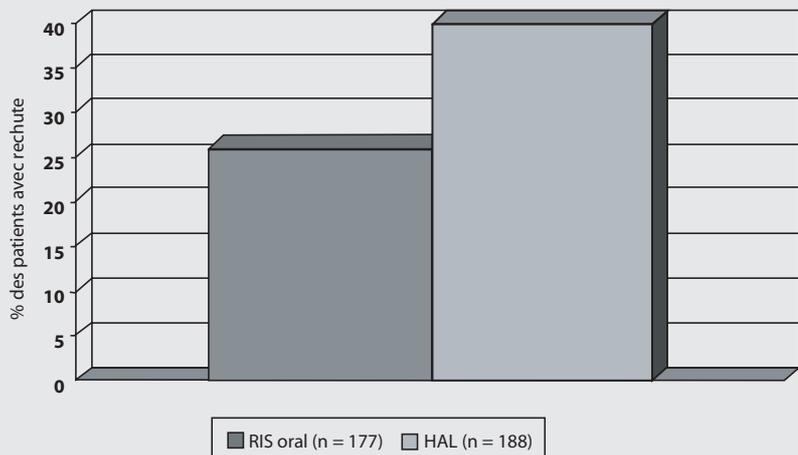
La taille de l'étude de Fleischacker permet en outre de réaliser une analyse supplémentaire relevante dans le cadre de l'adhésion: la comparaison des résultats du switch venant de la rispéridone par voie orale (même molécule, autre forme donc autre adhésion) à ceux du switch venant de formes dépôts de neuroleptiques conventionnels (même forme donc même adhésion, autres molécules). Lonchena et coll (115) ont analysé l'efficacité d'un switch de la rispé-

ridone sous forme orale ( $4,3 \pm 1,8\text{mg}$ ) chez 336 patients stables. 49,7% des patients ont rencontré une amélioration supérieure ou égale à 20% du score PANSS total par rapport au début du traitement; 17,9% des patients ont rencontré une amélioration supérieure ou égale à 60%. 63% des patients étaient toujours adhérents à la fin de l'étude. Urioste et al (116) ont étudié l'efficacité d'un switch des neuroleptiques conventionnels sous forme dépôt chez 188 patients stables. 51,5% des patients ont connu une amélioration supérieure ou égale à 20% du score PANSS total par rapport au début du traitement; 15,6% des patients ont rencontré une amélioration supérieure ou égale à 60%. Dans les 2 analyses, les SEP (Symptômes ExtraPyramidaux), mesurés par l'EPRS (*Extrapyramidal Rating Scale*), apparaissaient améliorés.

Dans une étude sur trois mois, Docherty et al (117) trouvaient que 87% des 60 patients restaient adhérents dans le sens où ils recevaient toutes leurs administrations endéans une période de trois jours autour de la date prévue.

Dans une étude naturalistique "in the real world" sur trois mois et comprenant 140 patients, Taylor et al (118) ont observé que le manque d'adhésion était la raison de switch vers le produit rispéridone à action prolongée dans 74% des cas. 5% des patients refusaient l'injection pendant cette période. Ils notaient une amélioration de l'adhésion chez 74% des patients. Néanmoins, les auteurs ont admis que le groupe traité était d'un très haut

Figure 16: Comparaison ASG oral vs. NLP oral (107).



**Tableau 5: Les stades des changements du comportement et corrélativement à la prescription des médicaments (120).**

Stade	Intervention
<b>Précontemplation</b>	
Je n'ai pas besoin de traitement	Donner des informations
Je ne suis pas malade	Rechercher les représentations
<b>Contemplation/ambivalence</b>	
Je pourrais prendre ce médicament si...	Travailler une balance décisionnelle
Je pourrais essayer quelques temps...	Quels sont les avantages/inconvénients Faire penser au changement
<b>Préparation</b>	
Je vais essayer dans quelques jours	Créer un plan, décider d'une évaluation
Je veux bien commencer mais...	Définir des objectifs ensemble Identifier les avantages potentiels
<b>Action</b>	
Je prends mon traitement tous les jours	Mettre en évidence les effets bénéfiques Encourager à continuer Repérer les effets secondaires Modifier la posologie si nécessaire
<b>Maintenance</b>	
J'oublie parfois de prendre mon traitement	Chercher des stratégies pour ne pas oublier Renouveler l'engagement, l'évaluation Renforcer les effets bénéfiques Travailler les rechutes

## Éléments non-liés à la médication

L'entretien motivationnel respecte la liberté du patient et le responsabilise, d'autant plus que la psycho-éducation l'aide dans ce sens comme le font aussi son expérience de la maladie ainsi que celle de ses proches.

### Entretien Motivationnel (EM) et dérivés

Une bonne relation patient-clinicien, fondée sur l'échange et l'interaction, est cruciale si l'on veut améliorer l'adhésion thérapeutique. Cela implique

degré de difficulté de gestion et que les résultats devaient être considérés en tenant compte de ce contexte.

La rispéridone à action prolongée doit être administrée toutes les deux semaines mais ne commence à agir que trois semaines après la première injection (119).

notamment la communication de directives claires du professionnel au patient, de même que la compréhension du patient au regard de ce que le clinicien a dit.

L'EM, développé dans les années 1980 par les psychologues William Miller et Stephen Rollnick, est plus qu'une technique, c'est un style relation-

nel, un état d'esprit, qui s'oppose au style confrontatif. Les principes des interventions motivationnelles sont: manifester de l'empathie, mettre le doigt sur des contradictions, éviter l'affrontement, ne pas forcer la résistance, renforcer le sentiment de liberté de choix, et renforcer le sentiment d'efficacité personnelle, qui est la confiance que le patient a en sa capacité à gérer correctement certaines situations.

Parallèlement à la formulation de ce style psychothérapeutique, deux autres psychologues, James Prochaska et Carlo DiClemente, ont développé le modèle transthéorique de changement, décrivant le parcours motivationnel des sujets souffrant de conduites addictives. Selon Golay et al (120) le modèle de Prochaska et Velicer (121), utilisé par exemple dans le cadre de thérapies permettant d'arrêter de fumer, peut aussi nous aider à améliorer l'adhésion médicamenteuse (Tableau 5).

