

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Evaluation de l'observance thérapeutique chez les patients atteints de
schizophrénie au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen**

Présenté par : Bekkaye Safaa Rahma

Soutenu le 01 juillet 2018

Le Jury

Président :

Dr .Chaabni

Professeur en épidémiologie

Membres :

Dr N. Sedjelmaci

Maitre assistante en toxicologie

Dr M. Rahoui

Maitre assistante en psychiatrie

Encadreur :

Dr H. Boucif

Chef de Service en psychiatrie

Co-encadreur:

Dr N. Fekhar

Assistante en psychiatrie

REMERCIEMENTS



Nous remercions Dieu le tout Puissant qui nous a donné la force et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

A Monsieur le Docteur H. BOUCIF,

Nous remercions Monsieur le Docteur H. BOUCIF, chef du service de psychiatrie qui a permis la mise en œuvre de ce mémoire et a accepté de diriger ce travail.

A Dr N. Fekhar

Notre Co-encadreur, qui a fait preuve de sérieux, de dévouement et de savoir et de gentillesse. Ainsi que pour son aide, sa disponibilité, son expérience et ses précieux conseils tout au long de ce travail.

Aux membres du jury :

Dr Rahouï ;

Nous vous remercions chaleureusement d'avoir accepté de présider notre jury de mémoire, Que cette thèse soit l'expression de ma plus grande estime à votre égard

Dr N Sedjelmaci;

Nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous témoigner en acceptant de juger ce mémoire.

Il nous est très agréable de vous exprimer notre admiration, et reconnaissance.

Dr Chaabni ;

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance ainsi que notre gratitude.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements aux personnes qui nous ont aidés et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

- ✓ *Dr Oukbdane médecin généraliste au niveau du service de psychiatrie*
- ✓ *Au personnel de psychiatrie : les agents de sécurité; les infirmiers Particulièrement à Fatiha Asmaa , Amel*
- ✓ *Au personnel administratif: les secrétaires; les surveillants médicaux.*

Je dédie ce mémoire

A mes parents

Ce mémoire est pour moi la plus belle occasion de vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi, vos encouragements et votre soutien, m'ont guidé tout au long de mes années d'études, je ne peux exprimer à travers ses lignes Les mots me manquent pour vous exprimer tout l'amour et toute la reconnaissance que je vous porte..

*A mon frère **Kamel** et à mes sœurs **Sarra** ; **Hind**, Les mots me manquent pour vous exprimer tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*A mes chers petits neveu et nièce **Djawed** et **Djomana***

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre rire me comblent de bonheur.

Puisse Dieu vous garder, vous aider à réaliser vos vœux les plus chers.

A ma grand mère

Qui m'a accompagnée par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter beaucoup de santé et de bonheur, et une longue vie Inchallah

A Mes tantes ; Mes oncles

Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur, mon affection et mon estime. Je vous souhaite tous bonheur, que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A Akila

Je te considère beaucoup plus comme ma sœur que comme amie ; Un grand merci pour ton aide tes encouragements et Pour ton grand cœur, ton humour, ta disponibilité, ta sympathie,

*A ma belle sœur **Cherifa***

Je te souhaite tous bonheur, santé et prospérité

A Mes amies :

*je vous souhaite tous un avenir plein de bonheur et de succès. Particulièrement à mes très proches amies **Meriem** et **Fatima**, Vous m'avez toujours supporté moralement par vos encouragements, votre soutien pendant la réalisation de ce travail.*

A Toute ma famille,

A tous les étudiants de ma promotion.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

Table des matières.....	I
Liste des figures	IV
Liste des tableaux.....	V
Liste des abréviations.....	VI
Introduction.....	1
Problématique.....	2
1 ERE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie.....	3
I .Généralités	3
II .Historique.....	3
III. Epidémiologie	4
IV. Critère de diagnostique :	5
A- CIM-10.....	6
B- Le DSM-V	7
V. Formes cliniques	7
VI. Etiopathogénie de la schizophrénie.....	9
A- Facteurs génétiques.....	9
B- Facteurs neurobiologiques	10
C- Hypothèse Virale	14
D- Toxicomanie	14
E- Facteur socio-environnementale et psychologique.....	15
VII. Évolution.....	15
2 EME PARTIE: PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRENIE.....	16
I. Les neuroleptiques	16
I.1.Généralité	16
I.2. Classification	16
I.2.1. Classification selon les effets cliniques	17
I .2.2.Classification chimique.....	17
I .3.Neuroleptiques ou antipsychotiques de première génération ou classiques.....	18
I .3.1.Classification chimique	18
I .3.2. Mécanisme d'action,,,,	21
I .3.3. Effets indésirables.....	23

I .4.Antipsychotiques de 2 ^e génération.....	27
I .4.1 .Classification chimique.....	28
I .4.2. Mécanisme d'action	29
I .4.3. Principaux effets indésirables des antipsychotiques de 2 ^e génération	31
I .5.Les médicaments de troisième génération	33
I .6.Traitement neuroleptique : forme retard.....	34
I.7.Pharmacocinétique	34
I.8 Contre-indications des neuroleptiques.....	35
II .Les autres traitements médicamenteux.....	37
III. Traitement non médicamenteux	37
3 EME PARTIE : L'observance thérapeutique.	39
I. Terminologies.....	39
I.1 L'observance thérapeutique.....	39
I.2L'adhésion thérapeutique.	40
I.3.L'alliance thérapeutique.....	40
II. Les taux de non-adhésion	41
III .Types de non observance.....	41
IV.Les facteurs influençant l'observance	43
IV 1. Les facteurs liés aux patients	44
IV 2. Les facteurs liés à la maladie	47
IV 3. Les facteurs liés aux traitements.....	47
V .Conséquence de la mauvaise observance.....	51
VI .Méthodes de mesure de l'observance médicamenteuse	51
VI.1. Des méthodes directes	52
VI.2.Des méthodes indirectes	53
VII. Les stratégies pour optimiser l'observance médicamenteuse	56
4EME PARTIE : Etude pratique	62
I.Méthodologie	62
-Lieu de l'étude	62
-Critères d'inclusion	62

Table des matières

<i>-Critères de non inclusion</i>	63
<i>-Recueil des données et instruments de mesures</i>	63
II. Résultats.....	65
III. Discussion	88
Conclusion	94
Références bibliographiques.....	95
Annexes	103

Liste des figures

Figure 1 : Schématisation des voies dopaminergiques.....	12
Figure 2: Structure chimique des phénothiazines	18
Figure 3 : Structure chimique d' Halopéridol	19
Figure 4 : Structure chimique des benzamides	20
Figure 5 : Structure chimique des thioxanthènes	20
Figure 6: Structure chimique des dibenzodiazépines : la clozapine	28
Figure 7 : Structure chimique des benzisoxasoles : la rispéridone	29
Figure 8 : Les neuroleptiques atypiques : <i>implication sérotoninergique</i>	30
Figure 9 : Structure chimique d'aripiprazole	33
Figure 10: Discordance entre diverses méthodes	56
Figure 11 : Répartition de la population étudiée selon le sexe	65.
Figure 12 : Répartition de la population étudiée selon L'age	65.
Figure 13 : Répartition de la population étudiée selon le statut matrimonial.....	66
Figure 14 : Répartition de la population étudiée selon le niveau d'instruction	66
Figure 15 : Répartition de la population étudiée selon la zone de vie	67
Figure 16 : Répartition de la population étudiée selon le milieu de vie	67
Figure 17 : Répartition de la population étudiée selon la couverture social	68
Figure 18 : Répartition de la population étudiée selon les ATCDS médicaux	68
Figure 19 : Répartition de la population étudiée selon les ATCDS chirurgicaux.....	69
Figure 20: Répartition de la population étudiée selon La nature des toxiques consommés.....	70
Figure 21 : Répartition de la population étudiée selon les ATCDS psychiatriques familiaux..	71
Figure 22 : Répartition de la population étudiée selon le type de schizophrénie.....	71
Figure 23 : Répartition de la population étudiée selon l'âge de début du trouble.....	72
Figure 24 : Répartition de la population étudiée selon le mode de début du trouble.....	72
Figure 25 : Répartition de la population étudiée selon le nombre d'hospitalisés.....	73
Figure 26 : Répartition de la population étudiée selon le nombre de neuroleptique.....	73
Figure 27 : Répartition de la population étudiée selon le type de neuroleptique.....	74
Figure 28 : Répartition de la population selon le nombre de prise quotidienne	74
Figure 29 : Répartition de la population étudiée selon le type de médicaments associés.....	75
Figure 30 : : Répartition de la population étudiée selon les effets indésirables	75
Figure 31 : Répartition de la population étudiée selon l'observance thérapeutique.....	76
Figure 32 : Répartition de la population étudiée selon la régularité du suivi.....	77

Liste des tableaux

Tableau I : Survenue d'une schizophrénie en fonction de la proximité génétique	10
Tableau II : Les phénothiazines: dénominations et noms commerciaux.	19
Tableau III : Les butyrophénones : dénominations et noms commerciaux	19
Tableau IV : Les benzamides : dénominations et noms commerciaux	20
Tableau V : Les thioxanthènes et les dibenzoxazépines:dénominations et noms commerciaux	21
Tableau VI : Les dibenzodiazépines : dénominations et noms commerciaux	28
Tableau VII : Les benzisoxasoles: dénominations et noms commerciaux	29
Tableau VIII : illustre les effets de quelques neuroleptiques au niveau des récepteurs	32
Tableau IX : Facteurs influençant l'adhésion.	43
Tableau X : Répartition des patients selon le type d'antécédents toxiques.	70
Tableau XI : Répartition de la population selon le type des médicaments associés.	75
Tableau XII : Causes d'abandon du traitement.	78
Tableau XIII : Rapport entre l'observance thérapeutique et le sexe.	79
Tableau XIV : Rapport entre l'âge et l'observance thérapeutique.	79
Tableau XV : Rapport entre l'Observance du traitement et le niveau scolaire	80
Tableau XVI : Rapport entre l'Observance du traitement et le statut matrimonial.....	80
Tableau XVII : Rapport entre l'observance et la zone devie.	81
Tableau XVIII : Rapport entre l'observance et le mode de vie.	81
Tableau XIX : Répartition des cas selon la couverture sociale et l'observance thérapeutique	82
Tableau XX : Rapport entre l'Observance du traitement et la consommation de substances toxiques.	82
Tableau XXI : Rapport entre l'Observance du traitement et la nature des substances toxiques consommées.	83
Tableau XXII : Rapport entre l'Observance thérapeutique et le nombre d'hospitalisés.	83
Tableau XXIII : Rapport entre l'observance et le nombre de neuroleptique.	84
Tableau XXIV : Rapport entre l'observance et le type de neuroleptique.	84
Tableau XXV : Rapport entre l'observance et le nombre de prise quotidienne.	85
Tableau XXVI : Répartition selon la présence des effets indésirables et l'observance thérapeutique.	86
Tableau XXVII : Variables sélectionnées par la régression logistique conditionnelle pas-à- pas, étude de l'observance thérapeutique chez les schizophrènes, CHU Tlemcen.	87

Liste des abréviations

5-HT: Sérotonine.

ACh: Anticholinergique.

AMP: Adénosine Monophosphate.

APG : Antipsychotiques (neuroleptiques) de première génération.

ASG : Antipsychotiques (neuroleptiques) de seconde génération.

CIM-10 : Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10ème révision.

DAI : Drug attitude inventory.

D2: récepteur dopaminergique D2.

DSM: Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentales.

ECT : Electroconvulsivothérapie.

EEG : Electro-encéphalogramme.

EI : Effets Indésirables.

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient.

FSH: hormone folliculo-stimulante.

GABA : Acide gamma-aminobutyrique.

GHsR: Growth Hormone secretagogue Receptor.

GnRH: Gonadotropin-Releasing hormone.

ICD-10:International Classification of Diseases.

M1: Récepteur muscarinique M1.

M3: Récepteur muscarinique M3.

MAQ : Medication Adherence Questionnaire.

MARS : Medication Adherence Rating Scale.

MEMS : Medication event monitoring system.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PET Scan : Tomographie par émission de position

ROMI : Rating of Medication influences.

SPSS : Statistical Package for the Social Science.

TCC : Thérapies Cognitives et Comportemental

Introduction

Introduction :

La schizophrénie est une psychose qui affecte plus de 21 millions de personnes dans le monde ⁽¹⁾, elle se manifeste par la désintégration de la personnalité, et par la perte du contact avec la réalité.

La schizophrénie constitue un lourd fardeau pour la santé publique à travers le monde, elle est responsable d'une charge de morbidité importante engendrant des coûts socioéconomiques lourds à assumer pour la société.

L'évolution peut se faire dans 50 % des cas vers les rechutes qui sont dues principalement à la mauvaise observance thérapeutique ⁽²⁾ et susceptible d'entraîner une augmentation du nombre des hospitalisations, un accroissement de la morbidité et de la mortalité.

Les progrès thérapeutiques en psychiatrie depuis plus de cinquante ans ont suscité de nombreuses réflexions autour de l'adhésion des patients aux traitements prescrits. De nombreuses études ont pu montrer que seul un patient sur deux prenait son traitement psychotrope tel qu'il avait été préconisé par son médecin : chiffre impressionnant, mais assez comparable aux taux d'adhésions des patients présentant des pathologies lourdes dites « somatiques » comme le diabète ou l'hypertension artérielle. ⁽³⁾

L'observance fait l'objet depuis plusieurs années d'une approche scientifique rigoureuse qui a débouché sur des avancées remarquables. Les méthodes utilisées pour la mesurer sont très diverses, et sont fonction de l'objectif de l'étude. ⁽³⁾

Le problème de l'observance 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. Au total, ces conséquences directes empêchent les systèmes de santé dans le monde entier d'atteindre leurs objectifs sanitaires. ⁽⁴⁾

L'amélioration de l'observance permettrait de diminuer les dépenses de santé et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie ; grâce notamment à la diminution des complications et hospitalisation, De plus l'OMS déclarait en 2003 « qu'il se pourrait que l'amélioration de l'observance donne de meilleurs résultats sanitaires que l'avènement de nouvelles technologies ». ⁽⁵⁾

Problématique

En psychiatrie, la mauvaise observance est un véritable problème de santé publique. Tout en sachant que la schizophrénie doit être traitée pendant toute une vie, la médication reste le principal élément d'un traitement efficace. Malheureusement, dans un tiers des cas, les médicaments ne sont pas efficaces et il arrive souvent que les personnes souffrants de schizophrénie réduisent ou arrêtent pour diverses raisons leur traitement, Ce qui est à l'origine des rechutes.

En Algérie, les rechutes schizophréniques sont liées dans un bon nombre de cas aux abandons de traitement.

Alors, existe-il des facteurs étiologiques à ces abandons et quel impact a le type de neuroleptique et les effets indésirables du traitement sur l'observance thérapeutique ?

Est-il possible que le malade schizophrène adhère à son traitement si on prend en considération ces facteurs de risque? Toutes ces questions et autres seront abordées dans ce travail à travers une revue de littérature et une étude menée au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen .

Revue
Bibliographique

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

I.Généralité :

Les psychoses sont des troubles qui peuvent se présenter sous de nombreuses formes: paranoïa, bouffée délirante aiguë, schizophrénie... Le point commun entre toutes ces formes est la perte plus ou moins durable et plus ou moins permanente de contact avec la réalité.

Les psychoses désignent un ensemble de maladies mentales parmi lesquelles on distingue les psychoses aiguës des psychoses chroniques. Parmi celles-ci figurent principalement le groupe des schizophrénies, pathologies à la symptomatologie riche, revêtant des formes cliniques variées.

La schizophrénie est caractérisée par une expression clinique hétérogène, les symptômes schizophréniques appartiennent à trois dimensions principales: positive (hallucinations et délires), négative (aboulie, apathies, retrait social) et désorganisée (troubles du cours de la pensée, incohérence des actions).⁽⁶⁾

II.Historique :

Le terme "schizophrénie" vient du grec "skhizein" = fendre et "phrên" = esprit; il signifie littéralement "esprit fendu".

Le premier diagnostic de schizophrénie fut établi en 1809 par un médecin français, Philippe PINEL. Par la suite, en 1860, MOREL chercha l'étiologie organique de la pathologie et évoqua le concept de dégénérescence mentale. Ainsi la schizophrénie était une dégradation du cerveau à l'origine des symptômes de la pathologie.⁽⁷⁾

Le psychiatre allemand Emile Kraepelin a fait la première description de la schizophrénie en 1899 sous le terme de « dementia praecox » (démence précoce).

C'est dans la cinquième édition de son traité intitulé *Dementia Praecox and Paraphrenia* qui parut en 1896 que le psychiatre Emile Kraepelin applique le terme démence précoce à un groupe de maladies qui débutent à l'adolescence et progressent vers la démence. Il retient, pour la première fois, comme critère fondamental, le critère évolutif de la maladie. Selon lui, les signes extérieurs de la maladie doivent être relégués au second plan devant les conditions d'apparition, d'évolution et de terminaison de celle-ci.

Dans la sixième édition de son traité, paru en 1899, Kraepelin poursuit ses innovations et consacre un chapitre complet à la démence précoce qu'il considère comme une maladie unique pouvant se présenter sous trois formes cliniques: hébéphrénique, catatonique et paranoïde.⁽⁸⁾

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

C'est en 1911 que BLEULER propose finalement le terme de schizophrénie qui signifie esprit divisé. Henri Laborit en 1951 fait une découverte fortuite: la chlorpromazine, le premier antipsychotique au monde. Cette molécule, commercialisée sous le nom de Largactil[®], est utilisée dans le traitement de la schizophrénie. Il existe actuellement plus de 35 spécialités d'antipsychotiques (AP) commercialisées.⁽⁹⁾

A partir de cette époque, et pour la première fois, on a pu disposer de médicaments actifs et utilisables en traitements prolongés et permettant d'agir au long cours sur l'évolution des psychoses.⁽¹⁰⁾

III.Epidémiologie :

Dans la population générale, la prévalence de la schizophrénie est estimée à 1% sur la vie entière. Chaque année, deux nouveaux cas pour 10 000 habitants apparaissent ce qui représente près de trois millions de sujets atteints et 90 000 nouveaux cas par an en Europe.⁽¹¹⁾ En Algérie , on estime à 400 000 le nombre de schizophrènes.⁽¹²⁾

Le trouble schizophrénique est sensiblement aussi fréquent chez l'homme que chez la femme. Toutefois, il débute plus précocement chez l'homme (entre 15 et 25 ans, moyenne 23 ans) que chez la femme (entre 25 et 35 ans, moyenne 28 ans).

Comparativement, le pronostic est plus favorable chez les femmes qui s'avèrent donc avoir une meilleure insertion sociale. Pour autant, tous les schizophrènes, quel que soit leur sexe, sont plus souvent célibataires (environ 80 % des cas) et ont une moins bonne qualification socioprofessionnelle et donc un niveau socioéconomique inférieur à celui de la population générale⁽¹¹⁾, l'espérance de vie des schizophrènes est réduite de 10 ans par rapport à la population générale. 10 à 15 % des malades meurent par suicide ainsi selon des cohortes suivies depuis la naissance, l'incidence de la schizophrénie est plus élevée dans le milieu urbain par rapport au milieu rural, et cette incidence est progressivement décroissante dans les cohortes nées récemment.⁽¹³⁾

la schizophrénie survient de manière universelle et dans toutes les cultures, mais le cours de la maladie et ses symptômes peuvent varier d'une culture à l'autre. Par exemple, l'hallucination visuelles semblent être plus fréquentes dans certaines cultures non occidentales.

Dans une étude conduite dans un hôpital anglais du Kenya, des chercheurs ont mis en évidence que les personnes d'origine africaine, asiatique ou jamaïcaine et atteintes de

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

schizophrénie, ont deux fois de risques d'avoir des hallucinations visuelles que celles d'origine européenne.⁽¹⁴⁾

En dehors du suicide, on observe également une surmortalité des schizophrènes par accident, du fait de conduites à risque, ou par les conséquences des comorbidités (alcoolisme et toxicomanie) qui concernent plus d'un tiers de ces patients. De surcroît, les schizophrènes souffrent plus souvent de maladies infectieuses ou d'affections cardiovasculaires et respiratoires, ainsi que de troubles endocrinométaboliques (notamment le diabète), susceptibles de mettre leur vie en danger d'autant que leur compliance au suivi médical de ces affections n'est pas facilitée par leur psychopathologie.⁽¹¹⁾

IV. Critère de diagnostique :

Les critères de diagnostiques ont été standardisés au niveau international. On peut donc poser le diagnostique des troubles mentaux avec autant de certitude et de précision que la plupart des troubles physiques courants.⁽¹⁵⁾

Les deux classifications internationales les plus utilisées sont la 10ème édition de la classification internationale des maladies (**CIM 10**) ou (**International Classification of Diseases: ICD-10**)⁽¹⁶⁾ de l'organisation mondiale de la santé de 1992 et la 5ème édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, de l'association américaine de psychiatrie.⁽¹⁷⁾

Les critères CIM-10 sont classiquement utilisés en Europe, alors que les critères du DSM -V sont utilisés aux États-Unis et à différents degrés dans le monde, et sont majoritaires dans la recherche psychiatrique.