**Tableau 6: Le LEAP modèle (122).**

#### Listen (l'écoute réflexive)

Accorder du temps au patient, l'écouter attentivement et lui donner le sentiment qu'il est compris.  
Prendre le temps pour le patient, – préciser l'ordre du jour – explorer la vision du patient et sa perspective de sa maladie, de ses convictions, de ses valeurs, de ses opinions, de ses frustrations – ne pas réagir – laisser le d'écouter – simplement refléter – mettre tout sur papier.

#### Empathy (empathie)

S'efforcer de comprendre les frustrations, peurs, désirs du patient – utiliser l'écoute réflexive.

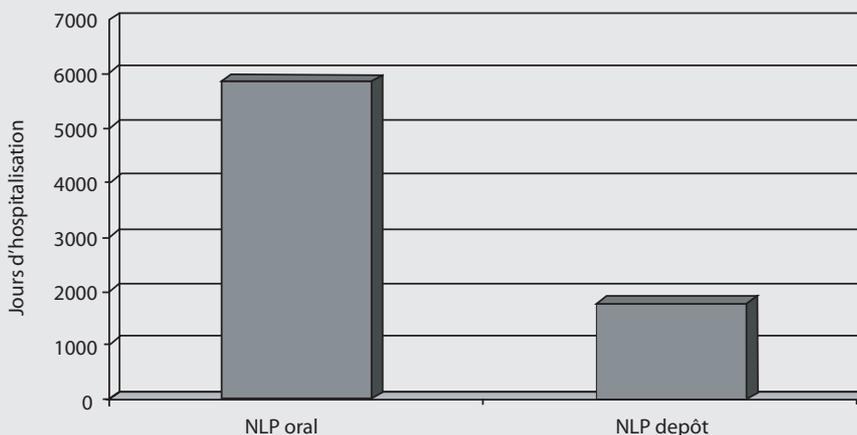
#### Agree (consentir)

Normaliser l'expérience – essayer de discuter seulement des problèmes ou symptômes perçus – corriger les malentendus – mettre en balance les avantages et les inconvénients du traitement – aider le patient à prendre conscience que les avantages dépassent largement les inconvénients – accepter la non-acceptation.

#### Partnership (partenariat)

Consentir des objectifs réalistes – être clair sur les éléments d'accord – éviter de dire: "écoutez-moi, je sais mieux que vous ce qui est bon pour vous" – éviter le burn-out.

**Figure 17: Comparaison neuroleptique oral vs neuroleptique dépôt (108).**



Ainsi, chez un patient qui ne considère pas avoir besoin d'un traitement, il est préférable de tenter de comprendre ses croyances négatives et ses appréhensions. A ce stade de "précontemplation", on doit lui donner un minimum d'informations afin de l'amener vers le stade de "contemplation". Une fois arrivé au stade de "contemplation" (ou le patient est encore ambivalent), il est utile de le faire réfléchir à une balance décisionnelle afin de mettre en évidence les avantages et les inconvénients à prendre ou non un médicament. Cette balance décisionnelle peut mettre en évidence les résistances de la famille également. Le stade suivant de "préparation" est souvent ignoré alors qu'il est indispensable pour prescrire un traitement. Définir un plan de traitement et les objectifs attendus devrait se faire en accord avec le patient. Décider avec lui d'évaluer le traitement permet de laisser une porte ouverte afin de diminuer les objectifs par la suite, modifier la posologie et le traitement si nécessaire.

Lorsque le patient prend son traitement activement ("action"), il peut encore être facilement arrêté si les symptômes disparaissent. Ainsi, il est important d'encourager le patient à poursuivre le traitement et de mettre en évidence avec lui les effets bénéfiques à plus long terme. Par ailleurs, il est indispensable de repérer les effets secondaires afin de modifier le traitement, si nécessaire, plutôt que de laisser le patient l'arrêter lui-même spontanément!

Finalement, dans les traitements chroniques au long cours, il est impératif de renforcer constamment l'importance du traitement et de ses effets bénéfiques ("maintenance"). Il faut également renouveler l'engagement, l'évaluation et rechercher avec le patient des stratégies pour qu'il n'oublie pas de poursuivre son traitement. Parallèlement au modèle de Miller et Rollnick, Amador & Johanson ont développé le LEAP modèle: une application de l'entretien motivationnel à la conscience morbide (**Tableau 6**).

L'oubli est humain et le travail de la rechute fait partie intégrante du traitement. Elle ne doit pas être dramatisée ou banalisée mais elle doit être discutée dans le suivi.

#### Psycho-éducation

L'altération de la conscience des troubles est inhérente à la psychose. Toutefois, le médecin doit

s'efforcer d'expliquer la nature de la maladie et les risques évolutifs afin d'améliorer l'adhésion au traitement. Le délai d'action, les risques et attitudes à avoir face aux effets secondaires doivent être expliqués. On doit commenter au patient comment apparaissent les psychoses, de façon à ce qu'il comprenne l'utilité des interventions pharmacologiques et psychologiques et soit motivé pour collaborer à une stratégie thérapeutique. Il faut aussi informer les patients du fait que, même s'ils sont asymptomatiques, le risque de rechute peut toujours être élevé en cas d'arrêt du médicament.

Un programme structuré comprenant divers modules éducationnels a un impact positif sur l'adhésion médicamenteuse (5). Kemp et al (123) ont montré chez des patients schizophrènes qu'un programme éducatif améliore de façon significative l'adhésion thérapeutique, la conscience morbide et le fonctionnement social. La supériorité de ce type d'intervention a été confirmée dans une autre étude portant sur une population de patients schizophrènes traités par neuroleptiques, sans augmentation du coût des soins lié à cette prise en charge (124). De nombreuses études soulignent l'intérêt de ces modules quant à l'évolution clinique favorable des patients (p.ex. 125). Dans l'étude de Favrod (126) le programme éducationnel, comportant des modules de 90 minutes selon une fréquence bi-hebdomadaire durant 4 mois, abordait les thèmes suivants: obtention d'informations sur les effets des neuroleptiques, gestion autonome de la médication, identification et gestion des effets secondaires; reconnaissance des prodromes annonçant une éventuelle rechute; négociation du traitement. Cette étude a clairement démontré que le sujet atteint de schizophrénie est tout à fait capable de prendre une part active dans la gestion de son traitement. La collaboration était optimale lorsqu'une dose minimale efficace était prescrite, et ce même si quelques effets secondaires étaient encore ressentis. Un autre bénéfice lié à ce type de programme thérapeutique est la réduction significative du taux de réhospitalisation sur une population de 132 patients schizophrènes suivis durant deux ans (127).

#### L'expérience du patient

Il est intéressant de prendre en compte le vécu subjectif des patients concernant le traitement en cours, car certains signes collatéraux ne sont pas

toujours aisés à mettre en évidence par le psychiatre. Ainsi une symptomatologie extrapyramidale quasiment imperceptible à l'examen clinique peut être ressentie de manière patente par le malade sous antipsychotique (128). Selon Palazzolo (5) un défaut d'adhésion médicamenteuse peut être évité si le patient se sent capable d'interpeller le médecin afin de discuter avec ce dernier des effets secondaires, et par là même d'obtenir satisfaction concernant un quelconque aménagement thérapeutique. Divers auteurs (p.ex. 50,129,130) ont mis en exergue le fait que de nombreux sujets schizophrènes développent la capacité d'identifier de manière très précoce les prodromes annonçant une rechute. Dans une étude prospective transversale, Baker (131) a trouvé que ces sujets étaient capables d'identifier très précocement les premiers signes annonciateurs d'une éventuelle rechute, et qu'à partir du moment où cette identification est verbalisée dans le cadre d'un entretien psychiatrique, il était plus aisé de négocier une éventuelle augmentation de posologie du psychotrope et qu'une telle démarche favorise le sentiment d'autonomie et de reconnaissance du malade.

#### L'expérience des proches

Il est aussi important d'impliquer dans la prise en charge thérapeutique les proches, car l'ignorance totale de la nécessité d'une médication par ces derniers peut s'avérer être un obstacle majeur à l'obtention d'une bonne adhésion au long cours (132). Aussi, la prise de conscience par l'entourage familial de la maladie du patient est un facteur d'amélioration de l'adhésion (44).

## Prévention

**Mieux vaut prévenir que guérir et le plus tôt sera le mieux!**

Pour de nombreux auteurs, en amont de la problématique de l'adhésion au traitement se trouvent les questions du dépistage et de l'accès aux soins (11, 133). En Amérique du Nord, des initiatives très intéressantes sont prises afin de sensibiliser la population aux nouveaux enjeux du dépistage de la maladie mentale (76, 134), et cela avec le soutien des associations d'usagers. Globalement, il faut

souligner que la précocité du suivi constitue un sérieux atout pour le patient, indépendamment de l'intérêt indéniable concernant l'instauration rapide d'un traitement adapté. En France, et en Europe, et ce malgré les avancées de ces dernières années, des progrès restent à faire dans le domaine de l'information des sujets atteints de maladie mentale, ainsi que dans celui du dépistage. L'adhésion ultérieure à une médication ne peut être possible que si la signification du traitement est expliquée objectivement aux sujets concernés. Le suivi médical nécessite une confiance dans le réseau sanitaire local et une acceptation de la morbidité (5). Par ailleurs pour Elliott (135), les messages ciblant la symptomatologie elle-même et le risque de rechute sont les plus utiles. Indépendamment de l'information préventive, les discours ignorant l'impact positif des traitements sont à modifier.

Les psychiatres sont parfois réticents à maintenir un traitement à visée préventive chez les patients qui ont présenté un premier épisode de schizophrénie, et peuvent considérer que le risque de rechute est relativement faible (136). Néanmoins, dans le cadre de l'adhésion, suivre les recommandations générales de Kissling et al (30) reste toujours important. Les patients présentant un premier épisode devraient bénéficier d'un traitement antipsychotique d'entretien de 1 à 2 ans au moins.

De plus, il faut informer les patients du fait que, même s'ils sont asymptomatiques depuis 2 ans sous antipsychotiques, le risque de rechute peut toujours être élevé en cas d'arrêt du médicament. Ceci souligne la nécessité d'une alliance thérapeutique optimale.

## Gestion autonome de la médication

Selon les dires de la plupart des auteurs (revue de 5), il s'avère impérieux:

- de reconnaître et d'encourager une gestion autonome de la médication chez les usagers;
- de considérer la gestion autonome de la médication comme un droit fondamental du patient;
- de fournir au malade, à son entourage et à la population en général une information

adaptée et compréhensible sur les psychotropes;

- de s'interroger de manière approfondie sur les pratiques psychiatriques actuelles;
- de reconnaître et recenser les diverses expériences de gestion autonome de la médication, et de regrouper l'information afin de développer une certaine expertise dans le cadre de l'obtention d'une dose minimale efficace. Les sujets ayant bénéficié d'un sevrage médicamenteux pourraient alors faire part de leurs propres observations et les partager dans le cadre de projets pilotes associés au développement d'alternatives thérapeutiques;
- de consolider un véritable partenariat autour de la problématique de la gestion autonome de la médication et du développement d'alternatives thérapeutiques (en y associant le patient, l'entourage, les groupes d'entraide, les associations d'usagers, les médecins généralistes, les psychiatres, les pharmaciens, etc.).

Dans le cadre de la pathologie psychotique, trois modalités d'adhésion médicamenteuse peuvent être mises en évidence: une adhésion imposée, une adhésion volontaire et une adhésion collaborative.

## Modèles de l'adhésion

### *L'adhésion imposée*

Classiquement, les neuroleptiques "retards" représentent le traitement de référence d'un sujet schizophrène non-adhérent (137). Cette forme galénique permet bien souvent de stabiliser le patient et de favoriser son retour au sein de la communauté, une fois que l'hospitalisation n'a plus lieu d'être (138, 139).

Malheureusement, ces neuroleptiques classiques entraînent l'apparition de divers effets secondaires, dont certaines dyskinésies tardives parfois très invalidantes. Le risque de survenue d'une telle symptomatologie collatérale est diminué de manière conséquente par l'utilisation des

antipsychotiques de seconde génération actuellement sur le marché. Cependant, seule la rispéridone est disponible sous forme action prolongée et, dans de nombreux cas, le médecin prescripteur se retrouve dans une situation délicate celle de devoir instaurer un traitement chez un patient non-adhérent tout en sachant que l'apparition d'effets secondaires invalidants va conforter le sujet dans sa crainte et son refus de toute médication psychotrope.