A-CIM-10 :

Cette classification décrit la schizophrénie à partir de 9 groupes de symptômes.

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins un symptôme des 4 premiers groupes ou d'au moins deux des quatre suivants, le neuvième groupe correspondant à la schizophrénie simple.⁽¹⁶⁾

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

1. Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.
2. Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
3. Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
4. Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant p. ex. l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres...).
5. Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée.
6. Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée, rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.
7. Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.
8. Symptômes "négatifs" : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique.
9. Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social. ⁽¹⁸⁾

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

B- DSM-V:

Critères diagnostiques de la Schizophrénie :

A. Symptômes caractéristiques : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :

(1) idées délirantes

(2) hallucinations

(3) discours désorganisé

(4) comportement grossièrement désorganisé ou catatonique

(5) symptômes négatifs, p. ex., émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté

NB. : Un seul symptôme (le Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.

B. Dysfonctionnement social/des activités : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auquel on aurait pu s'attendre).

C. Durée : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au Critère A (c.-à-d, symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le Critère A présents sous une forme atténuée (p. ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Exclusion d'un trouble sciso-affectif et d'un trouble de l'humeur : Un trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

éliminés soit parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

E. Exclusion d'une affection médicale générale due à une substance : La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

F. Relation avec un trouble envahissant du développement : En cas d'antécédent de Trouble autistique ou d'un autre Trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de Schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).⁽¹⁷⁾

V. Formes cliniques :

1-Schizophrénie paranoïde :

La schizophrénie paranoïde se caractérise essentiellement par la présence d'idées délirantes relativement stables, souvent de persécution, habituellement accompagnées d'hallucinations, en particulier auditives, et de perturbations des perceptions. Les perturbations des affects, de la volonté et du langage.⁽¹⁴⁾

2-Schizophrénie catatonique :

La schizophrénie de type catatonique se manifeste cliniquement par une perturbation de la psychomotricité, une rigidité musculaire, des mouvements involontaires particuliers, des mouvements stéréotypés, des maniérismes ou des grimaces.

Au niveau du comportement, ce sont le mutisme, l'absence d'affectivité et d'initiatives qui priment. Cette forme est très handicapante socialement, professionnellement.⁽¹⁹⁾

3- La schizophrénie désorganisée :

La schizophrénie désorganisée se manifeste par des troubles de la pensée, la personne a de la difficulté à tenir un discours cohérent, sa façon de s'exprimer est souvent incompréhensible ainsi que la présence de néologismes. Ceci est associé à un comportement

1 ERE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

en discordance avec une situation donnée (une tristesse à un moment où la joie devrait être présente ou inversement).⁽⁷⁾

4-Schizophrénie indifférencié :

La schizophrénie indifférenciée est la forme qui associe le plus grand nombre de symptômes des différentes formes de schizophrénie énoncées précédemment. Elle regroupe donc des symptômes positifs, de catatonie ou de désorganisation, sans qu'on trouve de signes prépondérants au premier plan. Il existe une association de symptômes, où aucun n'est présent d'une façon prédominante en terme de temps au cours de l'évolution.⁽²⁰⁾

5-Autres formes cliniques :

Schizophrénie simple: installation insidieuse et progressive de symptômes négatifs. Pas de délire ni d'hallucinations. Forme peu grave d'hébéphrénie.

Héboïdophrénie : pseudo-psychopathie dissociée.

Schizophrénie résiduelle: forme évolutive comprenant la persistance de symptômes négatifs.

Trouble schizo-affectif: présence conjointe de symptômes affectifs ou thymiques (maniaques, dépressifs ou mixtes) et de symptômes schizophréniques, évolution par poussées sans déficit marqué dans les intervalles libres.⁽²¹⁾

VI.Etiopathogénie de la schizophrénie :

La schizophrénie est une pathologie dont les causes restent actuellement inconnues. Néanmoins les études menées sur les hypothèses étiopathogéniques s'accordent à dire qu'elle est multifactorielle.

A- Facteurs génétiques :

La schizophrénie est actuellement considérée comme une pathologie polygénique et multifactorielle, dans laquelle différents gènes joueraient chacun à leur niveau, un rôle mineur et associent leurs effets à ceux de l'environnement pour aboutir dans certains cas au phénotype schizophrénie.⁽²²⁾

Un individu qui porte la composante génétique à l'origine de la maladie ne signifie pas qu'il va nécessairement devenir schizophrène. Le mode de transmission de la schizophrénie reste mal connu.

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

De nombreux chercheurs considèrent que la schizophrénie est due à une association de différents gènes, qui, pris séparément et indépendamment les uns des autres ne sont pas morbides.

Tableau I : Survenue d'une schizophrénie en fonction de la proximité génétique. ⁽⁷⁾

Proximité génétique	Pourcentage de schizophrènes
Population générale	0.9%
Parent	9.2%
Frères /sœurs	14.2%
Jumeaux dizygotes	14.5%
Jumeaux dizygotes de même sexe	17.6%
Enfant d'un parent schizophrène	16.4%
Enfant de deux parents schizophrènes	39.2%
Jumeaux monozygote vivant séparément	77.6%
Jumeaux monozygote vivant ensemble	91.5%

L'hérédité n'est cependant qu'un facteur prédisposant parmi d'autres causes possibles. La maladie peut survenir même lorsqu'il n'existe aucun autre cas connu dans la famille et, par ailleurs, le fait d'avoir un lien de parenté avec une personne atteinte de schizophrénie ne signifie pas pour autant qu'un individu développera nécessairement la maladie. ⁽²³⁾

B-Facteurs neurobiologiques :

a- Hypothèse dopaminergique :

Le développement de l'hypothèse dopaminergique est venu après la découverte des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine en 1952 par Delay et Deniker, puis les chercheurs Carlsson et Lindqvist ont démontré, en 1963, qu'après l'injection de chlorpromazine à des animaux, on remarquait une augmentation puis une diminution des métabolites de la dopamine du cerveau, et furent en effet les premiers arguments en faveur d'une hypothèse dopaminergique de la schizophrénie.

En parallèle ; l'observation de l'état des schizophrènes après l'utilisation d'amphétamines (agonistes dopaminergiques) contribua à renforcer cette hypothèse. La démonstration du mécanisme d'action des neuroleptiques par Seeman et al en 1976 en tant

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

qu'antagonistes des récepteurs de type D2 permet alors d'aboutir logiquement à l'hypothèse d'une hyperactivité dopaminergique dans la schizophrénie.⁽³⁴⁾

➤ Les circuits dopaminergiques et leurs implications dans la schizophrénie:

Les voies dopaminergiques cérébrales :

1. **Voie nigrostriée** s'étend de la substantia nigra aux ganglions de la base ou au striatum, elle appartient au système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité. Un déficit dopaminergique à ce niveau entraîne des troubles moteurs, comme la maladie de Parkinson, caractérisés par une rigidité, une akinésie ou une bradykinésie ainsi qu'un tremblement.
2. **Voie mésolimbique** envoie ses projections de l'aire du tegmentum ventral du mésencéphale vers le nucleus accumbens: structure impliquée dans la perception du plaisir, l'euphorie induite par les drogues, le délire et les hallucinations de la psychose. Les dysfonctionnements de la voie dopaminergique mésolimbique ne seraient pas seulement le site potentiel des symptômes positifs de psychose, mais aussi probablement le site du système de récompense ou du centre de plaisir du cerveau.
3. **Voie mésocorticale** liée à la voie mésolimbique. Ses projections sont également issues de l'aire du tegmentum ventral du mésencéphale, mais sont dirigées vers des zones du cortex préfrontal, Les symptômes cognitifs de la schizophrénie et certains symptômes négatifs seraient liés à un déficit en dopamine au niveau des aires de projection mésocorticales vers le cortex préfrontal dorsolatéral, tandis que les symptômes affectifs et d'autres symptômes négatifs seraient dus à un déficit en dopamine dans les projections mésocorticales vers le cortex préfrontal ventromédian.
4. **Voie tubéro-infundibulaire** envoie ses projections de l'hypothalamus vers l'hypophyse antérieure et contrôle la sécrétion de prolactine.

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

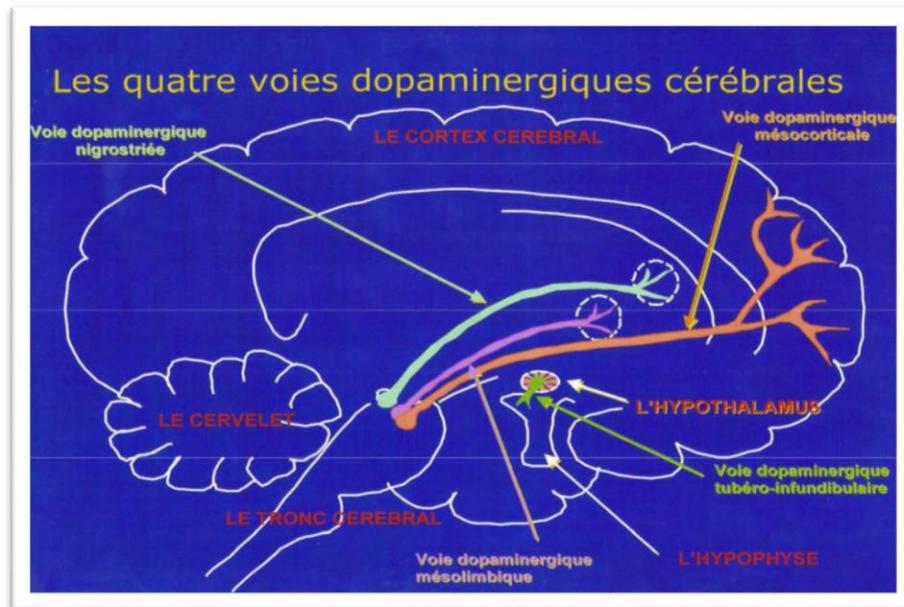


Figure 1 : schématisation des voies dopaminergiques ⁽¹⁰⁾

En résumé, l'hypothèse dopaminergique actuelle regroupe deux dimensions :

- Une **hyperactivité** du système dopaminergique mésolimbique dans les symptômes positifs,
- Une **hypoactivité** du système dopaminergique mésocortical et frontal dans les symptômes déficitaires. ⁽²⁴⁾

b- *Hypothèse sérotoninergique :*

Plusieurs scientifiques confirment l'implication du système sérotoninergique dans la physiologie de la schizophrénie sous forme d'une hyperactivité des récepteurs 5HT₂, indirecte en modifiant la libération de la dopamine. ⁽⁷⁾

L'identification des interactions entre les systèmes sérotoninergique et dopaminergique ainsi que les propriétés pharmacologiques des antipsychotiques atypiques ont suscité un regain d'intérêt pour l'étude des perturbations sérotoninergiques dans la schizophrénie.

c- *Hypothèse glutamatergique :*

Dans la physiopathologie de la schizophrénie, l'implication des acides aminés excitateurs a été avancée après l'observations de psychoses secondaires à l'utilisation de phencyclidine [PCP], Cette substance, découverte dans les années 1950, capable de provoquer parfois dès la première utilisation , des tableaux schizophréniformes prolongés, Pharmaco

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

logiquement, la PCP et la kétamine (dérivé de la PCP induisant également des symptômes schizophréniformes) se comportent comme des antagonistes non compétitifs des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ⁽⁴¹⁾

d- *Hypothèse noradrénergique :*

L'hypothèse d'un dysfonctionnement noradrénergique dans la schizophrénie a été révélée précocement en prenant en compte le rôle de la dopamine dans la voie de synthèse de la noradrénaline (celle-ci est en effet produite par hydroxylation de la dopamine) et des interactions entre les systèmes dopaminergique et noradrénergique.

e- *Hypothèse GABAergique :*

Un dysfonctionnement GABAergique provoquait un déficit dans l'inhibition de la transmission dopaminergique dans la schizophrénie. Cependant, les résultats des études plus récentes ne semblent pas confirmer cette hypothèse.

1 ÈRE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

Actuellement, L'hypothèse dopaminergique est la mieux étayée. ⁽²⁵⁾

En résumé, Il s'agirait d'un dysfonctionnement de la voie dopaminergique méso limbique en rapport avec un désordre biochimique. Un autre neurotransmetteur, le glutamate et en particulier l'hypofonctionnement de son récepteur NMDA, est aussi impliqué dans la survenue de la maladie. D'autres systèmes de neurotransmission ont été aussi incriminé : système GABAnergique, système sérotoninergique, qui interagissent entre eux, et c'est une perturbation de l'équilibre de leur fonctionnement qui pourrait être la cause des troubles observés. ⁽²⁶⁾

C- Hypothèse Virale :

Plusieurs études ont montré une incidence plus élevée de la schizophrénie chez les personnes nées à la fin de l'hiver ou au début du printemps. Cette observation peut être mise en relation avec les épidémies de grippe survenant à l'automne. Si la mère contracte une grippe durant le deuxième trimestre de sa grossesse, période de migration neuronale dans le cortex, le virus de la grippe (influenza) pourrait affecter le développement du cerveau foetal. ⁽⁴²⁾

D- Toxicomanie :

Le cannabis contient plus de 60 substances cannabinoïdes, dont le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), principal substance du cannabis (agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes CB1), et le cannabidiol (CBD) qui est un antagoniste partiel des récepteurs CB1.

Les mécanismes par lesquels l'utilisation de cannabis provoque des symptômes psychotiques pourraient comprendre l'interaction des récepteurs CB1 avec plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, en particulier les systèmes dopaminergiques, gabaergiques et glutamatergiques.

Les effets psychotomimétiques induits par la consommation de cannabis et disparaissant après l'élimination de celui-ci, sont caractérisés par des idées délirantes de persécution, des idées délirantes d'influence ou de référence, des hallucinations notamment acoustico-verbales, des sensations de déréalisation et dépersonnalisation, une désorganisation de la pensée, des idées de grandeur . ⁽⁴²⁾

De plus, l'utilisation de tabac est un problème majeur pour la schizophrénie. En effet, la nicotine est un agent excitateur de la transmission dopaminergique intervenant dans le circuit de plaisir / récompense ⁽¹⁰⁾

1 ERE PARTIE: Rappel sur la schizophrénie

E- Facteur socio-environnementale et psychologique :

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence la participation de facteurs environnementaux et sociaux, surtout la vie en milieu urbain, dans l'augmentation du risque de survenue d'une pathologie schizophrénique chez des sujets vulnérables. Cependant l'observation de la présence de schizophrénie dans toutes les cultures fait ombrage à la proposition d'une causalité socio-environnementale universelle.⁽⁷⁾

VII.Évolution :

L'évolution de la schizophrénie varie d'une personne à l'autre. Sous traitement, on constate une diminution des symptômes positifs (délires, hallucinations...). Mais l'arrêt du traitement antipsychotique provoque la recrudescence des symptômes en général dans les semaines ou mois suivant l'arrêt, avec un risque de rechute⁽⁶⁾, plus de 50% des patients rechutent dans les deux ans qui suivent un premier épisode.

Les conséquences de rechute sont nombreuses : elles présentent un véritable obstacle à une amélioration durable et à une vraie rémission, elles constituent pour le patient un véritable retour en arrière. De plus, elles constituent un événement très douloureux et déstabilisant pour les familles. Du côté des soignants, l'objectif de la prévention des rechutes est une préoccupation obligatoire et constante. ⁽²⁸⁾

Les principales causes de rechutes sont nombreuses, la plus fréquente est l'interruption ou la diminution intempestive des neuroleptiques. Outre l'action de ces médicaments sur les symptômes aigus, ils possèdent également une action de prévention des rechutes; ils permettent de mieux contrôler le cours évolutif de la maladie. ⁽⁷⁾

Les médecins indiquent l'existence de signes annonciateurs de rechute. En règle générale, les premiers signes sont peu spécifiques, tel que, l'augmentation de la tension psychique, l'altération du sommeil, une certaine instabilité, une altération de l'appétit, l'apparition des troubles de la concentration. Ces symptômes sont présents chez 90% des cas, mais sont très peu spécifiques et ne sont pas forcément suivis d'une rechute. Ils surviennent en principe dans les 4 semaines qui précèdent l'apparition de la rechute et inaugurent des signes plus spécifiques.⁽²⁹⁾

La qualité de la prise en charge thérapeutique est l'élément déterminant de l'évolution ultérieure de la maladie. ⁽²⁷⁾

LA PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRENIE :

La prise en charge est multidisciplinaire, inclus un traitement pharmacologique avec une prise en charge psychothérapique et des mesures de réinsertion sociale. Une hospitalisation est souvent nécessaire, surtout dans les formes aiguës.

I. Les neuroleptiques :

I.1. Généralité :

Les neuroleptiques ou antipsychotiques (contre la psychose) sont des médicaments psychotropes utilisés pour leur effet anti délirants, tranquilisants et contre la désorganisation des pensées. Ils sont administrés notamment dans le traitement des affections psychiatriques comme la schizophrénie, les troubles bipolaires et certains autres syndromes comportant des hallucinations, les troubles délirant et de l'agitation psychomotrice.

Ils atténuent l'agressivité et l'agitation, agissent sur les symptômes positifs (délire, hallucinations) et diminuent, souvent de façon modérée, les symptômes négatifs (retrait autistique) et les fonctions cognitives. Ils doivent être associés à une prise en charge psychologique et sociale. ⁽³⁰⁾

Ils sont largement administrés pour des usages hors autorisation de mise sur le marché comme la lutte contre, l'anxiété, l'insomnie ou syndrome de stress post-traumatique du fait notamment de leurs propriétés anxiolytiques. ⁽³¹⁾

Ces médicaments seront plus efficaces s'ils sont prescrits au début de la maladie. Ils doivent être pris sans interruption pendant une période pouvant aller jusqu'à plusieurs années, voire à vie dans certains cas. ⁽⁷⁾

I.2. Classification :

Les neuroleptiques ne constituent pas un ensemble de molécules homogènes, c'est pour ça, la classification de ces médicaments est une tâche sibylline. De plus, une même molécule peut avoir plusieurs effets et ceux-ci varient selon la dose.

On peut classer les neuroleptiques selon deux critères : soit selon leurs effets cliniques soit selon leur structure chimique. Cependant on peut considérer que le deuxième critère est le plus pertinent dans la mesure, car les effets cliniques des neuroleptiques découlent de leur structure chimique et de leur action sur les différents récepteurs. ⁽³²⁾

I.2.1 . Classification selon les effets cliniques :

Actuellement pour simplifier, on distingue trois effets : sédatifs, anti productifs et anti déficitaires (désinhibiteurs)

1. L'effet sédatif :

Certains neuroleptiques vont permettre de calmer le patient en provoquant un état d'indifférence psychomotrice ,atténuant l'initiative motrice et induisant une neutralité émotionnelle utile dans les phases aiguës des psychoses dans l'objectif de stabiliser l'agitation et l'excitation du patient.

L'effet sédatif va être particulièrement recherché au cours des schizophrénies et des états maniaques. On peut trouver chez le patient sous neuroleptiques un état de somnolences due aux effets antihistaminiques de la molécule. (Type lévomépromazine ou chlorpromazine)

2. L'effet anti productif :

Les neuroleptiques sont caractérisés par un effet anti productif, cet effet traduit leur efficacité sur les délires et les hallucinations particulièrement recherché dans le cadre de troubles paranoïdes. On trouve dans la littérature que les neuroleptiques présentant un profil anti productif marqué comme notamment les antipsychotiques de deuxième génération sont responsables de troubles extrapyramidaux prononcés.

3. L'effet anti déficitaire :

Au cours des psychoses, les symptômes déficitaires ou négatifs peuvent apparaître ; on peut trouver l'indifférence, la pauvreté des expressions, le repli sur soi, la perte d'initiative et l'émoussement affectif. Les antipsychotiques de seconde génération montrent une efficacité mitigée sur ces symptômes négatifs. ⁽³²⁾

I.2.2. Classification chimique :

La structure chimique des molécules permet, quant à elle, de distinguer plusieurs classes de neuroleptiques. Ces médicaments ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures.

On distingue les neuroleptiques de première génération (APG) et de seconde génération (ASG) .

I.3. Neuroleptiques ou antipsychotiques de première génération ou classiques. :

Dans les neuroleptiques classiques, les premiers mis sur le marché, sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau du système nerveux central. Ils se caractérisent par leur efficacité sur les symptômes positifs de la schizophrénie, en agissant sur l'hyperactivité dopaminergique au niveau du système mésolimbique. ⁽³³⁾

I.3.1. Classification :

Ils sont organisés en 4 classes pharmaceutiques distinctes :

1- Les phénothiazines :

Ces molécules ont une structure tricyclique associée à une chaîne latérale (aliphatique ou linéaire) liées à un atome d'azote du noyau central, c'est la nature de cette chaîne qui détermine la sous classe de la substance, elle définit également l'affinité du produit pour les récepteurs à l'acétylcholine, la noradrénaline ou l'histamine .