**Le passage souhaitable de l'adhésion imposée à l'adhésion volontaire passe par une information maximale mais personnalisée sur le médicament et ses effets secondaires ainsi que sur un partenariat qui mène peu à peu le patient à gérer lui-même sa maladie.**

Et même si certaines molécules des antipsychotiques de seconde génération à action prolongée sont à l'heure actuelle en développement (140), il est peu probable que la mise à disposition d'un plus grand nombre de psychotropes mieux tolérés suffise en soi à endiguer de manière radicale la problématique du défaut d'adhésion médicamenteuse dans le cadre de la pathologie psychotique. Ainsi, une adhésion imposée a de grandes chances d'entraîner une attitude de résistance active chez le patient, attitude pouvant occulter totalement la perception par ce dernier de toute amélioration clinique (141). Mais un tel rapport de force peut être évité en essayant de favoriser une coopération active de la part du sujet, et en établissant une relation thérapeutique de qualité basée sur la confiance et le respect mutuels (**Tableau 7**). Selon l'étude de Schlechter et al (142), les schizophrènes préfèrent une approche reposant sur un traitement centré sur le sujet et une relation basée sur le "partenariat".

Dans certains cas, les soins prodigués au patient sous traitement à action prolongée se caractérisent par un contact très bref et un dialogue quasi inexistant, l'échange se limitant à une surveillance très technique – et cependant nécessaire –

**Tableau 7: Différents modèles d'élaboration de la relation médecin-patient (143).**

	Paternalisme (modèle médical traditionnel)	Partenariat (Shared Decision Making) (la prise de décision partagée ou prise de décision participative)	Choix informé ou éclairé (Informed Choice)
<b>Rôle du médecin</b>	<b>Actif:</b> le médecin se base sur ses connaissances pour déterminer le traitement qui, selon lui, sera le meilleur pour le patient. Il décide seul du meilleur traitement à administrer et communique au patient d'une manière autoritaire la solution et à quel moment elle débutera	<b>Actif:</b> le médecin donne des informations pertinentes sur les différentes options thérapeutiques. Il peut proposer une option, mais le patient et le médecin collaborent et négocient ensemble pour établir un traitement.	<b>Passif:</b> la fonction primaire du médecin consiste à dispenser au patient toutes les informations sur les différentes options de traitement disponibles et leurs résultats possibles. Il ne donne pas son opinion, même si celle-ci est très convaincante.
<b>Rôle du patient</b>	<b>Passif:</b> le patient doit collaborer à son rétablissement	<b>Actif:</b> le patient examine toutes les informations fournies par le médecin. Il se forge son opinion. Le patient et le médecin collaborent et négocient ensemble pour établir un traitement.	<b>Actif:</b> le patient prend librement ses propres décisions. La décision finale revient véritablement au patient.
<b>Responsabilité de la décision</b>	<b>Médecin</b>	<b>Médecin et patient</b>	<b>Patient</b>

au sein d'études contrôlées dans le but d'optimiser l'adhésion médicamenteuse:

- soins individualisés à chaque patient,
- soins personnalisés concernant les modalités du traitement,
- conseils personnalisés sur la prise des médicaments,
- accompagnement à moyen terme,
- application des techniques de renforcement positif,
- mise en oeuvre éventuelle d'une thérapie familiale,
- instauration de séances de supervision pour le personnel.

Les sentiments subjectifs des patients concernant leur médication sont également importants à prendre en compte.

La mise en oeuvre de stratégies d'information se focalisant uniquement sur l'acquisition de connaissances thérapeutiques risque donc d'être inefficace pour des sujets ayant des difficultés de tolérance ou des a priori négatifs vis-à-vis du traitement prescrit. Ce point de vue permet d'élargir les perspectives de l'information du patient, car il est alors nécessaire d'intégrer le vécu des malades dans l'instauration d'une dynamique éducationnelle. L'accompagnement éducatif des malades doit prendre en compte l'opinion spécifique de chacun, plutôt que de s'adresser à un groupe anonyme sans considération individuelle.

### *L'adhésion collaborative*

Un programme structuré comprenant divers modules éducationnels destinés aux malades schizophrènes a été développé à Los Angeles en 1989 (149). De nombreuses études ont depuis lors été publiées; la plupart d'entre elles soulignent l'intérêt de ces modules dans l'évolution clinique favorable des patients. L'intérêt de ce travail réside dans le fait qu'un important effort a été réalisé afin d'individualiser au mieux les interventions. De même, il est clairement démontré ici que le sujet atteint de schizophrénie est tout à fait capable de prendre une part active dans la gestion de son traitement, ainsi que dans l'orientation de sa prise en charge. La collaboration est optimale lorsqu'une dose minimale efficace est obtenue, et ce même si quelques effets

des règles d'hygiène à respecter (144); le patient se retrouve ici dans un rôle totalement passif. Certaines approches innovantes ont été décrites, avec des résultats encourageants. Ainsi, Miller et al (145) ont proposé une "séparation des tâches", au cours de laquelle l'injection est réalisée dans une pièce différente de celle où a lieu l'entretien infirmier (chaque tâche étant assurée par un soignant distinct). Les questions inhérentes au traitement sont alors abordées dans un autre contexte que celui du soin propre.

### *L'adhésion volontaire*

L'étude menée par Cobb en 1996 (146) a mis en évidence le fait que bon nombre de malades sous psychotropes se plaignent du manque d'information reçue concernant leur médication. Ces don-

nées confirment les résultats de Teevan (147), qui a souligné que dans 87% des cas les patients interrogés à la suite de la survenue d'effets secondaires signalent ne pas avoir été prévenus du risque d'apparition d'une telle symptomatologie indésirable. Lorsque les soignants font part de leur réticence à informer les sujets concernant la probabilité de survenue d'effets collatéraux, ils évoquent principalement la précaution de ne pas inquiéter inutilement la personne. Mais en définitive, c'est plutôt l'inverse qui a été démontré. Le soignant a le devoir d'impliquer le malade, et l'information relative aux médicaments prescrits fait partie intégrante de cette implication. Mais la simple délivrance de renseignements pharmacologiques et cliniques ne suffit pas à optimiser l'adhésion au long cours. Haynes et al (148) ont mis en évidence diverses méthodologies utilisées

secondaires sont encore ressentis. Il est aussi nécessaire de prendre en compte le vécu subjectif des patients concernant le traitement en cours, car certains signes collatéraux ne sont pas toujours aisés à mettre en évidence par le psychiatre. Ainsi, une symptomatologie extrapyramidale quasiment imperceptible à l'examen clinique peut être ressentie de manière patente par le malade sous antipsychotique. L'efficacité d'une médication ne peut pas être jugée sur la seule posologie administrée, et une participation active du patient doit donc être recherchée. Les effets thérapeutiques des psychotropes doivent également faire l'objet d'une évaluation régulière au sein de l'environnement habituel du sujet.

Une absence de corrélation entre la dose ingérée et le taux plasmatique peut parfois être mise en évidence, cette absence de corrélation étant expliquée en partie par des fluctuations interindividuelles sur le plan de l'absorption et du métabolisme du principe actif (150). Il est ainsi important d'impliquer dans la prise en charge thérapeutique non seulement le patient, mais également ses proches, car l'ignorance totale de la nécessité de la médication par ces derniers peut s'avérer être un obstacle majeur à l'obtention d'une bonne adhésion au long cours (151). Divers auteurs ont mis en exergue le fait que de nombreux sujets schizophrènes développent la capacité d'identifier de manière très précoce les signes d'alarme annonçant une rechute (50, 129, 152). L'étude prospective transversale réalisée par Baker (131) souligne qu'au sein de la population étudiée, les sujets schizophrènes sont capables d'identifier très précocement les premiers signes annonciateurs d'une éventuelle rechute, et qu'à partir du moment où cette identification est verbalisée dans le cadre d'un entretien psychiatrique, il est plus aisé de négocier une éventuelle d'adaptation du traitement; par ailleurs, une telle démarche favorise le sentiment d'autonomie et de reconnaissance du malade.

## Conclusion

L'adhésion aux traitements biologiques en psychiatrie n'est jamais une évidence. Envisager cette conduite comme un point d'articulation essentiel de la relation médecin-malade en admettant, par exemple, qu'il peut exister une

non-adhésion intelligente ou compréhensible (effets indésirables, bénéfiques secondaires de la maladie...) permet d'en exploiter l'aspect thérapeutique. L'objectif demeure cependant d'obtenir la meilleure adhésion possible.

Cependant les nouveaux antipsychotiques et plus spécifiquement leurs formes à longue durée d'action apparaissent constituer une avancée intéressante et prometteuse en ce sens.

Le maintien d'une bonne adhésion médicamenteuse au long cours est devenu l'une des principales préoccupations des cliniciens, des pouvoirs publics et de l'industrie pharmaceutique ces dernières années (153). Mais des progrès sont encore possibles. Ainsi Haynes et al (154) évoquent la perspective d'utiliser un panel de techniques randomisées afin d'évaluer les outils les plus efficaces dans le cadre de l'adhésion médicamenteuse. Selon ces auteurs, de nombreuses pratiques restent à évaluer, leur éventuel impact favorable sur l'évolution clinique n'ayant jusqu'alors pas été prouvé de manière scientifique. Un nombre restreint de travaux a été réalisé dans le champ de la schizophrénie, ces derniers sont pour la plupart anglo-saxons ou chinois (155), et la présence d'importantes différences culturelles réserve la transposition de leurs conclusions en Europe. Des études au long cours sont actuellement initiées, et nous espérons que leurs conclusions permettra d'isoler les facteurs permettant d'améliorer le pronostic de nombreux malades souffrant de schizophrénie.

## Recommandations

- 1. Le patient est généralement moins adhérent que ne l'imaginent les soignants, ce qui implique la nécessité d'une réflexion continue à ce sujet dans le cadre de toutes les décisions thérapeutiques.**
- 2. Cependant, il ne faut pas sous-estimer les capacités d'implication du patient.**
- 3. Il convient sans cesse de renforcer ces capacités d'implication et/ou de les améliorer et/ou de les compléter.**
- 4. Des formes injectables à action prolongée d'antipsychotiques de seconde génération renforcent l'adhésion, selon les données disponibles à ce jour.**

## Références

- World Health Organization (2003). Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- Blondiaux I, Alagille M, Ginestet D. Adhésion aux traitements biologiques en psychiatrie. Editions techniques – Encycl Méd Chir (Paris-France), Psychiatrie 1994, 37-860-A-50.
- Blackwell B. Treatment adherence. Br J Psychiatry 1976; 129: 513-531.
- Haynes RB, Sackett DL (1976). Compliance with therapeutic regimens. John Hopkins University Press Baltimore.
- Palazzolo J (2004). Adhésion médicamenteuse et psychiatrie. Elsevier.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4rd ed.). American Psychiatric Association, Washington DC.
- Docherty JP, Grogg AL, Kozma C, Lasser R. Antipsychotic maintenance in schizophrenia: partial compliance and clinical outcome. Poster presented at the ACNP, 2002, San Juan, Puerto Rico.
- Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham CR, Stavenger T. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. Med Care 2002;40(8):630-639.
- McEvoy JP, Howe AC, Hogarty GE. Differences in the nature of relapse and subsequent inpatient course between medication-compliant and noncompliant schizophrenic patients. J Nerv Ment Dis 1984;172(7):412-6.
- Grogg A, Eaddy M, Mauch R, Maue S. The effects of antipsychotic partial compliance on resource utilization in a schizophrenia and bipolar population. Poster presented at the 42nd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting (NCDEU) Meeting, June 12, 2002, Boca Raton, FL.
- Misdrahi D, Llorca P-M, Lançon C, Bayle F-J. L'adhésion dans la schizophrénie: facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. L'Encéphale 2002; XXVIII: 266-272, cahier 1.
- Corruble E, Hardy P. Adhésion du traitement en psychiatrie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2003; 37-860-A-60.
- Byerly M, Fisher R, Rush JA, Halland R, Varghese F. A comparison of clinician vs electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia. Poster presented at the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17-22, 2003, San Francisco, California.
- Lam FYW, Velligan DI, DiCocco M, Ereshefsky L, Maples N, Castillo D, Archuleta D, Korell S, Miller A. Comparative assessment of antipsychotic adherence by concentration monitoring, pill count and self-report. Poster presented at the 42nd Annual Meeting of NCDEU (New Clinical Drug Evaluation Unit); June 10-13, Boca Raton, Florida 2002.
- Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. J Clin Psychiatry 2003; 64(11):1308-15.
- Taubert K (1998). Der Schmerzpatient in der Praxis. Handbuch der interdisziplinären Diagnostik und Therapy. Spitta-Verlag aktuell, 1998.
- Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From non-compliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. Hosp Community Psychiatry 1990; 41(11): 1203-1211.
- Marder SR. Overview of partial compliance. J Clin Psychiatry 2003; 64 (Suppl 16): 3-9.
- Osterberg L, Blaschke T. Drug therapy: adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353(5): 487-497.
- Philips BV Jr. Epidemiological issues in health promotion and cost containment. Health Values 1988; 12(5):32-8.
- Kleinman I, Schachter D, Koritar I. Informed consent and tardive dyskinesie. Am J Psychiatry 1989; 146: 902-904.