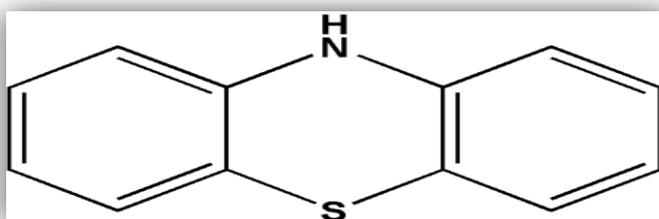


Figure 2 : Structure chimique des phénothiazines⁽¹⁰⁾

Ils sont classés en trois sous groupe :

- a. les phénothiazines aliphatiques (les moins actifs) : chlorpromazine, lévomépromazine, acépromazine, cyamémazine
- b. les phénothiazines pipérazinées : fluphénazine, trifluopérazine, thiopropérazine, prochlorpérazine, thiéthylpérazine, perphénazine.
- c. les phénothiazines pipéridinées : pipotiazine, thioridazine, périciazine

Tableau II: Les phénothiazines : dénominations et noms commerciaux ⁽⁷⁾

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Chlorpromazine	Largactil®	1952
Lévomépromazine	Nozinan®	1956
Cyamémazine	Tercian®	1971
Fluphénazine	Modécate®, Moditen®	1971
Propériciazine	Neuleptil®	1963
Pipotiazine	Piportil®	1972

2- Les butyrophénones :

Ils sont dérivés de l' amino 4 fluorobutyrophénone où l'azote tertiaire est engagé dans un cycle pipéridiné ou pipéraziné . On distingue trois groupes.

- Les butyrophénones pipéridinées : halopéridol, triflupéridol, dropéridol, pipampérone
- Les butyrophénones pipérazinés : fluanisone
- Les butyrophénones apparentées : penfluridol, pimozide

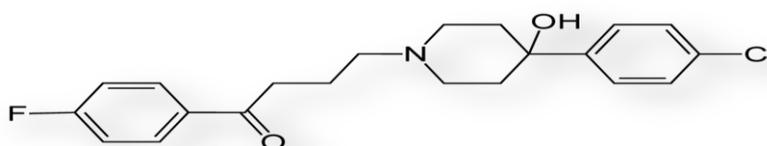


Figure3 : Structure chimique d' halopéridol ⁽¹⁰⁾

Tableau III: Les butyrophénones : dénominations et noms commerciaux⁽⁷⁾

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Halopéridol	Haldol®	1960
Dropéridol	Droleptan®	1998
Pipampérone	Dipipéron®	1965
Pimozide	Orap®	1971

3- Les benzamides :

Ils sont dérivés du métoclopramide, ils possèdent une structure particulière qui se caractérise par leurs propriétés désinhibitrices et anti-déficitaires à faible dose ; Ils possèdent aussi

2EME PARTIE: Prise en charge de la schizophrénie

des actions antiémétiques importantes et anti-prolactine pour certains. Le sulpiride, tiapride, sultopride composent la classe.

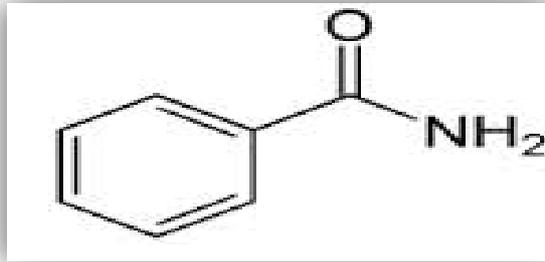


Figure 4 : Structure chimique des benzamides ⁽¹⁰⁾

Tableau IV: Les benzamides : dénominations et noms commerciaux⁽⁷⁾

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Sulpiride	Dogmatil®	1968
Amisulpride	Solian®	1986
Tiapride	Tiapridal®	1974

4- Les thioxanthènes et dibenzoxazépines :

Les thioxanthènes sont dérivés des phénothiazines. Leur structure est tricyclique mais l'atome d'azote du noyau est remplacé par un atome de carbone. Les composés à chaîne latérale pipéridinée sont les plus connus : flupentixol et zuclopenthixol

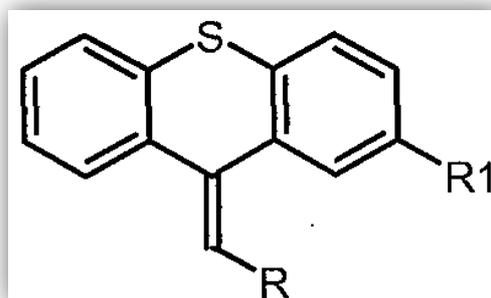


Figure 5: Structure chimique des thioxanthènes ⁽¹⁰⁾

Tableau V : Les thioxanthènes et les dibenzoxazépines : dénominations et noms commerciaux⁽⁷⁾

Dénomination commune international	Nom commerciaux
<i>Thioxanthènes pipéridinées</i>	
Flupentixol Zuclopenthixol	Fluanxol® Clopixon®
<i>Dibenzoxazépines</i>	
Loxapine	Loxapac®
Carpipramine	Prazinil®

✓ **Délai d'apparition des effets recherchés :**

Le délai d'apparition des effets des neuroleptiques est variable, l'effet sédatif apparaît en premier, dans les premiers jours du traitement. Ensuite, l'effet antipsychotique à proprement parler est plus long à survenir, après un délai de quelques semaines, cet effet est maintenu uniquement grâce à l'observance du traitement. Il faudra insister sur ce point avec le patient, l'effet désinhibiteur est le dernier à apparaître, avec une augmentation des contacts et une diminution de repli sur soi, apparaît seulement après plusieurs mois de traitement.

Donc, il faut laisser le temps au traitement d'agir et d'apporter les différents effets recherchés et de choisir la bonne molécule qui aura le meilleur profil pharmacologique par rapport aux symptômes présentés par le patient.⁽²⁵⁾

I .3.2. Mécanisme d'action:

1) Sur les différentes voies dopaminergiques :

Les antipsychotiques classiques ont la propriété commune de bloquer les récepteurs dopaminergiques D2; cet effet antagoniste s'exerce par l'intermédiaire de 4 voies dopaminergiques :

- Au niveau de la voie méso- limbique : le blocage permet d'atténuer l'hyperactivité dopaminergique ce qui a pour conséquence une atténuation des signes productifs (hallucination, délire, agressivité).

Ce blocage laisse le patient, sans motivation, apathique, anhédonique et avec moins d'intérêt et de joie dans les interactions sociales.

- Au niveau de la voie méso-corticale : le blocage provoque une atténuation de l'activité, et puisque cette voie est déjà déficitaire dans la schizophrénie, il y a donc une exacerbation des signes négatifs : repli sur soi, autisme, altérations cognitives.

- Au niveau de la voie nigro-striée : le blocage des récepteurs D2 provoque un syndrome extrapyramidal, les dyskinésies sont provoquées par une hypersensibilisation des récepteurs D2.
- Au niveau de la voie tubéro-infundibulaire : cette voie contrôle la sécrétion de la prolactine. La dopamine exerce naturellement un contrôle négatif sur la synthèse et la libération de prolactine via des récepteurs D2 situés sur les cellules lactopes. L'utilisation d'un antagoniste de ces récepteurs, peut aboutir à une hyperprolactinémie par levée d'inhibition.
- Au niveau de l'area postrema, sur le centre du vomissement : effet antiémétique

2) Sur les systèmes non dopaminergiques:

Les neuroleptiques ont des propriétés pharmacologiques autres que le seul antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2.

➤ **Récepteurs cholinergiques :**

Les neuroleptiques ont la capacité de bloquer les récepteurs cholinergiques muscariniques (M1, M3), s'exerce au niveau périphérique mais aussi au niveau central; qui sont responsable d'effets indésirables tels que la bouche sèche, des troubles de l'accommodation, la constipation et une rétention urinaire ; mais aussi au niveau central à l'origine de troubles de l'attention (cause d'une amnésie antérograde) voire une sédation.

Les différents degrés de blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques expliqueraient les variations d'intensité des effets extrapyramidaux selon les antipsychotiques. Ce sont les antipsychotiques de 1^{ère} génération les moins anticholinergiques qui ont le plus d'effets extrapyramidaux, tandis que ceux qui donnent le moins de syndromes extrapyramidaux sont ceux qui ont les propriétés anticholinergiques les plus puissantes.⁽³⁴⁾

Par ailleurs, les effets anticholinergiques s'opposent à l'action antagoniste D2 au niveau de la voie nigrostriée. Cela explique que les phénothiazines, telle que la lévomépromazine administrée en tant qu'antipsychotique sédatif, ne provoque pas d'effets extrapyramidaux et ne nécessitent pas le recours à des correcteurs anticholinergiques.⁽³⁴⁾

➤ **Récepteurs histaminergiques H1:**

Le blocage des récepteurs histaminergiques H1 provoque une prise de poids par augmentation de l'appétit, une somnolence et une baisse de la vigilance. On recherche ce dernier effet lors d'épisodes psychotiques aigus, qui se caractérisent fréquemment par la présence d'une agitation.⁽³⁰⁾

➤ **Récepteurs adrénergiques $\alpha 1$:**

Le blocage des récepteurs $\alpha 1$ post synaptiques par les neuroleptiques, entraîne une atténuation des résistances vasculaires périphériques et donc une hypotension artérielle avec renforcement orthostatique observé lors du passage à la position debout.

De plus, le blocage α -adrénergique au niveau du sphincter vésical favorise l'évacuation vésicale par vasodilatation urétrale et relaxation du col vésical (ceci est mis à profit dans les pathologies prostatiques). Tant dis que, cette relaxation vésicale expose au risque d'éjaculation rétrograde.

➤ **Récepteurs sérotoninergiques :**

Les antipsychotiques de 1^{ère} génération se lient faiblement aux récepteurs 5-HT₂. Le rapport taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ sur celui des récepteurs D₂, selon Meltzer en 1989, est inférieur à 1 (faible taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ et fort taux d'occupation des récepteurs D₂).⁽³⁶⁾

La chlorpromazine et la thioridazine sont ceux qui ont le plus fort taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ parmi les antipsychotiques de 1^{ère} génération.

I .3.3.Effets indésirables :

✓ **Effets indésirables psychiques :**

-Indifférence affective et état dépressif par blocage des récepteurs D₂ de la voie méso- limbique et méso-corticale .

-Sédation par blocage des récepteurs histaminergiques H₁ et adrénergiques $\alpha 1$, réactivation anxieuse .

-Plus rarement, syndrome confusionnel (induit par les anticholinergiques).⁽³⁵⁾

✓ **Effets indésirables neurologiques :**

• **Les incidents précoces :**

➤ **Effets extrapyramidaux précoces :**

Les effets extrapyramidaux précoces s'installent généralement peu après l'instauration du traitement. Ils sont induits par l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses sites récepteurs au niveau de la voie nigrostriée. De ce fait, l'utilisation des neuroleptiques provoque la disparition de l'effet inhibiteur de la dopamine, d'où un excès de libération d'acétylcholine qui entraîne une augmentation du tonus musculaire, responsable des symptômes extrapyramidaux.⁽³⁸⁾

a. Dyskinésies aiguës :

Les dyskinésies aiguës (ou dystonies aiguës) se sont manifestées par la prise d'une butyrophénone (tel l'halopéridol ou Haldol®) ou d'une phénothiazine pipérazinée (comme le Stémétil ou le Témentil®). Elles sont observées dans les premiers jours du traitement ou lors d'une modulation posologique et se manifestent par un tableau de contracture musculaire affectant le plus souvent l'extrémité céphalique. ⁽³⁴⁾

b. Akathisie :

L'akathisie est l'incapacité de garder une position. Ce symptôme peut aller d'une sensation angoissante d'impatience dans les membres inférieurs à une expression motrice impérieuse.

L'akathisie est largement fréquente avec les neuroleptiques de première génération, puisque sa prévalence peut atteindre 50 % des patients dans certaines études. Elle est dose- dépendante et peut s'accompagner d'un vécu déplaisant que l'on a pu expliquer comme une akathisie d'expression psychique. ⁽¹⁹⁾

• Les incidents Tardifs :

a .Les dyskinésies tardives :

Le blocage chronique des récepteurs D2 de la voie nigrostriée peut donner des troubles moteurs hyperkinétiques appelés dyskinésies tardives, qui se manifestent par des mouvements anormaux, incontrôlables, répétitifs de la face et de la langue, à type de mâchonnements constants, protrusion de la langue et grimaces faciales.

Il y aurait une hypersensibilisation, c'est-à-dire une augmentation du nombre de récepteurs D2, au niveau du striatum, traduction peut-être d'une tentative vaine des neurones de surmonter leur blocage induit par les antipsychotiques. ⁽³⁸⁾

✓ Effets neurovégétatifs:

a. Effets adrénolytiques :

Le blocage des récepteurs α_1 est responsable d'effets indésirables cardiovasculaires de type hypotension orthostatique, vertiges et somnolence ou encore des troubles sexuels tels que troubles de l'érection ou de l'éjaculation. ⁽³⁹⁾

Une augmentation posologique progressive permet d'atténuer le risque d'hypotension grâce à la tolérance qui s'instaure ⁽³⁸⁾

b.Effets anticholinergiques :

b.1. Effets anticholinergiques centraux :

Ces effets sont caractérisés par l'aggravation ou la production de symptômes confusionnels ou encore des modifications de l'humeur (euphorie). On note également l'apparition des troubles mnésiques et attentionnels, dont on a évoqué la participation hypothétique à l'aggravation de troubles démentiels. ⁽³⁸⁾

b.2. Effets anticholinergiques périphériques :

Ils se manifestent en particulier par les effets suivants : sécheresse buccale , constipation, troubles de la miction, troubles de l'accommodation et mydriase. Les antipsychotiques ayant des propriétés anti cholinergiques sont donc contre indiqués en cas de glaucome aigu à angle fermé et d'hypertrophie bénigne de la prostate associée à une dysurie. Les effets anti cholinergiques des neuroleptiques comme les phénothiazines peuvent perturber la déglutition et favoriser les fausses routes. Ils ont la capacité également de ralentir la vidange gastrique et freiner la motilité intestinale et provoquer, un reflux gastro-oesophagien, des nausées, une anorexie, des vomissements, ainsi qu'une constipation. ⁽³⁸⁾

✓ Effets neuroendocriniens :

Les neuroleptiques favorisent la sécrétion de prolactine , de melanocyte- stimulating hormone (MSH) (source d'hyperpigmentation oculaire et cutanée) et d'hormone antidiurétique (ADH), alors qu'ils inhibent la libération d'adrenocorticotrophic hormone (ACTH), de growth hormone (GH), de thyroid stimulating hormone(TSH), de follicule stimulating hormone (FSH) et de luteinzing hormone (LH). ⁽³⁸⁾

A. Hyperprolactinémie :

La dopamine inhibe la sécrétion de prolactine par les cellules galactophores de l'hypophyse quand elle se fixe sur les récepteurs D2. Lorsque les récepteurs D2 sont bloqués par un neuroleptique, la dopamine ne peut plus jouer son rôle de PIF (Prolactin Inhibitor Factor) ce qui provoque l'augmentation du taux de prolactine.

Ces effets dépendent de la posologie, de la durée du traitement et du type neuroleptique

• Les effets de prolactine :

a.Troubles menstruels :

Une sécrétion importante de prolactine inhibe la libération pulsatile de GnRH, ce qui altère la sécrétion de LH et FSH perturbant ainsi le cycle menstruel, empêchant la croissance folliculaire

et provoquant l'anovulation. La libération d'œstrogène est aussi affectée par le même mécanisme.⁽⁴⁰⁾

b.Effets sur la testostérone :

Le mécanisme est identique à celui retrouvé chez la femme. La LH, favorise la production de testostérone par les cellules de Leydig. L'hyperprolactinémie inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH, altérant les niveaux de testostérone. Les conséquences étant des dysfonctions sexuelles et/ou des troubles de la spermatogénèse.⁽⁴⁰⁾

c-Troubles sexuels :

La dopamine, la testostérone et les œstrogènes stimulent la libido, alors que la prolactine la diminue.⁽⁴⁰⁾

L'hyperprolactinémie entraîne une baisse de la libido, une impuissance, des troubles de l'éjaculation : anéjaculation voire éjaculation rétrograde, anorgasmie.⁽³⁹⁾

B. Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) :

La prise de neuroleptiques peut être la cause d'un SIADH. Ce syndrome peut induire une hyponatrémie de dilution et des symptômes d'intoxication à l'eau (asthénie, nausées, anorexie et signes d'œdème cérébral : céphalées, syndrome confusionnel, troubles de la vigilance, crises convulsives, voire coma).⁽³⁹⁾

C. Effets thyroïdiens :

Un tableau clinique proche de la crise thyrotoxisque et du syndrome malin des neuroleptiques a été observé lors de la prise d'halopéridol chez des patients hyperthyroïdiens. Ce tableau comprenait fièvre, rigidité, dyspnée, dysphagie et sueurs profuses.⁽³⁸⁾

✓ Syndrome malin des neuroleptiques :

La cause la plus probable serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques centraux :

- _ Le blocage des récepteurs dopaminergiques hypothalamiques entraîne une production accrue de chaleur
- _ Une dysrégulation dopaminergique D1/D2,
- _ Dans les fibres musculaires, des perturbations du métabolisme cellulaire du calcium et de l'AMP cyclique.⁽³⁸⁾

✓ Effets dermatologiques :

les effets secondaires cutanés les plus fréquemment observés : une photosensibilisation, des éruptions cutanées et une pigmentation excessive de la peau.⁽³⁹⁾

✓ Effets oculaires :

L'utilisation de chlorpromazine a posologie élevée (supérieure à 300mg/jour) peut provoquer des rétinites pigmentaires et des opacités cornéennes.

De forte doses de phénothiazines et d'halopéridol peuvent entraîner une opacification du cristallin.⁽³⁹⁾

✓ Effets hépatiques :

Les neuroleptiques peuvent provoquer une élévation des transaminases, une rétention biliaire, voire une cytolyse hépatique. , environ 1 à 2% des patients sous chlorpromazine développent un ictère dans les cinq premières semaines de traitement. Une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques est fréquente lors de l'administration de la chlorpromazine, puis disparaît malgré la poursuite du traitement.⁽³⁹⁾

✓ Effets cardiaques :

• L'allongement de l'espace QT :

La plupart des neuroleptiques et notamment les phénothiazines avec la chlorpromazine sont à l'origine du syndrome du QT long acquis médicamenteux. L'allongement du QT est un facteur de risque pour l'apparition des torsades de pointe qui, elles mêmes, peuvent induire des complications cardiaques tel que la fibrillation ventriculaire, de syncope, et de mort subite.⁽³⁴⁾

✓ Effets hématologiques :

L'administration de fortes doses de phénothiazines à l'origine d'un risque d'agranulocytose d'environ 1 pour 10 000 et un risque de leucopénie bénigne d'environ 10%. L'agranulocytose se produit 10 à 90 jours après le déclenchement du traitement, notamment chez les femmes âgées.⁽³⁹⁾

I.4 .Neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération :

L'efficacité des antipsychotiques atypiques est comparable à celle des neuroleptiques classiques sur la symptomatologie positive des psychoses, cependant, elle est supérieure en ce qui concerne les troubles cognitifs et les symptômes négatifs. Ils engendrent moins d'effets indésirables extrapyramidaux et neurovégétatifs que les neuroleptiques classiques.

2EME PARTIE: Prise en charge de la schizophrénie

On parle d'atypicité car les ASG reposent à la fois sur des spécificités pharmacologiques, en fonction de l'interaction préférentielle avec certains systèmes de neurotransmission, et des spécificités cliniques, en particulier la faible induction d'effets indésirables neurologiques.

Sur le plan pharmacologique, ces molécules possèdent une affinité plus faible pour les récepteurs D2 que les neuroleptiques classiques, par contre ils présentent une affinité marquée pour les récepteurs 5HT2A (antagonisme). Il existe une grande hétérogénéité entre ces différentes molécules. ⁽³⁰⁾

I.4.1. Classification chimique :

a- Les dibenzodiazépines : clozapine, olanzapine, quétiapine

Ils présentent une structure tricyclique proche des phénothiazines, ils ont des effets incisifs marqués associés à des effets sur les symptômes négatifs, ils peuvent développer également un effet sédatif important et des effets secondaires métaboliques non négligeables.

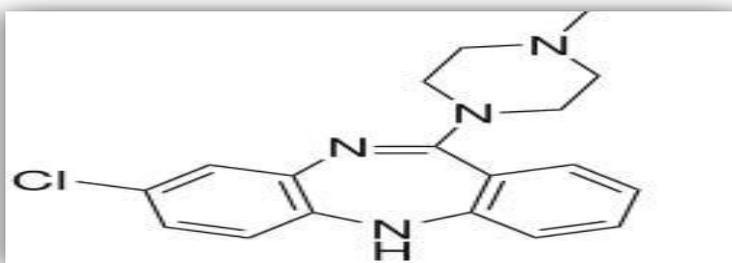


Figure 6: Structure chimique des dibenzodiazépines : la clozapine⁽¹⁰⁾

Tableau VI : Les dibenzodiazépines : dénominations et noms commerciaux⁽⁷⁾

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Clozapine	Léponex®	1991
Olanzapine	Zyprexa®, Zypadhéra®	1996
Quétiapine	Xéroquel®	2010

b-Les benzisoxasoles :

Ils se caractérisent par ses effets incisifs marqués associés à des effets sur la symptomatologie négative, ils développent également des effets neurologiques à forte dose.