22. Lachaux B, Lemoine P (1988). Placebo, un médicament qui cherche la vérité. Paris: Medsi-McGraw Hill.
23. Suchman AL, Matthews DA. What makes the patient-doctor relationship therapeutic? Exploring the connexional dimension of medical care. *Ann Intern Med* 1988;108(1):125-30. Erratum in: *Ann Intern Med* 1988;109(2):173.
24. Lindstrom E, Bingefors K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics* 2000; 18(2):106-24.
25. Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side-effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 382: 11-15.
26. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl. 16): 10-13.
27. Chen A. Non-compliance in community psychiatry: a review of clinical interventions. *Hosp Commun Psychiatry* 1991; 42(3): 282-287.
28. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 12:5-19. Review.
29. Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham CR, Stavenger T. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr Bull* 2004;30(2):255-64.
30. Kissling W, Kane JM, Barnes TRE, Dencker SJ, Fleischhacker WW, Goldstein MJ, Johnson DAW, Marder SR, Müller-Spahn F, Tegeler J, Wistedt B, Woggon B (1991) (pp. 155-163). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. In: Kissling W (Ed.). *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Berlin, Germany: Springer Verlag.
31. Weiden PJ, Olsson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21(3):419-29.
32. Robinson D, Woerner M, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koren A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241-247.
33. Eaddy M, Grogg A, Locklear J. Assessment of compliance with antipsychotic treatment and resource utilization in a Medicaid population. *Clin Ther* 2005; 27(2): 263-72.
34. Olsson M, Mechanic D, Hansell S, Boyer CA, Walkup J, Weiden PJ. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2000; 51(2):216-22.
35. Favrod J, Huguélet P, Chambon O. L'éducation au traitement neuroleptique peut-elle réduire les coûts? Une évaluation pilote. *Encephale* 1996; 22: 331-336.
36. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, Jeste DV. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(4):692-9.
37. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Services* 1998; 49(2): 196-201.
38. Blondiaux I, Alagille M, Ginestet D. Adhésion au traitement neuroleptique chez les patients schizophrènes. *Encephale* 1988; XIV: 431-438.
39. Dufour H, Baumann P, Buclin T, Souche A. Thérapeutique médicamenteuse en psychiatrie. *Encycl Méd Chir (Paris-France), Psychiatrie* 1994, 37-860-A-10.
40. Kane JM. Problems of compliance in the outpatient treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1983;44(6 Pt 2):3-6.
41. Adams SG Jr, Howe JT. Predicting medication compliance in a psychotic population. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181(9): 558-560.
42. Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research. *Clin Pharmacokinetics* 1994; 27(3): 202-15.
43. Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevrick MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials* 2000; (5 Suppl):188S-94S.
44. Morris LS, Shulz RM. Patient compliance – an overview. *J Clin Pharm Therapeut* 1992; 17: 283-295.
45. Bond WS, Hussar DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1978-1988.
46. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16(3):611-45.
47. Markowitz JS, Morton WA, Gaulin BD. Antipsychotic blood concentrations: non-standardization of reference ranges. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 121-124.
48. Arnet I, Haefeli WE. Overconsumption detected by electronic drug monitoring requires subtle interpretation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(1): 44-7.
49. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983; 13: 177-183.
50. Bonsack CH, Conus PH, Philippoz R, Bovet J, Spagnoli J, Dufour H. La perception subjective de l'effet des neuroleptiques chez des patients schizophrènes ambulatoires: une étude transversale. *L'Encéphale* 1998, XXIV, IV, 315-323.
51. McEvoy JP (2003). *Guide to assessment scales in schizophrenia* (2nd Ed.). Science Press.
52. Weiden P, Rapkin B, Mott T, Zygmunt A, Goldman D, Horvitz-Lennon M, Frances A. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20(2):297-310.
53. Kampman O, Laippala P, Väänänen J, Koivisto E, Kiviniemi P, Kilkku N, Lehtinen K. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 2002; 110: 39-48.
54. Marron EM, Reneses B, Lopez-Ibor JJ. What is the profile of the noncompliant patient? A study in outpatient services. Poster presented at the APA 2004, May 2-6, New York.
55. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102 (Suppl. 407): 83-86.
56. Donohoe G, Owens N, O'Donnell C, Burke T, Moore L, Tobin A, O'Callaghan E. Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis. *Eur Psychiatry* 2001;16(5):293-8.
57. Ruscher SM, de Wit R, Mazmanian D. Psychiatric patients' attitudes about medication and factors affecting noncompliance. *Psychiatr Serv* 1997; 48(1): 82-5.
58. Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(2): 119-24.
59. Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. *Schizophr Bull* 1997; 23(4): 567-82.
60. Hummer M, Fleischhacker WW (1999). Ways of improving compliance. In: Lader M, Naber D (Eds.) *Difficult Clinical Problems in Psychiatry* (pp. 229-238). London: Martin Dunitz.
61. Van Putten R, May PRA, Marder SR. Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1036-1039.
62. Littrell RA, Mainous AG 3rd, Karem F Jr, Coyle WR, Reynolds CM. Clinical sequelae of overt non-compliance with psychotropic agents. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30(2): 239-44.
63. Schooler NR. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 16): 14-17.
64. Weiden P, Rapkin B, Zygmunt A, Mott T, Goldman D, Frances A. Postdischarge medication compliance of inpatients converted from an oral to a depot neuroleptic regimen. *Psychiatr Serv* 1995; 46(10): 1049-54.
65. Buchanan A. A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1992; 22(3): 787-97.
66. Razali MS, Yahya H. Compliance with treatment in schizophrenia: a drug intervention program in a developing country. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91(5): 331-5.
67. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10): 892-909.
68. Hoffmann H. Age and other factors relevant to the rehospitalization of schizophrenic outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 205-210.
69. Fleischhacker WW, Hofer A, Hummer M (2003). *Managing schizophrenia: the compliance challenge*. Science Press Ltd.
70. Healey A, Knapp M, Astin J, Beecham J, Kemp R, Kirov G, David A. Cost-effectiveness evaluation of compliance therapy for people with psychosis. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 420-4.
71. Cabeza IG, Amador MS, Lopez CA, Gonzalez de Chavez M. Subjective response to antipsychotics in schizophrenic patients: clinical implications and related factors. *Schizophr Res* 2000; 41(2): 349-55.
72. David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 798-808.
73. Oehl MA, Burns T, Kemmler G, et al Schizophrenia: attitudes of patients and professional carers towards the illness and antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry*. In press.
74. Fenton WS, Blyler C, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 1997; 23: 637-651.
75. Agarwal MR, Sharma VK, Kishore Kumar KV, et al Non compliance with treatment in patients suffering from schizophrenia: a study to evaluate possible contributing factors. *Int J Soc Psychiatry* 1998; 44: 92-106.
76. Kampman O, Lehtinen K. Compliance in psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 167-175.
77. Bordenave GC, Giraud BE, I. De Beauchamp T, Bougerol J, Calop CH. Peut-on établir un lien entre information, connaissance et observer troubles psychotiques? *J de Pharmacie Clinique* 2002; 21(2): 123-129.
78. Bhanji NH, Chouinard G, Margolese HC. A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14(2): 87-92.
79. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1999; 25(2): 233-255.
80. De Hert M, Peuskens J, D'Haenens G, Hulselms J, Janssen F, Meire I. Les limitations cognitives des patients schizophrènes: une caractéristique persistante de leur maladie. *Neurone* 2001; 6(3) [Suppl.].
81. Grossman L, Summers F. A study of the capacity of schizophrenic patients to give informed consent. *Hosp & Comm Psychiatry* 1980; 31: 205-206.
82. Robinson DG, Woerner M, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002; 57(2-3): 209-19.
83. Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR et al Informed consent: assessment of comprehension. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (11): 1508-11.
84. Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1996; 47(8): 853-858.
85. Miner CR, Rosenthal RN, Hellerstein DJ, Muenz LR. Prediction of compliance with outpatient referral in patients with schizophrenia and psychoactive substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(8): 706-712.
86. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res* 2002; 54(3): 253-264.
87. Buhler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Hafner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse: a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res* 2002; 54(3): 243-251.