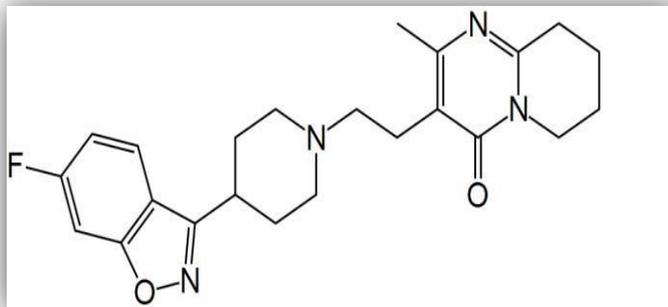


Figure 7 : Structure chimique des benzisoxasoles : la rispéridone ⁽¹⁰⁾

Tableau VII: Les benzisoxasoles : dénominations et noms commerciaux⁽⁷⁾

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Rispéridone	Risperdal®,	1995
Palipéridone	Xéplion®	2011

I.4.2. Mécanisme d'action :

- **Interaction sérotonine –dopamine :**

Les antipsychotiques de seconde génération ont un rapport taux d'occupation des récepteurs 5-HT₂ sur celui des récepteurs D₂ supérieur à 1.⁽³⁰⁾

Les neurones sérotoninergiques innervent les neurones dopaminergiques soit directement via les récepteurs post-synaptiques 5-HT_{2a} sur les neurones dopaminergiques, soit indirectement par le biais des récepteurs 5-HT_{2a} sur les neurones GABAergiques. La fixation de sérotonine sur le récepteur 5-HT_{2a} post-synaptique empêche la sécrétion de dopamine.⁽³⁴⁾

De plus, les récepteurs 5-HT_{1a}, situés dans la région somatodendritique des neurones sérotoninergiques, sont des autorécepteurs qui freinent la libération de sérotonine. Lorsqu'ils sont occupés, ils inhibent la sécrétion de sérotonine et les récepteurs 5-HT_{2a} post-synaptiques ne sont plus activés. Il n'y a plus de frein à la libération de dopamine.⁽³⁴⁾

L'antagonisme 5-HT_{2a} peut provoquer une sécrétion de dopamine dans certaines

2EME PARTIE: Prise en charge de la schizophrénie

zones cérébrales ce qui expliquerait les propriétés atypiques des antipsychotiques, à savoir peu d'effets extrapyramidaux et une efficacité sur les symptômes négatifs.

- Au niveau de la voie méso- limbique : le blocage des récepteurs D2 permet d'atténuer l'hyperactivité dopaminergique et donc une diminution des signes productifs.
- Au niveau de la voie méso-corticale : les antipsychotiques atypiques bloquent non seulement les récepteurs D2 mais aussi les récepteurs 5HT2A, la sécrétion de dopamine induite par le blocage des récepteurs 5HT2A entre en compétition avec le blocage des récepteurs D2 ce qui engendre une diminution des symptômes négatifs de la schizophrénie.
- Au niveau de la voie nigro-strié : la libération de dopamine provoquée par le blocage des récepteurs 5HT2A entre en compétition avec le blocage des récepteurs D2. le faible blocage D2 qui en résulte permet d'avoir moins de syndromes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives.
- Au niveau de la voie tubéro-infundibulaire : la dopamine inhibe la libération de prolactine alors que la sérotonine l'augmente. l'action simultanée de l'antagoniste sérotonine-dopamine sur les récepteurs D2 et 5HT2A, aboutit à une diminution de phénomène d'hyperprolactinémie.⁽³⁴⁾

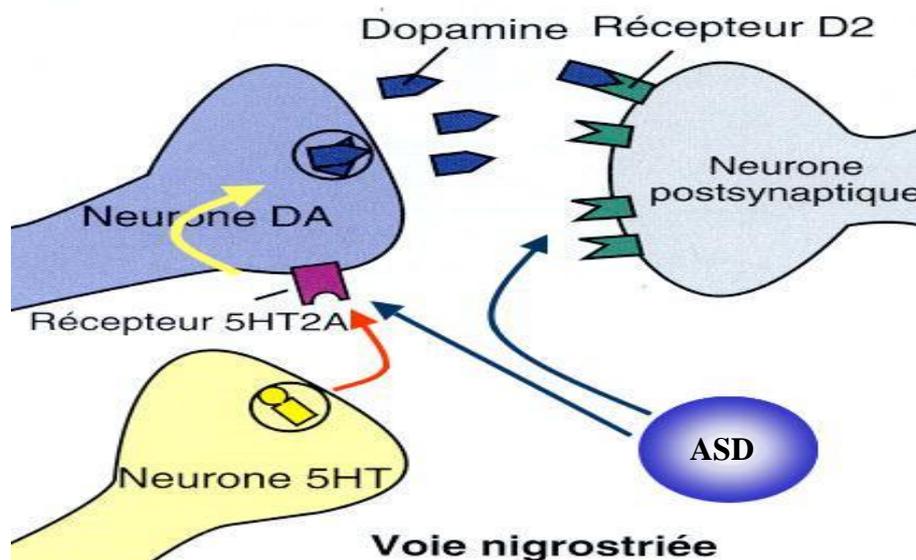


Figure 8 : Les neuroleptiques atypiques : *implication sérotoninergique*⁽³⁰⁾

I.4.3. Les effets indésirables :

✓ Effets indésirables métaboliques:

• Prise de poids :

La prise de poids commence généralement dès l'instauration du traitement, le poids pouvant se stabiliser ou même décroître après 1 an. Cet effet secondaire est à la fois un facteur de mauvaise compliance et un facteur de risque cardiovasculaire et métabolique.

La prise de poids sous antipsychotiques pourrait être liée à trois types de facteurs : une augmentation de l'apport calorique, une sédentarité et une diminution du métabolisme de base⁽³⁸⁾.

L'étude de Casey et al. a montrée que le traitement par clozapine et olanzapine est responsable à la prise de poids la plus forte, environ dix fois supérieure à celle entraînée par le placebo.⁽³⁹⁾

• Diabète :

Les antipsychotiques, en particulier de seconde génération, ont été incriminés dans le développement d'un diabète (majoritairement de type 2, non insulino-dépendant). Les antipsychotiques de seconde génération provoquent une résistance périphérique à l'insuline liée à une libération accrue d'insuline. Les antipsychotiques peuvent inhiber le fonctionnement des cellules β des îlots de Langerhans par leur effet antagoniste des récepteurs 2-adrénergiques et 5-HT_{1A}⁽³²⁾.

• Dyslipidémies :

La schizophrénie est liée à un doublement du risque de mortalité par pathologie cardiovasculaire. Outre le tabagisme considérable de ces malades, les hyperlipidémies constituent un facteur de risque cardiovasculaire qui doit être pris en considération. La présence d'une dyslipidémie doit conduire à ne pas administrer la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine, sauf en cas de nécessité clinique majeure.

Selon une étude observationnelle de 82 patients traités par clozapine sur une période de 5 ans, 37% de ces patients ont développé une hyperglycémie, et dans une autre étude en 2011, l'olanzapine provoquerait une augmentation du taux de triglycérides de 22%.⁽³⁹⁾

La clozapine peut provoquer **une agranulocytose**, ce qui a engendré la suspension de son autorisation de mise sur le marché pendant plusieurs années. Après réévaluation de cet effet indésirable grave (0,46 % des patients traités), la prescription de la clozapine est limitée aux schizophrénies chroniques sévères avec résistance majeure aux neuroleptiques classiques.⁽³²⁾

2EME PARTIE: Prise en charge de la schizophrénie

✓ Les autres effets indésirables susceptibles d'apparaître incluent:

- Le syndrome atropinique en fonction de l'affinité pour les récepteurs muscariniques M1
- La sédation : récepteurs H1, M1 et $\alpha 1$
- Les troubles endocriniens : hyperprolactinémie et troubles sexuels
- Les troubles cardiovasculaires : hypotension orthostatique et allongement de l'espace QT ⁽⁴³⁾
- un abaissement du seuil épiléptogène, notamment avec la clozapine et dans une moindre mesure avec l'olanzapine.
- Une augmentation modérée et transitoire des enzymes hépatiques est fréquente lors de l'utilisation de clozapine et d'olanzapine puis diminue lors de la poursuite du traitement.
- Réactions cutanées allergiques sauf avec l'amisulpride. ⁽³⁹⁾

Tableau VIII : illustre les effets de quelques neuroleptiques au niveau des récepteurs⁽⁷⁾

Classe chimique	DCI						
		D1	D2	Alpha	Hist	Musc	5-HT
Phénothiazine	Chlorpromazine	++	+++	+++	++	++	+
	Fluphénazine	+	+++	++	++	++	+
	Trifluperazine	+	+++	++	++	++	+
	Thioridazine	+	++	+++	-	++	++
Butyrophénones	Haloperidol	+	+++	+	+	+	+
	Droperidol	+	+++	+	+	+	+
Thioxanthènes	Flupenthixol	+	+++	+	+	+	+
	Clopentixol	+	+++	+	+	+	+
Benzamines	Sulpiride	-	+++	-	-	-	+
Diphenylbutyl Piperazines	Pimozide	-	+++	-	-	-	+
Diben Zodiazepine	Clozapine	+	++	+++	++	++	+++

+, ++, +++ : affinité faible, moyenne, forte, ± : effet variable selon le modèle expérimental,

- : pas d'effet.

I.5. Les médicaments de troisième génération :

✓ L'aripiprazole :

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique appartient à la classe des dihydroquinolones. Son profil pharmacologique différencie cette molécule des précédentes, ce qui fait parler de troisième génération.

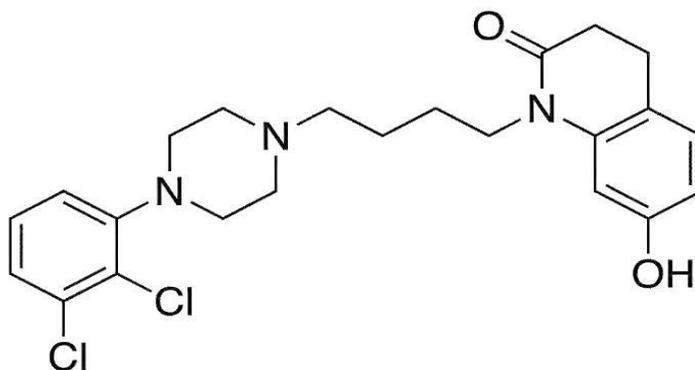


Figure 9 : Structure chimique d'aripiprazole⁽¹⁰⁾

✓ Son profil pharmacologique :

La molécule se caractérise par trois propriétés pharmacologiques principales : un antagonisme sérotoninergique 5HT2A, un agonisme partiel D2 et un agonisme partiel 5HT1A. De plus, l'aripiprazole a moins d'affinité pour les récepteurs 5HT2A que pour le récepteur D2, contrairement aux autres molécules. Un autre argument en faveur de la distinction et la création d'une troisième génération.

L'antagonisme 5HT2A et l'agonisme partiel 5HT1A, en plus de l'action antipsychotique, permettent d'atténuer l'incidence du syndrome extrapyramidal. De plus, l'affinité pour les récepteurs 5HT1A pourrait provoquer un effet antidépresseur et anxiolytique ⁽³⁴⁾

L'aripiprazole a la propriété d'agir comme un antagoniste dopaminergique dans la voie méso-limbique où il y a une hyperactivité, et comme un agoniste dans la voie méso-corticale où il y a généralement une hypoactivité dopaminergique. ⁽⁴³⁾

La faible action antagoniste D2 limite le blocage des récepteurs D2 au long cours. Le traitement par aripiprazole n'a donc pas vocation à induire des dyskinésies persistantes tardives.

✓ Effets indésirables ⁽⁴²⁾

Les effets indésirables retrouvés d'après le RCP sont :

- Agitation, insomnie
- Troubles extrapyramidaux
- Nausées, vomissements, dyspepsie
- Hypersécrétion salivaire

- Fatigue
- Troubles de la vision

I.6. Traitement neuroleptique : forme retard

Certains neuroleptiques existent sous forme à libération prolongée ou d'action retard comme :

- Clopixol AP®
- Fluanxol retard®
- Haldol décanoas®
- Modecate® et Moditen®
- Piportil LP®
- Risperdal Consta®

Ces neuroleptiques sont administrés par voie intramusculaire, ils ont une durée d'action de 2 à 4 semaines et permettent ainsi une meilleure adhérence par diminution des posologies (1 à 2 injections par mois). Ces formes ne sont pas administrées en première intention, il faut tout d'abord s'assurer de la tolérance par voie orale.⁽⁷⁾

I.7. Pharmacocinétique :

Les antipsychotiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant la quantité d'antipsychotique disponible. Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophilie.⁽³⁹⁾

- **Absorption :**

1-Voie intramusculaire :

Cette voie d'administration est adaptée aux interventions d'urgences car le pic plasmatique est précoce et la résorption rapide. Les antipsychotiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90%, cependant leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes (sauf pour la loxapine dont le pic n'est atteint qu'après 2h).

2-Voie orale :

L'absorption intestinale des formes orales est proportionnelle à la liposolubilité de la molécule et le pic plasmatique est plus tardif et moins élevé que pour les formes injectable.

Selon les classes d'antipsychotiques la biodisponibilité et le pic plasmatique sont différents.

- **Distribution :**

Le degré de liaison des antipsychotiques aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est très élevé (90% pour le halopéridol, 90 à 99% pour la chlorpromazine). Les antipsychotiques franchissent la barrière foeto-placentaire et le lait maternel à des taux supérieurs à ceux du plasma.

Les antipsychotiques possèdent une forte affinité pour le tissu adipeux, ils peuvent être stockés dans ces tissus lors d'utilisation chroniques et être relargués progressivement. Aussi, leur affinité très importante pour les récepteurs D2 leur donne une longue durée d'action.⁽³⁹⁾

- **Métabolisme et élimination :**

La majorité des antipsychotiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450. Les isoenzymes 1A2, 3A4, et surtout 2D6 sont impliqués dans le métabolisme des antipsychotiques. Ainsi, il existe 5 à 10% de Caucasiens métaboliseurs lents, pour le CYP450-2D6 . L'activité des cytochromes dépend également du sexe et de l'alimentation.

Le jus de pamplemousse, inhibiteur de CYP450-1A2 et 3A4 entraîne une augmentation des taux d'antipsychotiques métabolisés par ces iso enzymes.

Le tabac, est un inducteur de CYP450-1A2, il provoquera une dégradation plus importante de l'olanzapine et de la clozapine. Donc, il faudra employer des doses plus importantes de ces molécules chez les fumeurs .

Concernant les demi-vies, elles varient considérablement selon les produits. Les antipsychotiques, dont la demi-vie est longue, autorisent des prises uniques (zuclophenthixol, halopéridol, pimozide, rispéridone et olanzapine). L'élimination est souvent urinaire.⁽³⁹⁾

I.8. Contre-indications des neuroleptiques :

Les contre- indications des neuroleptiques sont rares ; le réel problème de cette classe thérapeutique étant représenté par les indications délicates (grossesse, âge, pathologies associées, interactions médicamenteuses...) Les contre-indications classiques sont :

- Les comas toxiques (alcooliques, barbituriques...)
- Adénome prostatique

2EME PARTIE: Prise en charge de la schizophrénie

- glaucomes à angle fermé qui contre indique surtout l'usage des phénothiazines aliphatiques(en raison de leurs propriétés anticholinergiques), et encore plus celui des correcteurs,
- Les porphyries (contre-indication controversées),
- Les phéochromocytomes qui contre-indiquent les benzamides ,
- Les myasthénies, maladie de Parkinson, sclérose en plaque, antécédents d'hémiplégie, Neutropénie, antécédents d'agranulocytose toxique, d'hémopathie toxique proscrire la clozapine ,
- Insuffisance hépatocellulaire : réduire la posologie ou espacer les administrations,
- Sujets âgés : éviter les molécules trop sédatives, trop incisives ou trop anticholinergiques,
- Epilepsie : prudence avec certaines molécules,
- Femme enceinte : ne pas administrer de phénothiazines aliphatiques, mais, de toute façon, réduire au maximum la posologie des neuroleptiques durant la grossesse et renoncer à l'allaitement maternel. ⁽³⁸⁾

II. Les autres traitements médicamenteux :

- Les antidépresseurs : indiqués lors des épisodes dépressifs, en association avec le traitement antipsychotiques, ce qui diminuerait le risque suicidaire.
- Les thymorégulateurs : prescrits en association avec les neuroleptiques dans le traitement et la prévention des rechutes du trouble schizo-affectif.
- Les benzodiazépines : stimulent les effets sédatifs des antipsychotiques et permettent d'administrer des doses moins importantes. Leur durée de prescription doit être limitée à cause de leurs effets indésirables (dépendance, amnésie antérograde, diminution du tonus musculaire) ⁽⁴⁴⁾.

III. Traitement non médicamenteux :

Les antipsychotiques ont révolutionnés la prise en charge des patients. Malgré tout, ils ne guérissent pas la maladie, ils ne font que diminuer les symptômes, atténuer les taux de rechutes et provoquent de nombreux effets indésirables. L'observance et la compliance des patients laissent encore à désirer, beaucoup trop de patients sont encore dans le déni, ou interrompent leur traitement (effets indésirables, oublis ...)

A-L'électro convulsivothérapie :

L'électroconvulsivothérapie (ECT) ou sismothérapie est une méthode qui se repose sur l'induction de crises convulsives à visée thérapeutique par l'utilisation d'un stimulus électrique (15-30 secondes) dont la fréquence est variable au niveau du cerveau *via* des électrodes appliquées sur le scalp. On administre une anesthésie de courte durée et des myorelaxants pour limiter les douleurs. ⁽¹¹⁰⁾

B- Les psychothérapies :

1. La remédiation cognitive.

C'est l'un des modèles de réhabilitation cognitive. Les déficits cognitifs sont directement ciblés au travers d'exercices cognitifs répétés. Ces stratégies de remédiation cognitive permettent d'améliorer des fonctions comme la mémoire de travail, l'attention, la perception des émotions et les fonctions exécutives.

2. La psychoéducation

La sévérité et la chronicité de la schizophrénie sont essentiellement associées à un manque de conscience du trouble et à une mauvaise compliance thérapeutique. Les techniques psycho-éducatives ont été développées pour mieux informer les patients et leur famille sur la maladie et les traitements. Les techniques psycho-éducatives peuvent être individuelles ou groupales, elles font appel à différents supports (écrits, vidéo) et à différentes stratégies (cognitive et comportementale, psychologiques). Un effet bénéfique des techniques psycho-éducatives a été montré au niveau du fonctionnement social, de la qualité de vie et de la compliance thérapeutique.

3. Les thérapies cognitives et comportementales :

Les TCC sont actuellement utilisées dans les programmes de développement des habiletés sociales. Leur efficacité a été démontrée à court et moyen termes sur le taux de rechute, la réduction des symptômes et la réadaptation sociale des schizophrènes. ^{(44), (97)}

C. La réhabilitation psycho-sociale :

C'est un ensemble d'opérations qui permettent une réinsertion et rétablissement du patient dans le milieu socioprofessionnel (centre d'aide pour le travail, reclassement professionnel, allocation adulte handicapé, hôpital de jour). ⁽¹¹³⁾

3EME PARTIE : **OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE :**

L'observance des traitements médicamenteux est un sujet qui occupe une place importante dans la qualité de la prise en charge des patients. la non-observance peut avoir des conséquences variées, mais toujours péjoratives, sur l'efficacité des traitements, et leurs effets secondaires, sur le plan individuel mais aussi collectif et social.⁽¹⁰³⁾

I. Terminologies :

I.1 *Observance thérapeutique :*

En 2003 L'OMS propose la définition suivante : « C'est la correspondance existant entre le comportement d'une personne et les recommandations concernant un traitement préventif ou curatif »⁽⁴⁵⁾

On appelle observance en matière de santé est le fait de respecter les règles élaborées de façon consensuelle par les professionnels de santé et de suivre leur prescription médicamenteuse. ⁽⁴⁶⁾

Ceci inclut, la prise du traitement comme il est prescrit, le suivi des règles hygiéno-diététiques, respecter les rendez-vous, et la réalisation des examens complémentaires .De façon quantitative, on peut parler « *d'omission partielle ou totale de la prescription qu'il s'agisse des posologies, des horaires des prises, ou des précautions liées au traitement* ».

Il existe aussi une autre définition de l'observance thérapeutique selon Haynes « c'est le degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient en terme de santé ». Selon Morris et Schultz, l'observance thérapeutique est le degré avec lequel le patient suit les prescriptions médicales concernant le régime prescrit, l'exercice ou la prise de médicaments. ⁽⁴⁷⁾

Certains auteurs ont établi une classification de la mauvaise observance en distinguant : la non-observance, la sous-observance, la sur-observance et l'observance variable. ⁽¹⁹⁾

La non-observance représente la non-prise du médicament prescrit. La sous-observance consiste à réduire les prises ou à interrompre de manière prématurée le traitement. L'observance variable est la modification quotidienne par le malade des prises selon son état. Enfin, la sur-observance consiste à respecter d'une façon excessif des

prescriptions pouvant aller jusqu'à l'anticipation des prises de traitement ou la majoration des doses. ⁽⁴⁸⁾

I.2.L'adhésion thérapeutique :

L'adhésion (ou « adherence » en anglais) indique l'acceptation plus ou moins exprimée du malade à la stratégie de prise en charge qui lui est proposée par les professionnelles du santé. C'est la condition primordiale qui induira la qualité de la prise en charge. Cette adhésion est fortement corrélé à des capacités intellectuelles et psychologiques, des croyances du malade mais aussi à des acteurs de la chaîne de soins et de la transmission des informations sur le bénéfice/risque des traitements. Cette adhésion peut être changée au cours du traitement, notamment de par les effets secondaires et des altérations de la qualité de vie. Les facteurs qui détermine l'adhésion sont donc complexes et difficilement appréhendables. ⁽⁴⁹⁾

L'adhésion indique la façon dont le patient prend un traitement prescrit par son médecin ; l'adhésion idéale étant l'exécution convenable, qualitative et quantitative, d'une prescription médicale et en particulier médicamenteuse. Sa signification s'élargit pour aboutir a 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⁾

L'adhésion thérapeutique ne peut être obtenue que si le patient a accepté sa maladie et compris l'utilité des traitements proposés par les professionnelles de la santé. ⁽⁴⁸⁾

I.3.L'alliance thérapeutique :

Le terme « alliance thérapeutique », correspond à la volonté d'engagement forte de l'équipe soignante en partenariat avec le malade. Il n'y a pas de standard consensuel pour déterminer une adhésion adéquate :

On peut définir l'alliance thérapeutique comme le lien thérapeutique qui se crée entre un thérapeute et son patient dans un esprit de partenariat de la confiance, l'acceptation, et l'implication. ⁽¹⁰⁴⁾

L'alliance thérapeutique désigne le principe de réciprocité dans la relation médecin-patient .Les deux protagonistes et non-plus uniquement le patient font des concessions dans leur attitude face à la maladie et aussi le traitement. ⁽⁵⁰⁾

II. Les taux de non-adhésion :

Le problème d'inobservance touche la majorité des classes thérapeutiques et un très grand nombre de maladies, particulièrement les pathologies chroniques.

Le taux est estimé entre 19 à 80% pour des patients diabétiques, il est d'environ 50% pour les patients souffrant d'hypertension artérielle, et se situe entre 55 et 71 % pour les patients atteints d'arthrose.

Le taux d'inobservance est plus élevé dans les pathologies psychiatriques que dans les pathologies médicales (diabète, hypertension artérielle), pour les traitements chroniques. ⁽³⁾

D'après une étude, 50% des patients schizophrènes traités par des neuroleptiques classiques sont observants un an après leur sortie de l'hôpital et 25% après deux ans. Une autre étude indique que dans le cas de la schizophrénie, le taux d'observance thérapeutique est d'environ 60 %.⁽⁵¹⁾

Une méta-analyse de trente-cinq études portant sur la non observance des patients ayant des troubles psychiatriques bénéficiant d'un traitement par voie orale annonce le taux moyen de bonne observance à 54%, les résultats oscillant entre 15 et 95% ⁽⁵²⁾. Néanmoins, en psychiatrie, quand le patient est en ambulatoire, la non observance est un problème récurrent qui conduit souvent à une rechute et à une réhospitalisation. ⁽⁶⁹⁾

L'absence de standard de mesure explique la variabilité des données de la littérature ⁽⁵⁴⁾. Une autre méta-analyse portant sur les patients atteints de schizophrénie rendait compte de la non-adhésion thérapeutique chez environ 25 % des sujets. ⁽⁵⁵⁾

III. TYPES DE NON-OBSERVANCE :

Reach a décrit la non-observance thérapeutique comme un phénomène complexe qui dépasse le simple cadre du médicament. Elle peut être globale ou concentrée sur un des aspects du traitement. Elle peut varier dans le temps. Elle peut enfin s'élargir à la ponctualité aux rendez-vous, le respect des recommandations d'hygiéno-diététiques ou aux modifications de mode de vie demandées au malade.⁽⁵⁷⁾

1. *Non-observance médicamenteuse :*

C'est le type de non-observance le plus étudié, le plus « classique », et le premier qui vient à l'esprit!

Breen ⁽⁵⁸⁾ et Salzman ⁽⁵⁹⁾ incluent cependant, dans les comportements de mal observance, la sur-consommation médicamenteuse, très rarement étudiée dans ce domaine. Cependant, la surconsommation médicamenteuse a d'importantes conséquences en terme de morbidité (surdosages, interactions médicamenteuses) et de consultations en urgences, au domicile ou à l'hôpital.

2 *Non-observance aux mesures hygiéno diététiques :*

La non-observance aux mesures hygiéno-diététiques est également importante comme la non-observance médicamenteuse. Elle a des conséquences tout aussi graves. Le traitement de nombreuses pathologies chroniques exige souvent de suivre des mesures hygiéno-diététiques parfois lourdes ou difficiles. C'est le cas des régimes alimentaires diabétiques ou des régimes hyposodés de l'insuffisant rénal. Selon une étude récente, seulement 50% des patients arrivent à modifier leur mode de vie après un infarctus du myocarde ⁽⁵⁷⁾.

3. *Non-observance au suivi :*

La non-observance au suivi est beaucoup moins étudiée que les précédentes. Ainsi, peu d'études recherchent les liens entre l'observance médicamenteuse et adhérence au suivi ⁽⁵⁸⁾. Ce concept regroupe le respect et la ponctualité aux rendez-vous de consultation, l'écart entre la date prévue de la consultation et sa date effective, sans oublier la réalisation des contrôles sanguins ou de tout autre examen prescrit, Deyo et Inui ⁽⁶⁰⁾, dans un article de 1980, s'intéressent à une dimension particulière de la non-observance au suivi. Il s'agit de la rupture thérapeutique. Ils insistent sur ses conséquences en termes de morbidité et de ré-hospitalisation d'urgence, notamment dans la prise en charge des pathologies chroniques. Il ne faut pas confondre entre la « rupture thérapeutique », c'est-à-dire l'arrêt définitif des soins, qui reste relativement rare en pratique, et les « rendez vous manqués ». Certains parlent de rupture à partir de trois rendez-vous manqués, d'autres disent qu'il faut attendre huit rendez-vous manqués, d'autres enfin, ne parlent de rupture qu'après un délai de quatre mois voire un an. Le pourcentage moyen des rendez-vous manqués fluctue entre 10 et 30 % ⁽⁶⁰⁾.

IV. Les facteurs influençant l'observance :

L'adhésion partielle dans la schizophrénie est un phénomène multifactoriel.⁽⁴⁷⁾ Généralement, on peut trouver 4 types de facteurs influençant l'adhésion: les facteurs liés aux médicaments, Facteurs liés aux patients et à la maladie, ceux liés au médecin et à l'équipe soignante (l'alliance thérapeutique), et, finalement, les facteurs environnementaux.⁽¹⁴⁾

L'OMS a décrit un long rapport sur l'observance dans les thérapeutiques chroniques et analysé en détail les causes. Il ressort de toutes ces recherches que les aspects sociaux et comportementaux sont prédominants, impliquant qu'une approche relationnelle élaborée doit être mise en œuvre lors de tout projet d'amélioration de l'adhésion thérapeutique.⁽⁴⁹⁾

Tableau IX: Facteurs influençant l'adhésion⁽⁴⁴⁾

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	Conscience morbide et anosognosia	Culturel	Psycho-éducation
Délai d'action	Croyances et attitudes négatives du patient	Socio- économique	Equipe soignante
Complexité de la prescription	Dysfonctionnements cognitifs	Religieux	Croyances et attitudes négatives de médecin
Mode d'administration	Troubles du sommeil et des rythmes circadiens		
Coût du traitement	Symptomatologie Délirante		

	Comorbidité: alcool ou abus de substances		
--	---	--	--

IV. 1. Les facteurs liés au patient :

A - L'âge :

Une multitude de caractéristiques individuelles du malade peuvent influencer l'observance. En premier lieu les âges extrêmes, Selon, Valenstien et al.⁽⁶¹⁾ Les jeunes patients seraient moins observants parce que ils auraient pas apprécié la sévérité de leur maladie et la nécessité d'un traitement ou abuseraient de substance.

On peut assister chez la personne âgée à diverses limitations fonctionnelles qui peuvent avoir un impact négatif sur l'adhérence au traitement, on peut trouver le développement de maladies neurologiques mais aussi une perte musculaire qui peut rendre difficile la déglutition⁽⁶²⁾. À cela s'ajoutent des spécificités thérapeutiques, telles que le contexte de la polyopathie et le problème de la polymédication, qui en augmentant le nombre de prises et la complexité des schémas de prise en charge, ce qui peut provoquer un risque plus élevé d'oubli⁽⁶³⁾. On peut aussi être confronté à des modifications de pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisation et élimination du médicament). L'ensemble de ces éléments augmente le risque d'échec thérapeutique (ou iatrogénie) et la gravité de leurs conséquences^{(64),(65)}.

B- Le genre :

Il ya également des disparités de résultats pour le genre : près de 70% des articles traitant du genre ne montrent pas d'impact du genre sur l'observance, Selon certaines études, ce sont les femmes qui sont les mauvaises observantes car elles ont des difficultés à changer leur mode de vie⁽⁶²⁾.

Fleischhacker et al.⁽⁶⁶⁾ ont trouvé que les hommes jeunes ou au contraire très âgés sont moins observants que les femmes. Pour Kampman aussi, le sexe masculin constitue un facteur de risque de la mauvaise observance.⁽⁴⁴⁾

C- L'origine culturelle :

L'origine culturelle a un impact sur les capacités de compréhension du patient quand la langue est mal maîtrisée. Les services de traduction par un professionnel de santé sont, à ce titre, bien utiles pour renforcer l'alliance thérapeutique, respectant par la même occasion le secret médical et l'autonomie du patient. Les croyances issues de la culture du patient sont également une source de refus actif des traitements. ⁽⁶⁷⁾

D-Niveau d'étude :

On trouve peu de données dans la littérature sur les liens entre le niveau d'étude et l'observance thérapeutique. Dans une revue de la littérature, Fenton et al⁽⁶⁸⁾, de même pour Bordenave C, Gabriel et al ⁽⁵³⁾ n'ont pas identifié de lien entre le niveau d'éducation et l'observance thérapeutique. Young et al. Rapportent que paradoxalement, plus le niveau d'étude est élevé, moins le patient est observant⁽¹¹⁵⁾.

E- Croyances et attitudes négatives du patient :

Les croyances des patients en ce qui concerne les causes et la sévérité de leur maladie jouent également un rôle très 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 observance, donc la compréhension de sa maladie par le patient, ainsi que la stratégie thérapeutique mise en place est essentielle. Dans une étude récente d'Oehl et al ⁽⁷⁰⁾, ont demandé aux malades de relier la schizophrénie à d'autres maladies. La plupart d'entre eux pensaient que la schizophrénie est une maladie moins importante ou grave que certaines autres maladies somatiques, tels le diabète, HTA, ou le cancer.

Une étude des croyances et pratiques religieuses ou spirituelles sur 103 patients schizophrènes constate que 57% des patients ont une compréhension de leur maladie remaniée par leurs croyances et 58% des patients avec une adhésion partielle ou faible indiquent les contradictions ou incompatibilités entre leurs croyances ou leurs pratiques et le projet thérapeutique proposé. ⁽²⁰⁾.

Au-delà de la maladie et de ses symptômes, l'image populaire et culturelle que le patient prend des médicaments prescrits par un psychiatre peut mettre à mal la relation patient—médecin.

F- État émotionnel :

L'état émotionnel de patient est également important. Ils ont trouvé qu'en cas de dépression le risque d'être inobservant augmente d'un facteur trois ⁽²¹⁾. L'instauration des

3EME PARTIE : OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE :

traitements chroniques est elle-même déstabilisante pour le malade. D'une part, cela lui rappelle sa finitude (puisque son traitement ne finira qu'à son décès) .

D'autre part, cela identifie l'individu comme n'étant plus un non-malade. Cet état émotionnel peut influencer la qualité de la relation avec le médecin ou le professionnel de santé de manière plus générale.⁽⁶⁵⁾

G- Troubles du sommeil et des rythmes circadiens :

La plupart des 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. ⁽⁴⁾

H- Les antécédents de non-adhésion thérapeutique : sont nettement identifiés comme péjoratifs dans le processus d'alliance thérapeutique ⁽⁶⁷⁾ ,Olfson et al ⁽⁵⁶⁾ 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. ⁽⁴⁾

Une autre étude récente a démontré qu'au cours de la première année du traitement médicamenteux, les malades sont jusqu'à trois fois (OR = 3,1; IC 95%: 2,0-4,8; p < 0,001) plus enclins à la non-compliance s'ils ont rapporté une non-compliance au cours des quatre semaines qui précèdent le début du traitement.⁽⁷³⁾

I- les conduites addictives :

Le problème de comorbidité addictive reste parmi les premiers obstacles dans l'observance thérapeutique. Les patients schizophrènes surtout en cas d'inefficacité immédiate ou d'efficacité partielle des antipsychotiques consomment des substances illicites (cannabis, alcool ...) pour un but anxiolytique et anti-hallucinatoire ⁽⁴⁴⁾ , Selon une étude récente , 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. ⁽⁴⁾

J- Le statut socio-économique :

Différents facteurs socio-économiques ont un impact sur l'adhérence médicamenteuse

- Ressources matérielles : pauvreté, niveau de revenu, travail ;

3EME PARTIE : OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE :

- Précarité sociale, sans domicile, statut d'immigré ;
- Coûts liés à la prise en charge et l'accessibilité aux soins ; présence ou non de couverture sociale, accès aux assurances. ⁽⁴⁵⁾
- l'appartenance ethnique, la culture d'origine auront un impact sur l'observance au traitement médicamenteux⁽⁷¹⁾. De fait, l'ensemble de ces éléments sont corrélés entre eux joue également un rôle dans l'observance thérapeutique.

Diverses contraintes socio-professionnelles peuvent constituer un obstacle au bon suivi du traitement comme les horaires de travail.⁽⁷²⁾

IV 2. Les facteurs liés à la maladie :

Plusieurs études indiquent l'existence d'un lien directe entre la sévérité du tableau clinique et le degré d'observance au traitement. Ainsi, les malades présentant un délire de persécution ou une mégalomanie peuvent se montrer plus réticents à prendre leurs traitements médicamenteux. La présence de symptômes négatifs sévères peut aussi interférer avec la volonté ou la possibilité qu'a le patient de prendre fidèlement ses médicaments. La perception que le malade a du bénéfice potentiel de la prise d'un traitement médicamenteux peut également être largement déterminée par la sévérité de la pathologie. Toutefois, la sévérité de la pathologie n'est pas un facteur prédictif systématique: de nombreuses études n'ont pas trouvé de relation avec l'observance. ⁽¹⁰⁾

En outre, des études ont constatée que les patients ayant un moins bon fonctionnement neurocognitif ne sont pas obligatoirement moins observants au traitement.⁽⁷³⁾

IV 3. Facteurs liés aux médicaments:

✓ L'efficacité du traitement :

L'efficacité du traitement ressenti par le patient joue un grand rôle dans le phénomène d'observance, le sujet symptomatique sans réelle conscience de l'efficacité préventive du traitement peut l'interrompre prématurément. En psychiatrie, le délai d'action des traitements est souvent supérieur à 3 semaines. Cela peut être une source de mal -observance, chez un patient imparfaitement informé.⁽⁷²⁾

✓ Complexité de l'ordonnance et caractéristiques galéniques des médicaments :

1- Nombre total de médicaments à prendre par le patient quotidiennement :

Un nombre de médicaments à prendre par jour important aura un impact négatif sur l'observance au traitement médicamenteux.

Une simplification des traitements, en réduisant le nombre de co-médications, peut être réalisée par la prescription de modalités d'administration plus simples, comme les formes à libération prolongée, modifiée, les possibilités d'utilisation hebdomadaire voire mensuelle. Ceci aura un impact positif sur l'adhésion au traitement médicamenteux. ⁽⁷²⁾

2- Répartition des prises de médicaments dans la journée (fréquence) :

La fréquence des prises quotidiennes de médicaments a une influence importante sur l'adhésion au traitement médicamenteux ⁽⁷²⁾. Les malades n'acceptent pas forcément un nombre de médicaments et de prises quotidiennes trop importants car ceci correspond à une thérapie jugée trop lourde. Ils peuvent aussi présenter des difficultés cognitives qui se répercutent sur la prise médicamenteuse. ⁽¹¹⁶⁾

3- Recherche de la dose minimale efficace :

Plusieurs chercheurs ont constaté que l'obtention d'une dose minimale efficace permet d'accroître de manière non négligeable l'adhésion médicamenteuse, mais également d'optimiser les effets thérapeutiques de bon nombre d'antipsychotiques. ⁽⁴⁾

4- Contraintes associées à la prise des médicaments :

Les contraintes de prises des médicaments comme des horaires précis, à distance des repas, ou l'association à une prise alimentaire ont une influence importante sur l'adhésion au traitement médicamenteux. Par exemple, la prise du midi et celle du soir si les repas sont pris en dehors du domicile sont des moments de prise régulièrement omis. ⁽⁷²⁾

5- La voie d'administration des médicaments :

La voie parentérale à libération prolongée administrée notamment pour les neuroleptiques présente un réel avantage en matière d'observance pour les patients non-observants ⁽⁴⁷⁾, mais elle apparaît aussi comme la plus coercitive, elle est donc la moins bien acceptée à long terme. ⁽³⁾

6-Forme galénique :

Les industries pharmaceutiques étudient la présentation et le conditionnement des médicaments afin que le médicament soit agréable et facile à prendre. Mais ces facteurs d'acceptabilité ne contribuent qu'accessoirement à l'observance , Ils peuvent gêner ou favoriser plus ou moins la prise médicamenteuse. Les comprimés peuvent être plus faciles à prendre que les gouttes pour certains patients qui mènent une activité professionnelle, surtout sur leur lieu de travail, alors que pour d'autres, les gouttes apparaîtront plus faciles à avaler (74).

La présentation, le nom, la couleur peuvent aussi parfois jouer un rôle dans le processus d'appropriation du médicament par le patient.

Blackwell⁽⁷⁵⁾ fait une remarque très intéressante sur le risque de confusion des patients entre des médicaments différents mais ayant la même présentation «petite pilule blanche ». Kendrick et Bayne, dans leur étude, constatent que 58% des sujets étaient incapables d'individualiser différents teints de jaune parmi les comprimés. Il est donc nécessaire d'utiliser, si possible, des formes galéniques identifiables par le malade. (44)

✓ Effets secondaires :

Les effets indésirables des traitements se révèlent être très importants pour les patients. Ils doivent rentrer en compte car ils déterminent souvent le choix du traitement et conditionnent l'observance. En outre, certains de ces effets sont des facteurs de risque pour d'autres maladies. Ils sont perçus comme handicapants, difficiles à accepter et réduisant la qualité de vie .⁽³⁷⁾

Les effets indésirables les moins bien tolérés sont, pour la plupart des patients, les signes extrapyramidaux, la prise de poids, les troubles sexuels et la sédation. Le fait que les patients ne soient pas bien informés des effets indésirables et de leurs répercussions peut perturber la relation avec le médecin et donc l'alliance thérapeutique.⁽⁷⁶⁾

1- Les effets extrapyramidaux :

Les effets extrapyramidaux sont parmi les causes principales de non-observance au traitement antipsychotique, ce qui augmente le nombre de rechutes et de ré hospitalisations, engendrant un surcoût économique et un retentissement sur l'insertion sociale du patient et sa qualité de vie. L'observance thérapeutique peut être considérablement améliorée par

l'information adéquate du patient quant aux effets secondaires qu'il risque de présenter, par le dépistage et le traitement de ces effets, par l'évaluation du rapport bénéfice/risque dans le choix du neuroleptique.⁽⁷⁷⁾

Selon une étude incluant 85 patients schizophréniques ⁽²¹⁾, Van Putten a montré que 89% des patients souffrant de syndrome extrapyramidal n'étaient pas observants. Ils peuvent être impliqués dans les rechutes, les hospitalisations et l'augmentation des coûts de santé.

- **L'akinésie :**

Buchnan ⁽⁷⁸⁾, dans une étude inclue 61 patients atteint de la schizophrénie, et suivi durant 2 ans , a montré que parmi les manifestations extrapyramidales l'akinésie est un facteur spécifique de mauvaise observance. En revanche, il n'a pas mis en évidence d'association entre le niveau d'observance et l'akathisie .