88. Frank E, Kupfer DJ, Siegel LR. Alliance not compliance: a philosophy of outpatient care. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 Suppl 1:11-6; discussion 16-7.
89. Nunes MI. The relationship between quality of life and adherence to treatment. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3(6): 462-465.
90. Jorm AF, Korten AE, Jacomb PA. "Mental health literacy": a survey of the public's ability to recognise mental disorder and their beliefs about the effectiveness of treatment. *Med J Aust* 1997; 166: 182-186.
91. Chabannes JP, Benattia I, Pascal JC. Que recouvre le terme "stabilisation" des patients schizophrènes? *L'Encéphale* 1998; 24(4): 331-336.
92. Kavanagh DJ. Recent developments in Expressed Emotion and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 601-620.
93. Bebbington PE, Kuipers L. The predictive utility of Expressed Emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychol Med* 1994; 24: 707-718.
94. Pharaoh FM, Rathbone J, Mari JJ, Streiner D. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD000088.
95. De Hert M, Peuskens J, Thys E, Vidon G (coordonateurs) (2000). *Raisonner la déraison. Le monde de la schizophrénie*. Editions EPO et Frison-Roche.
96. King S, Lesage AD, Lalonde P. Psychiatrists' ratings of expressed emotion. *Can J Psychiatry* 1994; 39(8): 358-60.
97. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19: 287-302.
98. Jacobsson L, Ödling H. Psychological aspects of depot treatment of schizophrenic syndromes. *Lakartidningen* 1980; 77(40): 3522-3526.
99. Hoencamp E, Kneqtering H, Kooy JJS, Van der Molen AEGM. Patient requests and attitude towards neuroleptics. *Nord J Psychiatry* 1995; 49 (Suppl 35): 47-55.
100. Wistedt B. How does the psychiatric patient feel about depot treatment, compulsion or help? *Nord J Psychiatry* 1995; 49 (Suppl 35): 41-46.
101. Pereira S, Pinto R. A survey of the attitudes of chronic psychiatric patients living in the community toward their medication. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95(6): 464-8.
102. Eastwood N, Pugh R. Long-term medication in depot clinics and patients' rights: an issue for assertive outreach. *Psychiatric Bull* 1997; 21: 273-275.
103. Desai N. Switching from depot antipsychotics to risperidone: results of a study of chronic schizophrenia. *Advances in Therapy* 1999; 16: 78-88.
104. Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 300-307.
105. Anderson D, Leadbetter A, Williams B. In defence of the depot clinic. The consumer's opinion. *Psychiatric Bull* 1989; 13: 177-179.
106. Roman B, Hovens JE, Van Dinter RJAM. Vooroordelen van psychiaters leiden tot ondergebruik van langwerkende injecties. Poster presented at the NVSPV (Nederlandse Vereniging van Sociaal Psychiatrisch Verpleegkundigen), 9-10 dec 2004, Amsterdam.
107. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346: 16-22.
108. Davis JM, Chen N. Choice of maintenance medication for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 16): 24-33.
109. Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; 160(6): 1125-32.
110. Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, Pretorius H, David AS. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(1): 111-7.
111. Fleischhacker WW, Eerdeken M, Karcher K, Remington G, Llorca PM, Chrzanowski W, Martin S, Gefvert O. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(10): 1250-7.
112. Turner M, Eerdeken E, Jacko M, Eerdeken M. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(4): 241-9.
113. Lindenmayer JP, Eerdeken E, Berry SA, Eerdeken M. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(8): 1084-9.
114. Möller HJ, Llorca PM, Sacchetti E, Martin SD, Medori R, Parellada E; StoRMi Study Group. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20(3): 121-30.
115. Lonchena C, Lasser R, Bossie CA, Zhu Y, Gharabawi G, Baldessarini RJ. Can stable patients with schizophrenia improve? The impact of partial compliance vs constant therapy. Poster presented at the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17-22, 2003, San Francisco, California.
116. Urioste R, Bossie C, Lasser R, Gharabawi G. Does constant therapy infer optimal efficacy in schizophrenia? Moving to an advanced pharmacotherapeutic option. Poster presented at the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17-22, 2003, San Francisco, California.
117. Docherty J, Jones R, Turkoz I, Mahalchick L, Lasser R. Manual guided use of long-acting risperidone in community-based settings. Poster presented at the American Psychiatric Association 157th Annual Meeting, May 1-6, 2004; New York, NY.
118. Taylor M, Davies P, Beattie J, Fraser K, Martin M. Risperidone Consta in the real world. A prospective evaluation from Glasgow, UK. Poster presented at CINP XXIVth Congress, June 20-24, 2004, Paris, France.
119. Swainston Harrison T, Goa KL. Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18(2): 113-132.
120. Golay AM, Nguyen Howles S, Mateiciuc T, Bufacchi F. Amati. Améliorer l'observance médicamenteuse. *Revue Médicale Suisse* No -520.
121. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promotion* 1997; 12: 38-48.