2- Prise de poids :

Il existe une relation entre l'obésité – ou non – du patient et le degré de l'observance thérapeutique. Les patients qui souffrent de leur excès de poids ou de leur obésité sont plus enclins à la mauvaise compliance au traitement. ⁽⁷⁹⁾

Une étude a démontré que les patients schizophrènes obèses étaient jusqu'à deux fois moins observants (OR = 2,5; IC 95%: 1,1- 5,5; p = 0,022) (enclins à faire preuve de compliance,) comparativement à ceux qui avaient un indice de masse corporelle normal. ⁽⁷³⁾

3- Les dysfonctionnements sexuels :

Les dysfonctionnements sexuels affectent 30 -80 % des patients schizophrénique et l'une des causes principal de l'inobservance et de la mauvaise qualité de vie. (⁸⁰⁾

- ✓ ***Durée de la thérapeutique médicamenteuse :***

L'utilisation continue et prolongée d'un traitement médicamenteux a un effet négatif sur l'adhésion au traitement médicamenteux. ⁽⁷²⁾

- ✓ ***Coût du traitement :***

L e coût du traitement peut intervenir dans la mauvaise observance chez des patients aux conditions socio-économiques défavorisées, si le remboursement est insuffisant ou nul, après la sortie de l'hôpital.⁽⁸¹⁾

V. Conséquences de l'observance :

L'observance est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu'ils pourraient attendre de leurs traitements. Elle provoque des complications médicales psychosociales, diminue la qualité de vie des patients, augmente la probabilité de développer des pharmaco-résistances et entraîne un gaspillage des ressources. ⁽⁸²⁾

1- Pour l'individu :

La mauvaise observance peut avoir plusieurs conséquences qui concernent la santé physique et mentale du patient. Parmi ces conséquences : une rechute, une désorganisation comportementale, de décompensation psychotique, d'une augmentation des symptômes positifs, le risque suicidaire, de l'augmentation de l'impulsivité et d'accumulation de comprimés que ce soit pour un suicide planifié ou encore pour la consommation.

2- Pour l'entourage et pour l'organisation

La mauvaise observance présente également des risques pour autrui, cela peut toucher la sécurité du personnel et des autres individus étant donné que la non adhérence provoque une instabilité mentale qui à son tour peut aboutir à une augmentation des actes violents en établissement. Cette instabilité mentale engendre aussi un risque pour la société, car elle peut entraîner une augmentation des symptômes positifs et des comportements agressifs. On peut lier également la non-observance et le risque de récurrence dans le cas des détenus où la problématique de santé mentale est un facteur criminogène, par conséquent cela entraîne des conséquences au niveau de la sécurité du public.

En Europe, la non-adhérence est responsable de plus de deux cent mille décès par an et a un surcoût estimé à 125 milliards d'Euros. ⁽⁸³⁾

VI. Méthodes de mesure de l'observance médicamenteuse :

L'observance thérapeutique est un phénomène très difficile à mesurer. Il s'agit d'un processus complexe et les erreurs dans la prise du traitement, les oublis, les autos-médication peuvent venir compliquer son évaluation.

Le pourcentage d'adhésion à un traitement se calcule en divisant le nombre de doses prises réellement par le patient, par le nombre de doses prescrites. L'observance peut également être mesurée par le MPR (Medication Possession Ratio), qui se définit par le

3EME PARTIE : OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE :

rapport entre le nombre de jours de traitement délivrés et le nombre de jours de la période de traitement considérée (en général une année complète).

Mais ces données sont soit difficilement accessibles, soit ne sont pas toujours représentatives de ce que le patient a réellement pris.

On estime qu'un patient est observant lorsque le MPR est supérieur ou égal à 80%.

Il existe actuellement différentes méthodes, généralement sous-catégorisées en méthodes directes et indirectes.⁽⁸⁴⁾

✓ **Les moyens directs sont :**

1 - Mesures biologiques :

Preskorn et al ⁽⁸⁵⁾ indiquent l'importance 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 indésirables dus à une dose trop élevée. Mais, de tels outils restent difficilement exploitables en pratique clinique⁽⁸⁶⁾. Les scientifiques ont décrit des alternatives aux dosages sanguins de la molécule et/ou de ses principes actifs (par exemple : mesures répétées du taux plasmatique de prolactine lors de la prise d'un traitement antipsychotique, et dosages pouvant être réalisés dans d'autres milieux biologiques, tels que la salive, ou l'urine). ⁽⁸⁷⁾

Dans le cadre d'études récentes très ciblées, l'incorporation d'un marqueur chimique de longue demi vie au médicament permette de contrôler si les médicaments ont été pris correctement sur la semaine précédente.⁽⁴⁴⁾

Ces moyens de dosage peuvent permettre une objectivation de l'adhérence, en ajustant l'interprétation à leurs cinétiques pharmacologiques et en prenant en considération l'effet blouse blanche.⁽⁸⁸⁾

Les différences interindividuelles dans le métabolisme des médicaments et la durée qui sépare, la prise médicamenteuse du prélèvement rendent les dosages incertain ⁽⁴⁾. Les dosages plasmatiques et urinaires sont utiles, mais ne donnent d'information que sur l'adhésion des jours qui précède le prélèvement, en fonction de la demi-vie du produit ⁽⁸¹⁾. En résumé, on peut dire que les méthodes de dosage biologiques sont rarement utilisées, à cause du coût important et présentent le risque d'altérer la relation thérapeutique par leur caractère trop intrusif. ^{(4), (88)}

2- La surveillance directe :

Cette méthode nécessite la participation d'une tierce personne qui surveille si le malade prend correctement son traitement ou non, Cette observation consiste à vérifier la prise des médicaments selon la posologie et les modalités de prises, Cette méthode présente un moyen efficace pour améliorer l'observance thérapeutique, mais nécessite un personnel qualifié et un accord du patient qui reste difficilement réalisable pour des raisons pratiques. ⁽⁴⁵⁾

✓ *Les moyens indirects sont :*

1 - L'autoquestionnaire :

L'autoquestionnaire des patients est une méthode indirecte caractérisée par sa facilité de mise en œuvre, sa reproductibilité, son cout et sa polyvalence expérimentale et clinique. Les biais de réponse est restent, dans ce cas, une source d'erreur systématique.

Il existe différents questionnaires à la disposition du soignant

➤ **Le Drug Attitude Inventory (DAI-30) :(Annexe 01)**

L'échelle la plus connue dans le domaine de la recherche sur l'observance thérapeutique est le Drug Attitude Inventory (DAI-30).

Hogan et al ⁽⁸⁹⁾ ont réalisé une étude a propos de 150 schizophrènes effectuant une analyse de fiabilité de ce test. La cohérence interne était bonne pour les 30 items(proche de 0,93) et la fiabilité test-retest autour de 0,80. Les résultats montrent 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 ⁽⁹⁰⁾ la version française du DAI-30 a une structure et des propriétés psychométriques similaires à la version originale .

Limite :

La DAI évalue l'attitude des patients vis-à-vis du médicament et néglige la composante comportementale associée au phénomène d'adhésion⁽⁴⁴⁾

➤ **Le MAQ : (Annexe 02)**

Le MAQ est une échelle d'évaluation de l'observance thérapeutique créée par Moriski *et al.* en 1986 ⁽³⁷⁾. Ces auteurs se sont basés sur des travaux effectués dans le cadre de l'HTA. Leur but était de décrire une nouvelle méthode standardisée d'évaluation de l'observance aux traitements antihypertenseurs.

Dans l'objectif de mettre au point ce nouvel outil, les auteurs ont souligné une théorie selon

laquelle la mauvaise observance peut être liée à un oubli, à de la négligence, ou au fait d'arrêter le traitement en cas d'amélioration ou d'aggravation des symptômes. L'échelle ainsi créée est un auto-questionnaire composé de 4 items évaluant ces paramètres. Les chercheurs ont réalisé une étude de validation de ce questionnaire sur 400 patients souffrant d'une hypertension artérielle diagnostiquée et traitée. La validation de l'échelle a été effectuée en comparant les scores obtenus au questionnaire aux résultats d'une mesure régulière de la pression artérielle. ⁽⁴⁾

➤ **La Mars : (Annexe 03)**

Thompson *et al.* ⁽⁹¹⁾ se sont intéressés au phénomène de l'observance dans le domaine de la psychiatrie. Dans ce domaine, les méthodes les plus utilisés pour l'évaluation de l'observance sont le *Drug attitude inventory* (DAI) et le MAQ. Les chercheurs se sont basés sur ces 2 échelles pour créer une nouvelle, la Mars. Les deux échelles ont été combinées et analysées *via* la théorie de réponse aux items (*Items response theory* - IRT), ce qui a permis d'indiquer quels items de chaque échelle ont été incorporés dans la nouvelle échelle ainsi que leur ordre. ⁽⁹²⁾

Ce questionnaire a ensuite été testé sur 66 personnes souffrant d'une schizophrénie, de troubles bipolaires, de dépression à composante psychotique, ou de désordres schizo-affectifs. Les résultats ont montré une relation entre les résultats des 3 échelles (MAQ, DAI et Mars). De plus, les scores obtenus à la Mars étaient en adéquation avec les résultats des dosages sanguins réalisés ⁽⁸¹⁾.

Le calcul de la consistance interne de la Mars a abouti à un résultat égale à 0,75. ⁽⁸¹⁾

Intérêts :

Les avantages de cette méthode sont la facilité d'utilisation en clinique comme en recherche (auto questionnaire à 10 items aboutissant a des Réponses par oui ou par non) , la rapidité de la passation , et son faible coût. ⁽⁹³⁾

➤ **Le Rating of Medication Influences:**

En 1994, Weiden *et al.* ⁽¹¹⁷⁾ ont développé le « Rating of Medication Influences » (ROMI), étudié sur 150 patients souffrent de la schizophrénie. Un entretien semi structuré est suivi d'un entretien structuré explorant à travers 20 items .Il est administré en 20 à 30 minutes. Chaque question est cotée sur une échelle semi-quantitative de 1 (pas d'impact sur l'observance) à 3 (lien important avec l'observance thérapeutique). Selon le ROMI, les

3EME PARTIE : OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE :

patients observants ont un score significativement plus élevé pour l'item « crainte d'une réhospitalisation » par rapport aux patients non observants.

Intérêts : Selon les auteurs, la supériorité de cet instrument tient dans la prise en compte de facteurs qui ne sont pas mesurés par la DAI-30 : l'attitude familiale envers le traitement ; les effets liés à la relation thérapeutique ; l'abus de substance ; les obstacles financiers.

Limites : L'emploi de ce matériel est complexe puisqu'il exige du temps et requiert l'intervention d'un clinicien expérimenté.

2 - Mesure électronique :

Le MEMS (Medication Event Monitoring System) est une méthode de mesure fiable et précise. Le MEMS utilise un pilulier électronique apte d'enregistrer les jours et heures d'ouverture et de fermeture du pilulier. Un microprocesseur incorporé 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 de degré d'adhésion, ce système permet aux cliniciens et chercheurs de mieux comprendre le comportement du patient vis-à-vis du traitement. Plusieurs paramètres peuvent être mesurés, tel que le pourcentage des doses prescrites effectivement prises, l'intervalle moyen entre les ouvertures successives, le nombre moyen de prises oubliées, différées ou anticipées. Cependant, l'ouverture du pilulier n'implique pas nécessairement une prise médicamenteuse. ^{(95),(96)}

3- Le dénombrement des médicaments :

Le dénombrement des médicaments se fait par un membre du personnel médical. On constate que le nombre d'unités manquants correspond au nombre d'unités absorbées ou réellement prises par le patient. Dans cette méthode, on ne peut pas vérifier l'absorption, le patient peut très bien retirer des comprimés du conditionnement sans les consommer ou alors ne pas ramener les boîtes cette méthode est utilisée surtout dans les essais clinique. ⁽⁴⁵⁾

4 - Taux de renouvellement des ordonnances :

Le pharmacien d'officine peut aussi participer dans l'évaluation l'observance en fonction du délai entre les renouvellements d'ordonnance. Cela permet de contrôler et de vérifier si les prescriptions sont respectées ou prématurément interrompues, mais n'assure pas la prise du médicament par le patient, ni le respect des modalités de prises, et n'indique pas non plus les variations de prises journalières. ⁽⁴⁵⁾

Le phénomène d'observance thérapeutique est difficile à évaluer, comme le montre l'importante discordance entre divers moyens d'évaluation.

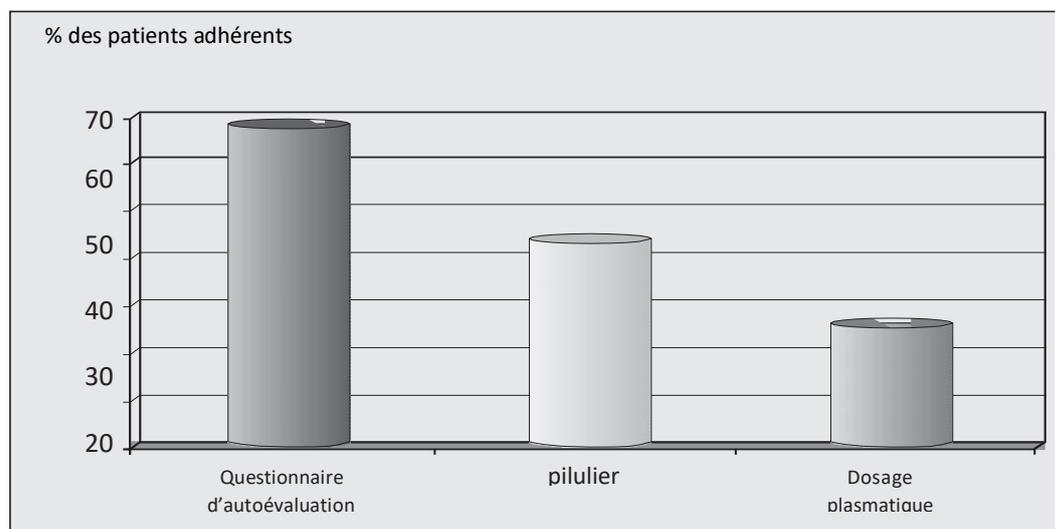


Figure 10: Discordance entre diverses méthodes⁽⁴⁾

VII. Stratégies d'amélioration de l'observance thérapeutique :

1- Amélioration de la tolérance médicamenteuse : (Utilisation des formes retard)

Le choix du traitement par les neuroleptiques à action prolongée (NAP) est indiqué en cas de mal observance au traitement, et le plus souvent liée à des troubles cognitifs ou à des oublis dus à la contrainte de la prise quotidienne. Le fait que lorsque les patients interrompent leur traitement retard l'équipe soignante soit immédiatement alertée et peut de ce fait contacter le malade ou sa famille, ce qui constitue un des arguments positifs en faveur des NAP. Une étude multicentrique incluant 48 patients recevant de l'halopéridol retard a montré qu'il existait une corrélation positive entre le taux plasmatique, la stabilité des concentrations et le moindre risque de rechute.⁽⁴⁴⁾

Une autre étude réalisée par PET scan a également montré que les NAP auraient moins d'effets indésirables, en particulier extrapyramidaux, que les formes orales.

Il faut noter que plusieurs études ont mis en évidence que les patients préfèrent souvent les antipsychotiques à longue durée d'action⁽⁸⁵⁾. Les raisons de cette préférence, sont surtout la réduction des posologies et du nombre de neuroleptiques administrés, amélioration de l'observance, diminution des effets extrapyramidaux, atténuation des rechutes et des durées d'hospitalisation.

3EME PARTIE : OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE :

L'observance d'un traitement par NAP chez les patients atteints de schizophrénie suivis en ambulatoire apparaît supérieure à celle d'un neuroleptique classique par voie orale. Le taux moyen de non-observance d'un traitement par voie orale est de 46% (taux entre 5 et 85% pour 34 publications analysées). En revanche, ce taux est proche de 17% pour un traitement par NAP (taux entre 0 et 54% pour 7 publications analysées).⁽¹¹⁵⁾

D'après Fenton et al.⁽⁶⁸⁾ qui proposent des orientations thérapeutiques selon le risque estimé de non-observance, les malades avec un bon insight et une bonne relation thérapeutique mais avec la présence des effets indésirables invalidants, l'utilisation de traitement antipsychotique par voie orale est indiquée avec un faible risque de non-observance.

2-Simplification du schéma thérapeutique :

La simplification et la facilité de compréhension est nécessaire dans les prescriptions médicales, tout en respectant les mentions légales. Ainsi, cette rationalisation concerne le nombre de médicaments, le nombre de prises et le nombre de comprimés par prise.⁽⁴⁵⁾

De plus, la monothérapie à la dose minimale efficace peut raisonnablement être recommandée comme un standard.⁽⁴⁵⁾ L'adjonction d'un deuxième psychotrope complique la prise médicamenteuse mais, d'autre part, peut améliorer l'observance par une augmentation de la réponse thérapeutique ou par un émoussement des effets secondaires⁽⁸⁷⁾. Les formes galéniques à dépôt et à longue demi-vie font partie de la palette thérapeutique .

L'information au patient, l'administration adéquate de correcteurs en situation aiguë et l'adaptation progressive de la posologie à une dose minimale efficace sont des moyens utiles pour réduire les effets secondaires. L'utilisation des nouveaux antipsychotiques mérite une attention particulière: ils ont permis d'atténuer l'incidence neurologique des effets secondaires et d'accroître la qualité de vie.

3- Education thérapeutique :

L'OMS propose la définition suivante pour l'éducation thérapeutique :

« L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. ⁽⁷¹⁾

3EME PARTIE : OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE :

L'éducation thérapeutique est donc une acquisition de compétences par le patient afin qu'il puisse prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance. C'est une acquisition d'autonomie qui permet au patient d'être actif et non plus passif dans une situation de maladie. Elle concerne en premier lieu le malade mais également son entourage, dans le but de leur permettre de comprendre la maladie et le traitement, et de les aider à accepter et vivre au mieux avec la maladie .⁽⁴⁵⁾

Elle vise à aider le patient et sa famille à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre plus sainement et maintenir ou améliorer sa qualité de vie.⁽¹⁹⁾

L'éducation implique des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage d'autogestion et de soutien psychologique, concernant la maladie et le traitement prescrit, les soins, le cadre hospitalier, les informations organisationnelles, et les comportements de santé et de maladie.⁽⁴⁵⁾

Cette éducation doit permettre au malade d'acquérir certaines compétences qui concourent à l'efficacité du traitement et doivent être régulièrement évaluées tant par le patient lui même que par le soignant.

Tout d'abord des compétences d'auto-observation, car tout patient doit pouvoir reconnaître et interpréter des signes tels que l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, la mesure de la tension artérielle...Cet apprentissage du corps est une aide primordiale à assurer sa propre sécurité.

Ensuite des compétences d'auto-adaptation, de raisonnement et de décision ; en effet la prise en compte de l'expérience du patient est un élément majeur de cet apprentissage qui vise à l'aider à optimiser ses propres procédures.

Il est aussi indispensable qu'il acquière des compétences d'auto-soins, ce qui nécessite une participation à des ateliers pratiques d'entraînement à ces gestes.⁽¹¹⁸⁾

4- Solutions liées au médecin (La décision médicale partagée) :

L'attitude du médecin dans le cadre de communication, le type de relation médecin-patient et les habitudes de prescription sont nécessaires en matière d'observance.

L'information dispensée doit être éclairée, compréhensible et accessible pour assurer une meilleure efficacité, une meilleure tolérance et une meilleure adhésion thérapeutique. Elle

3EME PARTIE : OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE :

concerne la maladie en cause, les traitements disponibles, les objectifs, les bénéfices et les effets secondaires des médicaments prescrits. Le médecin doit adopter une attitude active du patient vis-à-vis de son traitement. L'information donnée au patient et à sa famille doit permettre une véritable "négociation" dans le but d'adapter le traitement à un style de vie personnel. Par exemple, l'horaire de la prise est négocié avec le malade en fonction de ses habitudes de vie (horaire des repas, rituels quotidiens, coucher, douche...). Le délai d'action, les risques et les attitudes à avoir face aux effets secondaires doivent être expliqués en détail au patient.

L'utilisation d'un carnet de suivi de traitement comprenant quelques pages d'explications générales sur la maladie et des recommandations sur le suivi du traitement est un outil simple mais sûr d'information.⁽³⁵⁾

5-Le Travail avec la famille :

Il est nécessaire que les familles des patients reçoivent toute l'information pouvant leur permettre de mieux comprendre la personne malade et le trouble qui l'affecte. L'espoir est également essentiel à chaque personne. Discuter avec le médecin, avec d'autres personnes qui sont dans la même situation et font face aux mêmes problèmes peut apporter un grand soulagement. En Europe, les associations de patients ou de familles de patients constituent un espace d'expression et de soutien favorable à l'alliance thérapeutique.⁽⁴⁴⁾

6-Le rôle du pharmacien dans l'amélioration de l'observance :

-Développer le conseil officinal :

Le pharmacien joue un grand rôle dans l'évaluation l'observance par son discours et son rôle de conseil officinal.

Le pharmacien doit expliquer au patient le traitement, en particulier le mode d'emploi des médicaments (heure de la prise, durée du traitement). Il peut détecter des comportements de mauvaise compliance lorsque, par exemple, un malade décide de ne pas se faire délivrer tous les médicaments prescrits. Il doit dans ce cas essayer de comprendre pourquoi le patient a ce comportement. Il doit agir pour tenter de changer la mauvaise observance et en cas de refus, il peut alerter le médecin.⁽⁹⁸⁾

3EME PARTIE : OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE :

Des moyens d'information sont mis à la disposition des officinaux : les supports écrits (comme par exemple les fiches comptoir), les supports audiovisuels ou multimédias qui peuvent être diffusés au sein même de l'officine.

-Faciliter la prise du médicament :

Il est possible de donner au patient des outils mémotechniques pour les prises médicamenteuses en cas de problèmes de mémoire. Différents outils d'aide à la prise du médicament existent. Les piluliers sont largement utilisés chez les personnes âgées mais exigent une tierce personne pour le remplissage et une identification des jours par le malade lui-même. Le rappel automatique par téléphone des moments de prises, les montres programmables, les flacons avec horloge, les coupe comprimés sont d'autres moyens d'aide à la prise médicamenteuse .⁽⁹⁸⁾

Le pharmacien doit tout d'abord repérer les patients à risque de défaut d'observance, telles que les personnes âgées qui souffrent de plusieurs affections chroniques, les adolescents, les adultes surmenés qui ne prennent pas le temps de se soigner,⁽⁴⁵⁾

Lors de la première dispensation, le pharmacien doit préciser les modalités d'administration. Il relit à voix haute la prescription, reformule en cas d'incompréhension. Il complète les explications du médecin, informe sur le bon usage de chaque médicament, note lisiblement sur le conditionnement la posologie et le nom du princeps en cas de substitution par un générique, et peut proposer des piluliers pour les traitements complexes. Le pharmacien se doit aussi de prévenir de la survenue d'éventuels effets secondaires et de proposer des solutions pour les limiter si elles existent.

Le pharmacien doit alors aider le malade à introduire la prise médicamenteuse dans son rythme de vie en établissant un plan de prise clair et bien détaillé. Ce document doit être individualisé au maximum pour permettre la meilleure intégration possible à la vie quotidienne du patient

- Le pharmacien peut aussi avoir à intervenir dans la gestion des crises (rechutes, effets indésirables, ...). Il fera alors le lien avec les autres professionnels de santé et éventuellement la famille du malade.⁽⁸⁹⁾

7-Le rôle des industriels :

Les industriels peuvent améliorer l'observance thérapeutique en développant des médicaments plus sûrs et plus faciles à utiliser comme des formes pharmaceutiques et des dosages plus adaptés. Dans ce sens, on pourrait inventer des comprimés à des dosages différents pour éviter aux patients de faire des demi-comprimés, chose qui n'est pas toujours aisée. De plus, dans le but de réduire le nombre de comprimés à avaler chaque jour par le patient, les associations de différentes molécules en un seul comprimé et des formes pharmaceutiques différentes pour la même molécule pourraient être développées. En ce qui concerne ce dernier cas, l'industrie pharmaceutique semble être sur la bonne voie.⁽⁹⁸⁾

8- AUTRES MESURES FINANCIERES :

L'ALLEGEMENT DES CHARGES ADMINISTRATIVES :

L'amélioration de la prise en charge administrative des individus en situation précaire est mentionnée comme un levier possible d'action. Ceci s'explique par le caractère particulier de cette population.

LES CAMPAGNES DE SENSIBILISATION :

Les mesures hygiéno-diététiques et l'éviction des comportements à risques font partie intégrante de l'observance thérapeutique. Afin de favoriser l'adoption de bons comportements, un certain nombre de campagnes ont été mises en place. La lutte contre le tabagisme et l'alcool permet de contrôler le développement des cancers, mais aussi des pathologies cardiovasculaires.⁽⁷¹⁾

*Présentation De
L'étude*

I. Population et méthodes :

I.1. Objectif :

I.1.1. Objectif principal :

- Evaluer le niveau d'observance thérapeutique des patients atteints de schizophrénie au niveau de service de psychiatrie CHU Tlemcen.

I.1.2. Objectif secondaire :

- Identifier les facteurs prédictifs de la mauvaise observance.

I.2. Population et méthodes :

I.2.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale à visée analytique sur une série de malades schizophrènes, au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen.

I.2.2. Durée et lieu d'étude :

L'étude a été menée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, sur une période s'étalant du Novembre 2017 au mai 2018 .le recrutement des patients s'est déroulé pendant une période de 3 mois.

I.2.3. Population et méthodes :

I.2.3.1. Les critères d'inclusion :

- Age >18 ans
- Patients informés et volontaires
- Malade ayant un diagnostic de schizophrénie selon les critères de DSM IV.
- Toutes formes cliniques incluses.
- Malade déjà mis sous traitement neuroleptique au moins durant un an.

I.2.3.2. Critères de non inclusion :

- Le refus de consentement pour l'étude
- Patients non coopérants.
- Schizophrénie avec comorbidité neurologique ou de retard mental.

- Age moins de 18 Ans.
- Présence de troubles cognitifs graves

I.2.3.3. **Information et consentement :**

A l'accueil des patients, chez qui on a déjà diagnostiqué la schizophrénie selon les critères DSM IV, suivis en ambulatoire, nous proposons à ces patients ce travail de recherche. En leurs révélant le protocole de la recherche.

Un consentement verbal était suffisant pour inclure les malades dans l'étude.

I.3. **Méthode de recueil des données :**

Les données ont été recueillies en deux étapes :

1- **La première étape :**

Pour chaque patient une fiche a été établie comportant les données suivantes : (Annexe 04)

- a- Les caractéristiques sociodémographiques du patient .
- b- Les antécédents personnels et familiaux du patient.
- c - Les caractéristiques cliniques :
 - Le type de schizophrénie selon les critères diagnostiques du DSM-IV ;
 - L'âge de début de la maladie;
 - Mode de début ;
 - Le nombre des hospitalisations ;
- d- La Prise en charge thérapeutique

2- **La deuxième étape :**

Évaluation de l'observance et ses déterminants :

- ✓ **Régularité du suivi :** La régularité du suivi a été évaluée sur le critère de l'absence de retard de plus d'une semaine aux rendez-vous, durant les trois mois précédant ;

- ✓ **Auto questionnaire (Annexe 3)**

L'observance était évaluée par un Auto Questionnaire : MARS (Medication Adhérence Rating Scale) , il s'agit d'un auto-questionnaire qui comporte 10 items auxquels les patients répondant par oui ou non, le résultat est exprimé sous la forme d'un score total compris entre 0 et 10 .

4EME PARTIE : Etude pratique

Chaque réponse " non " est considéré comme " 1 " et chaque " oui " est classé comme " 0 " à l'exception des 7 ème et 8 ème items , dans les quels chaque réponse " Oui " est considéré comme " 1 " et chaque " non " est classé comme "0".

Score	Observance
>5	Bonne
<5	Mauvaise

✓ **Hétéroquestionnaire :**

Les causes de l'abandon de traitement sont recherchées par un hétéro questionnaire qui contient des causes plausibles de l'arrêt du traitement, très répondus dans la littérature .

La liste des causes sera proposée aux malades examinés avec des réponses par oui ou non :

Oui : présence des causes chez le malade

Non : absence

L'examineur a interrogé lui-même les patients avec clarté en langue dialectique et note la réponse Par oui ou non pour chaque cause plausible .

✓ **Méthodes statistiques :**

L'analyse statistique est effectuée en utilisant :

-Le logiciel **SPSS v21** pour la saisie et l'analyse des données.

Le traitement des données se sont basés sur deux méthodes:

a- Une analyse descriptive à deux variables : qualitative et quantitative.

• Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des effectifs et des pourcentages.

• Pour les variables quantitatives, nous avons mesuré les moyennes et les écarts types.

b- La force d'association entre la non observance et les différents facteurs prédictifs a été estimée par les Rapports de cotes (OR) avec leur Intervalle de Confiance (IC) à 95%.

On a considéré un résultat comme significatif lorsque le degré de signification $p < 0,05$

c- Pour déterminer les facteurs prédictifs de la mauvaise observance, une analyse multivariée par régression logistique a été effectuée avec toutes les variables pour lesquelles un lien significatif inférieur ou égal à 20% ($p \leq 0,20$), a été mis en évidence lors de l'analyse bi variée, sont retenues dans ce modèle.

II.1. Description de la population :

II.1.1. Répartition des cas selon les caractéristiques sociodémographiques:

II.1.1.1. Répartition de la population selon le sexe :

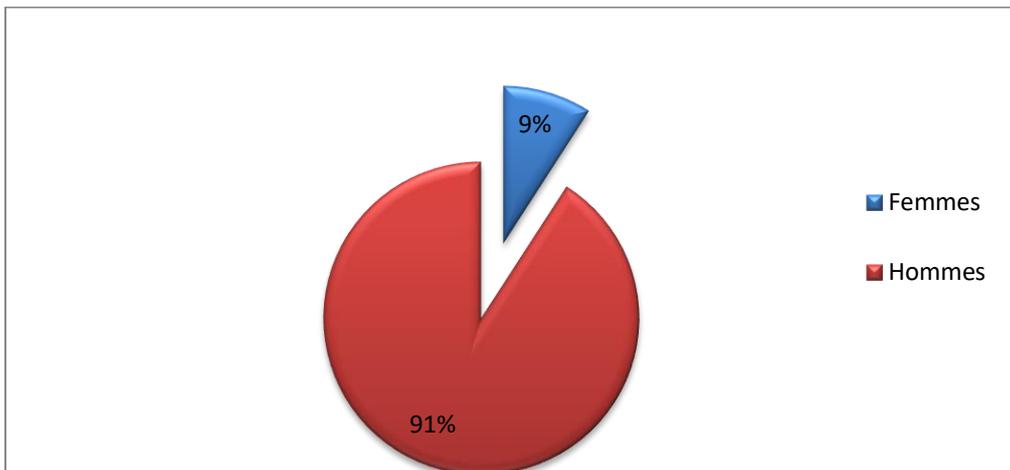


Figure 11 : Répartition de la population selon le sexe

La répartition selon le sexe des patients de notre étude a montré une prédominance masculine de 91% (n=110 cas) et 9% de femmes avec un sex -ratio de 10.

II.1.1.2. Répartition de la population selon l'âge :

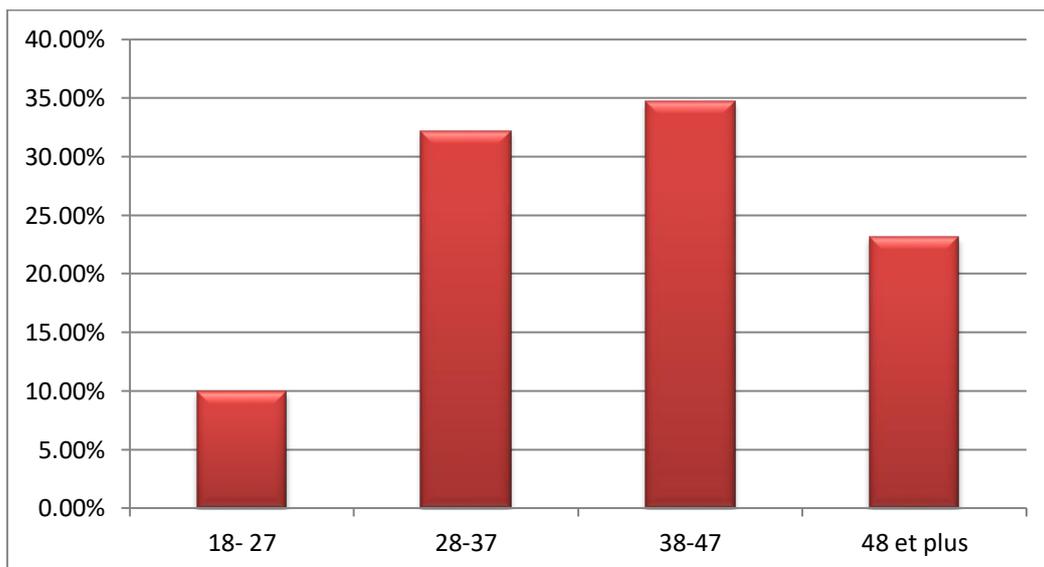


Figure 12 : Répartition de la population étudiée selon l'âge

Résultats et analyse

L'âge moyen de notre population est de 40,07 (écart-type $\pm 10,30$) avec la tranche d'âge prédominante : 38-47 ans (42cas).

II.1.1.3. Répartition de la population étudiée selon le statut matrimonial :

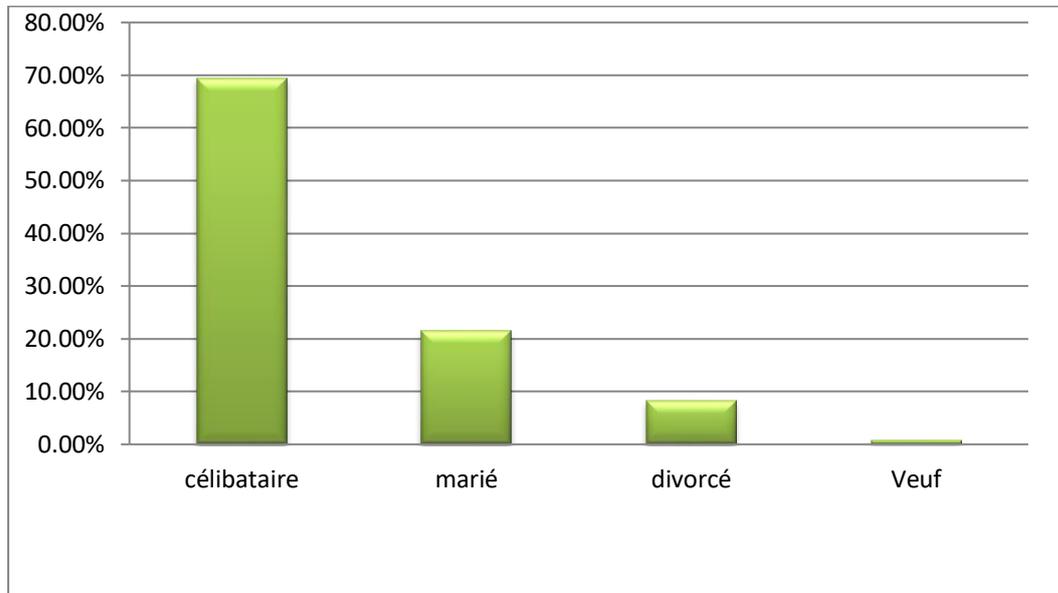


Figure 13: Répartition de la population selon le statut matrimonial

Dans notre échantillon, les célibataires étaient majoritaires: 84 patients soit 70% de la population, 21,49% étaient mariés (26cas), 8,26 % étaient divorcés (10cas) et 1 cas (0,82%) était veuf.

II.1.1. 4. Répartition de la population selon Le niveau d'instruction :

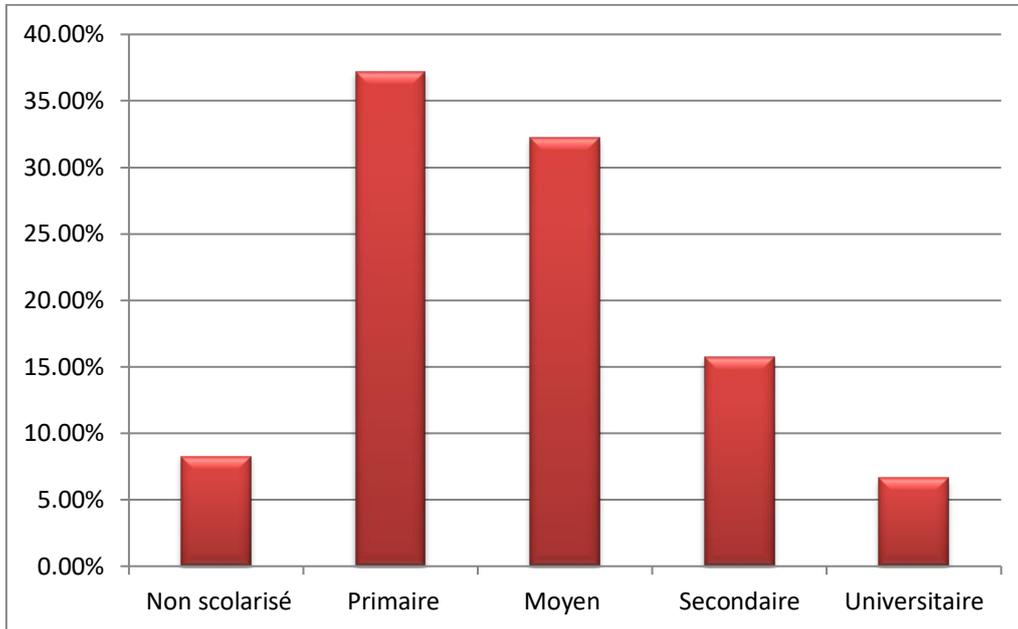


Figure 14 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction

Dix patients soit 8,26% de la population n'étaient pas scolarisés, 45 patients (37,19%) avaient fait des études en primaires, 39 patients (32,23%) avaient fait des études en moyen ; 19 patients (15,7%) avaient été jusqu'aux études secondaires avec ou sans obtention de baccalauréat, et seuls 8(6,61%) avaient suivi un cursus supérieur.

II.1.1. 5. Répartition de la population selon la zone de vie :

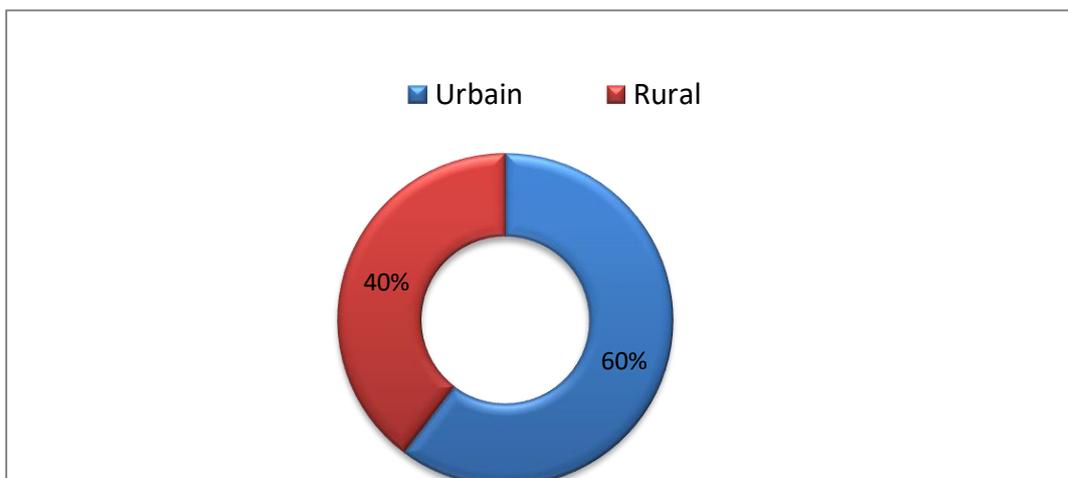


Figure 15 : Répartition de la population selon la zone de vie

Résultats et analyse

Dans notre échantillon, 73 patients soit 60% de notre population vivaient en milieu urbain et 48 patients soit 40% vivaient en milieu rural.

II.1.1.6. Répartition de la population selon le mode de vie :

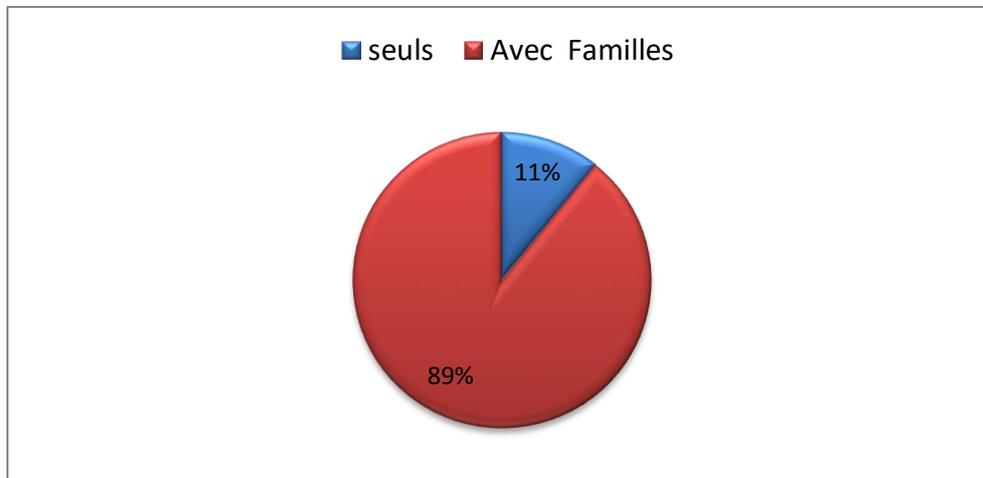


Figure 16 : Répartition de la population selon le milieu de vie

Dans notre échantillon, 108 patients soit 89% de notre population vivaient au sein de leur famille et 13 patients soit 11% vivaient seuls.