122. Amador X, Johanson A-L (2000). I'm not sick, I don't need help. *Vida Pr*.
123. Kemp R, Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A. Randomised controlled trial of compliance therapy. 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 413-9.
124. Healey A, Knapp M, Astin J, Beecham J, Kemp R, Kirov G, David A. Cost-effectiveness evaluation of compliance therapy for people with psychosis. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 420-4.
125. Marder SR, Wirshing WC, Mintz J, McKenzie J, Johnston K, Eckman TA, Lebell M, Zimmerman K, Liberman RP. Two-year outcome of social skills training and group psychotherapy for outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153(12): 1585-92.
126. Favrod J. Mental health. Taking back control. *Nurs Times* 1993; 89(34): 68-70.
127. Buchkremer G, Klingberg S, Holle R, Schulze Monking H, Hornung WP. Psychoeducational psychotherapy for schizophrenic patients and their key relatives or care-givers: results of a 2-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96(6): 483-91.
128. Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31(1): 67-72.
129. Diamond RJ. Enhancing medication use in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 7-14.
130. Penn DL, Mueser KT. Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153(5): 607-17.
131. Baker C. The development of the self-care ability to detect early signs of relapse among individuals who have schizophrenia. *Arch Psychiatr Nurs* 1995; 9(5): 261-268.
132. Davidhizar R, Mac Bride AB. Teaching the client with schizophrenia about medication. *Patient Educ Counsel* 1985; 7(2): 137-145.
133. Rouillon F. Enquête épidémiologique des troubles psychiatriques en consultation spécialisée. *L'Encéphale* 1992; 28: 525-535.
134. Zito JM, Rouff WW, Mitchell JE, Roerig JL. Clinical characteristics of hospitalised psychotic patients who refuse antipsychotic drug therapy. *Am J Psychiatry* 1985; 142(7): 822-826.
135. Elliott F. "Lack of enforcement" doesn't cut it. *Occup Health Saf* 2001; 70(12): 44-46.
136. Masson A, Dubois V, Gillain B, Stillemans E, Mahieu B, Dailliet A, Servais L, Meire I. Les rechutes psychotiques dans la schizophrénie. *Neurone* 2002; 7(6) (Suppl).
137. Turner G (1993). Client/CPN contact during the administration of depot medications: implications for practice. In: *Community psychiatric nursing: a research perspective*. London: Chapman and Hall.
138. Johnson DA, Wright NF. Drug prescribing for schizophrenia outpatients on depot injections. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 827-834.
139. Ayuso-Gutierrez JL, Del Rio Vega JM. Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 28 (2-3): 199-206.
140. Legge A. Depot injections unlikely with new antipsychotics. *Nurs Times* 1997; 93(48): 47.
141. Goldhamer P. Relapse in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 842-843.
142. Schlechter AD, Roter D, Brickman AM, Edwards E, Hirschowitz J. The doctor-patient relationship, medication adherence, and schizophrenia. Poster presented at the APA 2004, May 2-6, New York.
143. Hamann J, Leucht S, Kissling W. Shared decision making in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107(6): 403-9. Review.
144. Woof K, Goldberg D, Fryers T. The practice of community psychiatric nursing and mental health social work in Salford: some implications for community care. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 783-792.
145. Miller K, Board S, Kelly S, Mills J, Mitchell G. Medication clinics. *Nursing Times* 1994; 90(45): 50-51.
146. Cobb A. Mind's yellow card. *Open Mind* 1996; 81:7.
147. Teevan S. Drug information on mindinfole. *Open Mind* 1995; 82: 6-7.
148. Haynes RB, Mac Kibbon KA, Kanana R, Brouwers MC, Oliver T (1997). Interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. In: Bero L, Grilli R, Grimshaw J, Oxman A (Eds.). *Collaboration on effective professional practice of the Cochrane database of systematic reviews*, Oxford: Update Software.
149. Liberman RP, Eckman TA. Dissemination of skills training modules to psychiatric facilities. Overcoming obstacles to the utilisation of a rehabilitation innovation. *Br J Psychiatry* 1989; 5: 117-122.
150. Brown WS, Laughren T, Chisholm E, Willisma BW. Low serum neuroleptic levels predict relapse in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 998-1000.
151. Davidhizar R, Mac Bride AB. Teaching the client with schizophrenia about medication. *Patient Educ Counsel* 1985; 7(2): 137-145.
152. Penn DL, Mueser KT. Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 607-617.
153. Bloom JD, Williams MH, Bigelow DA. Monitored conditional release of persons found not guilty by reason of insanity. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 444-448.
154. Haynes RB, Mac Kibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383-386.
155. Young JL, Spitz RT, Hillbrand M, Daneri G. Medication adherence failure in schizophrenia: a forensic review of rates, reasons, treatments, and prospects. *J Am Acad Psychiatry Law* 1999; 27(3): 426-444.