II.1.1. 7. Couverture sociale :

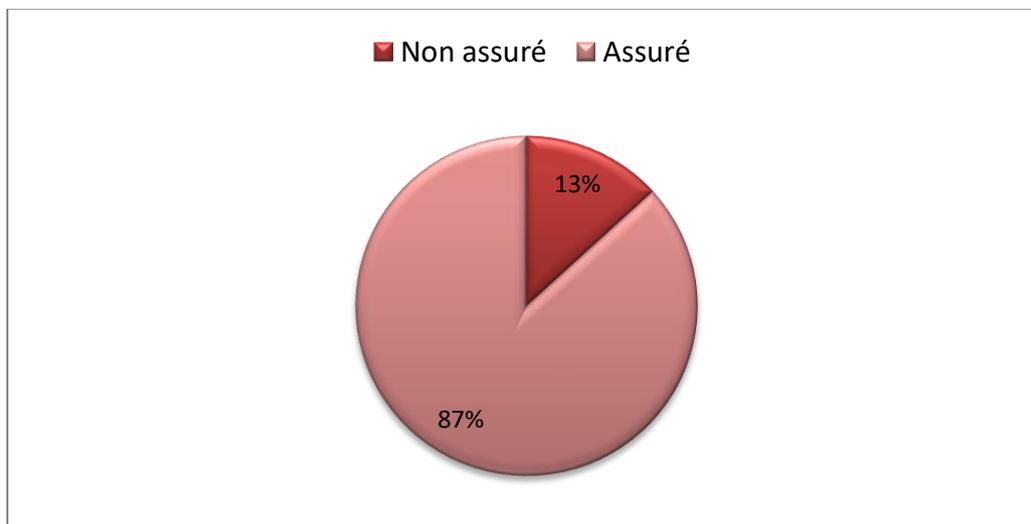


Figure 17 : Répartition de la population étudiée selon la couverture sociale

Dans notre échantillon, 104 patients soit 87% de la population étaient assurés contre 17 patients qui n'étaient pas assurés .

II.1.1. 8. Les antécédents :

➤ Antécédents pathologiques:

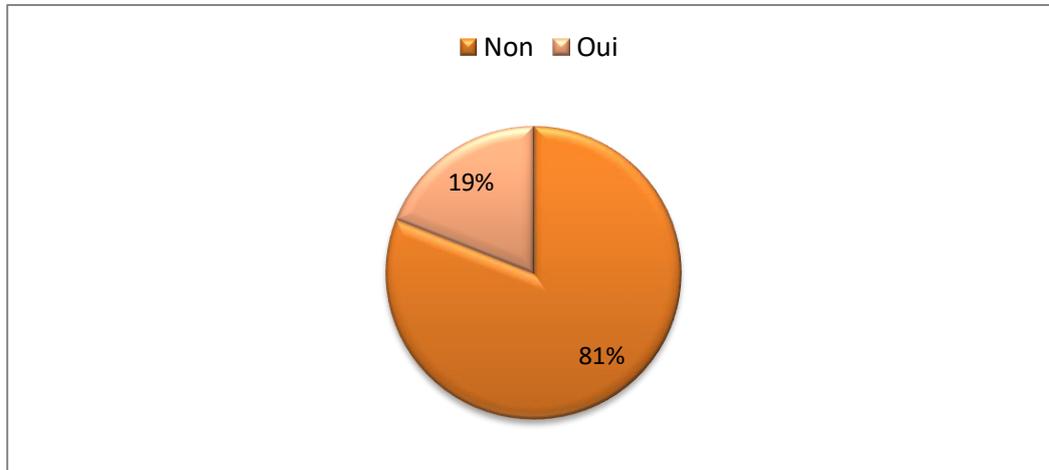


Figure18 : Répartition des patients selon la présence ou non d'antécédents pathologiques.

Dans notre échantillon, 23 patients avaient des antécédents pathologiques soit 19% de notre échantillon, contre 98 patients qui n'en avaient pas soit 81% de notre échantillon.

➤ Antécédents Chirurgicaux :

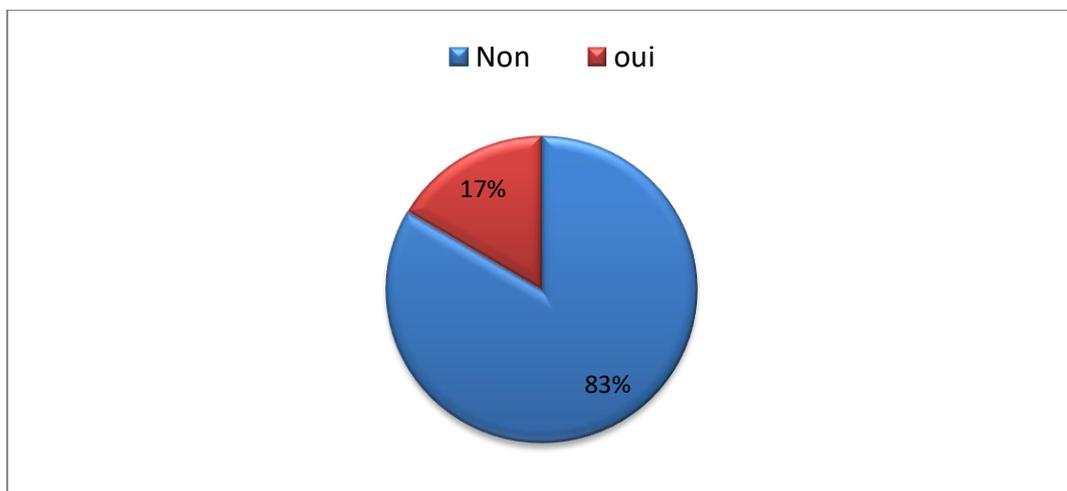


Figure 19 : Répartition des patients selon la présence ou non des antécédents chirurgicaux

Dans notre échantillon, 20 patients avaient des antécédents chirurgicaux soit 17% de notre échantillon, contre 101 patients qui n'en avaient pas soit 83% de notre échantillon.

II.1.1.10. Habitudes Toxiques De La Population :

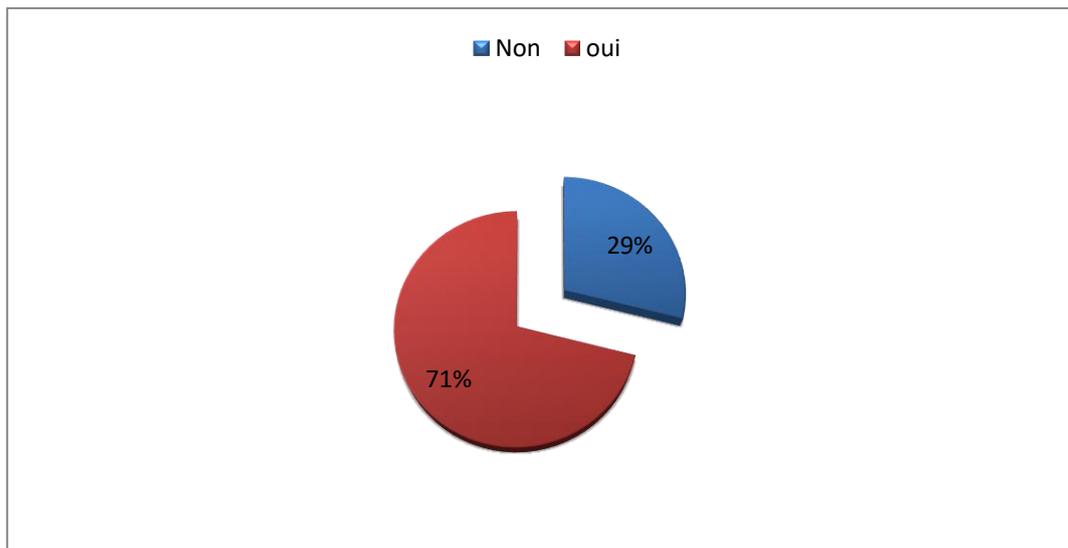


Figure 20 : Répartition des patients selon les habitudes toxiques.

Dans notre échantillon, 87 de nos patients consommaient des toxiques soit un taux de 72% contre 34 patients qui ne consommaient pas des toxiques soit 28% de notre population.

Tableau X: Répartition des patients selon la nature des substances toxiques consommées

Conduites addictives	Présence n(%)	Absence n(%)
Tabac	87 (72%)	34(28%)
Alcool	28(23%)	93(77%)
Cannabis	31(25,6%)	90(74,4%)
Psychotrope	6(5%)	115(95%)

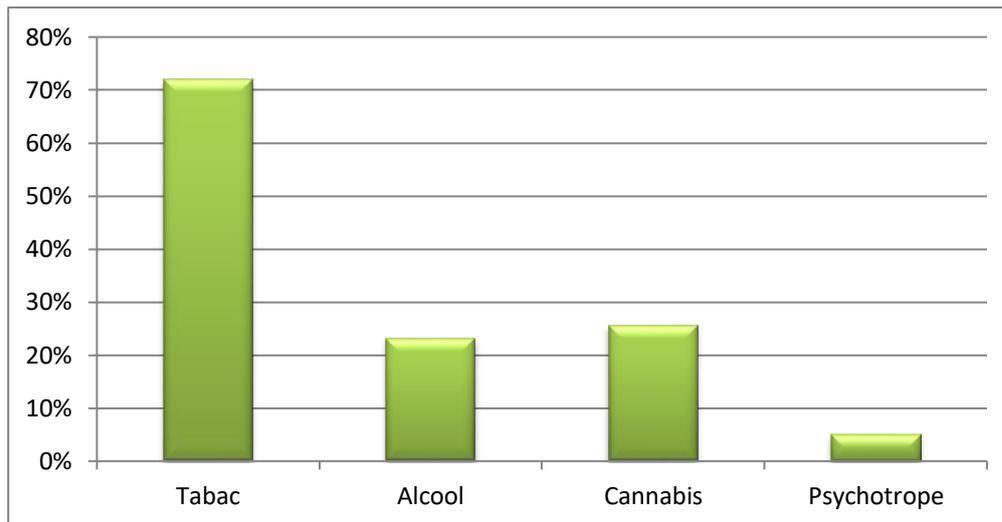


Figure 20 : Répartition des patients selon la nature des substances toxiques consommées

II.1.1. 11. Antécédents psychiatriques familiaux :

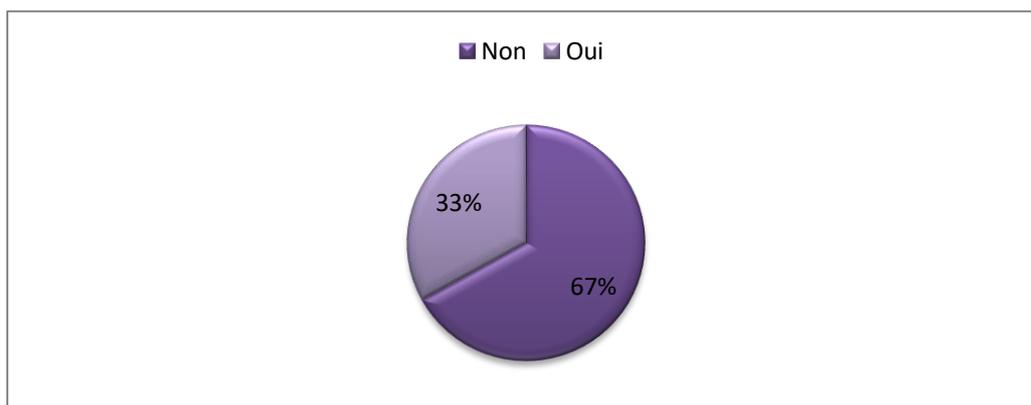


Figure 21 : Distribution de la population selon les antécédents psychiatriques Familiaux

Des antécédents psychiatriques familiaux avaient été retrouvés chez 40 des patients soit 33% de notre population.

II.1.2. Répartition des cas selon les données cliniques :

II.1.2.1. Types de schizophrénie :

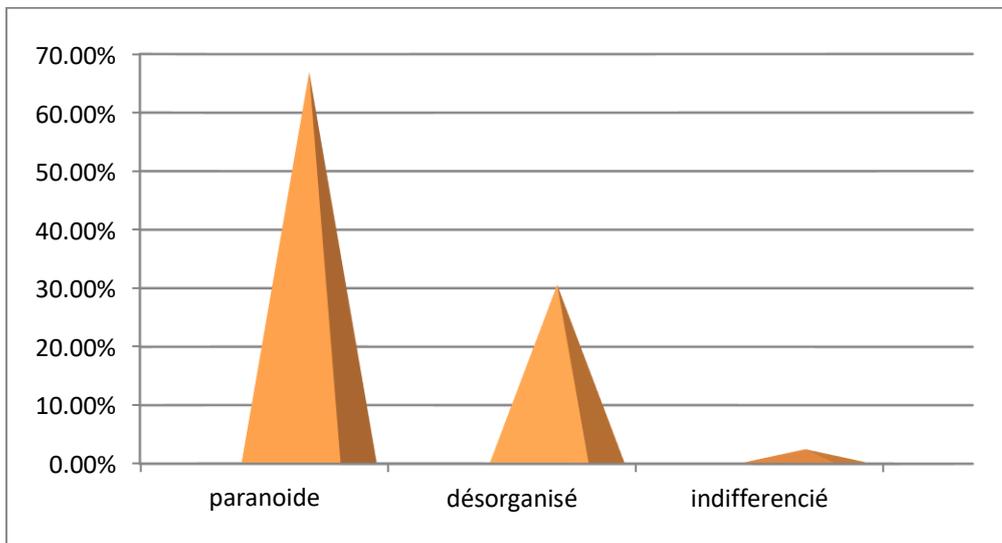


Figure 22 : Répartition des patients en fonction du type de schizophrénie selon le DSM-IVTR

La schizophrénie paranoïde représentait la forme clinique la plus fréquemment rencontrée 81cas soit 67% de la population, suivie par la forme désorganisé 37 cas (30,50% de la population).

II.1.2.2. Age de début :

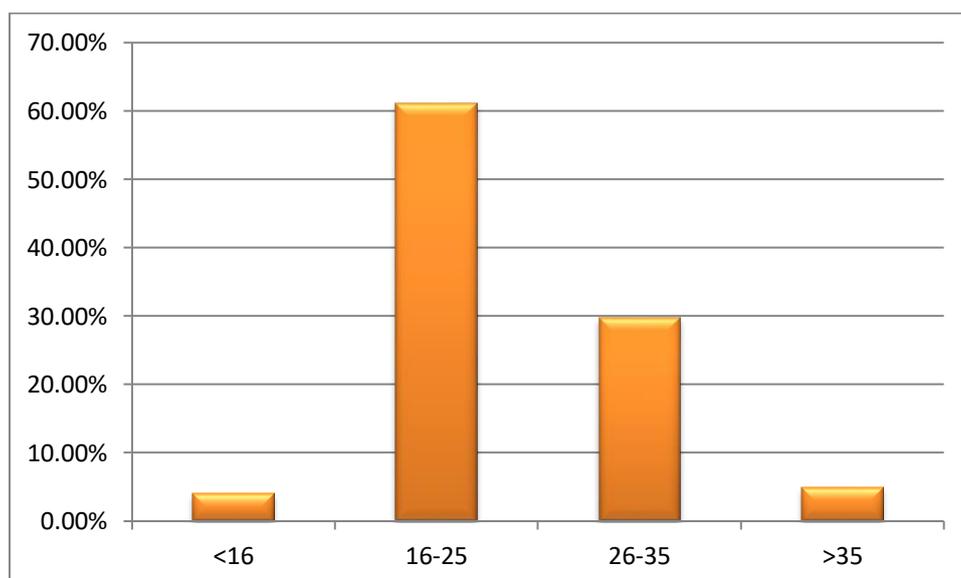


Figure 23 : Distribution des patients selon l'âge de début du trouble

L'âge moyen de début de la maladie dans notre étude était de $23,89 \pm 5,66$ ans avec des extrêmes allant de 13 à 39ans.

II.1.2. 3.Mode de début :

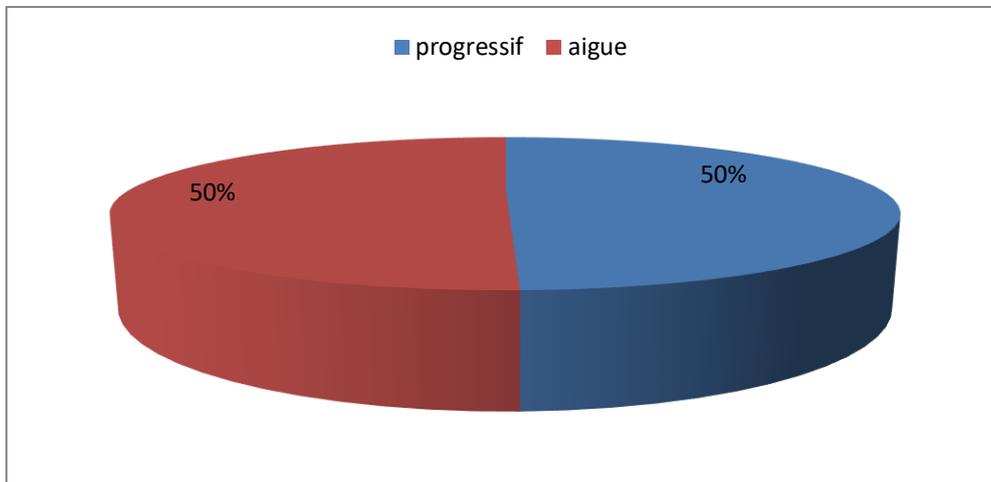


Figure 24: Distribution des patients selon le mode de début du trouble

Un début progressif de la maladie est retrouvé chez 50% de la population

II.1.2. 4.Nombre d'hospitalisés :

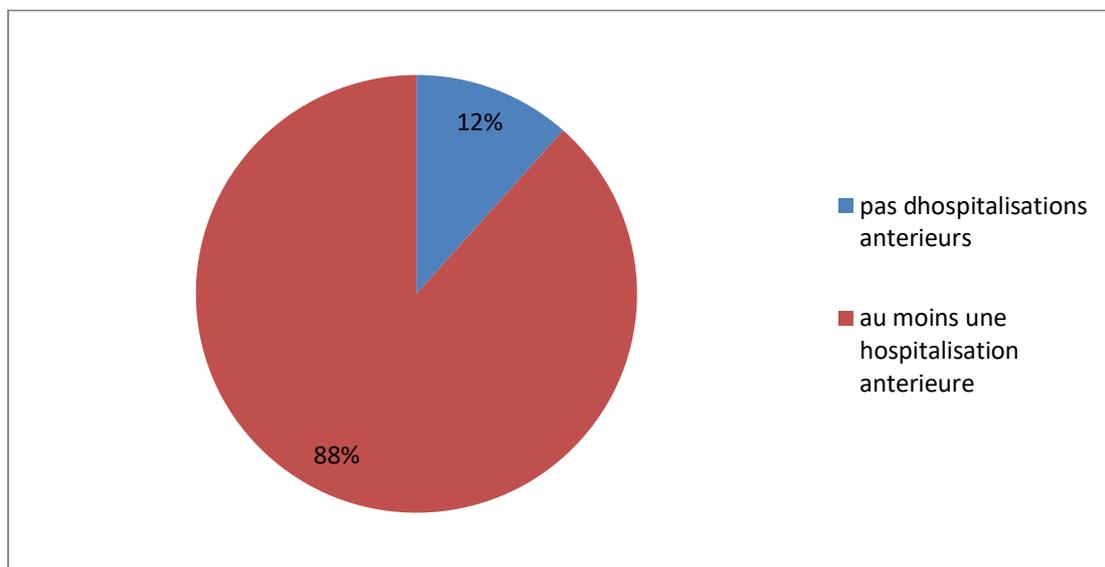


Figure 25 : Distribution des patients selon le nombre d'hospitalisations

Au moins une hospitalisation antérieure a été retrouvée chez 88% (107 cas) de nos patients contre 12% (15 cas) qui n'ont subi aucune hospitalisation antérieure.

II.1.3. Répartition des cas selon le traitement :

II.1.3.1. Médicaments utilisés :

a. neuroleptiques :

a.1. nombre :

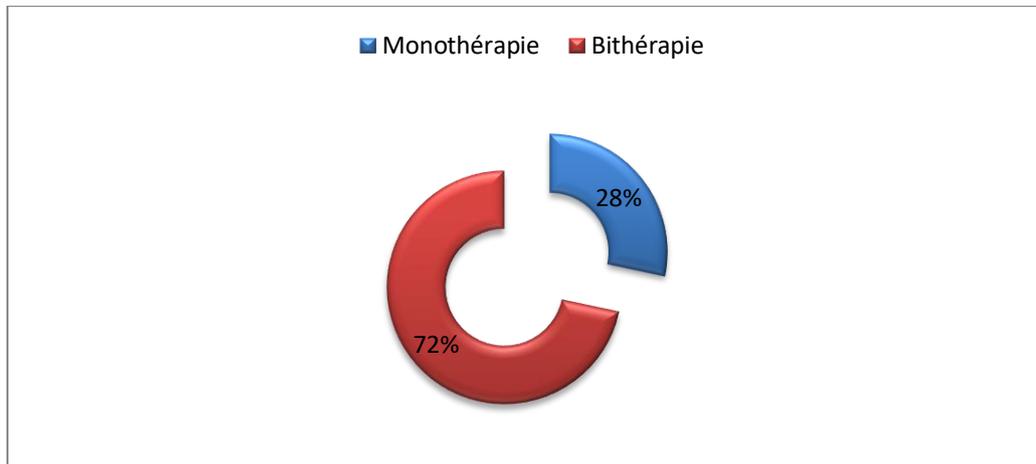


Figure 26: Répartition de la population selon le nombre de neuroleptique pris par jour

La bithérapie a été prescrite chez 87 patients soit 72% de notre population

a.2. Type de neuroleptique :

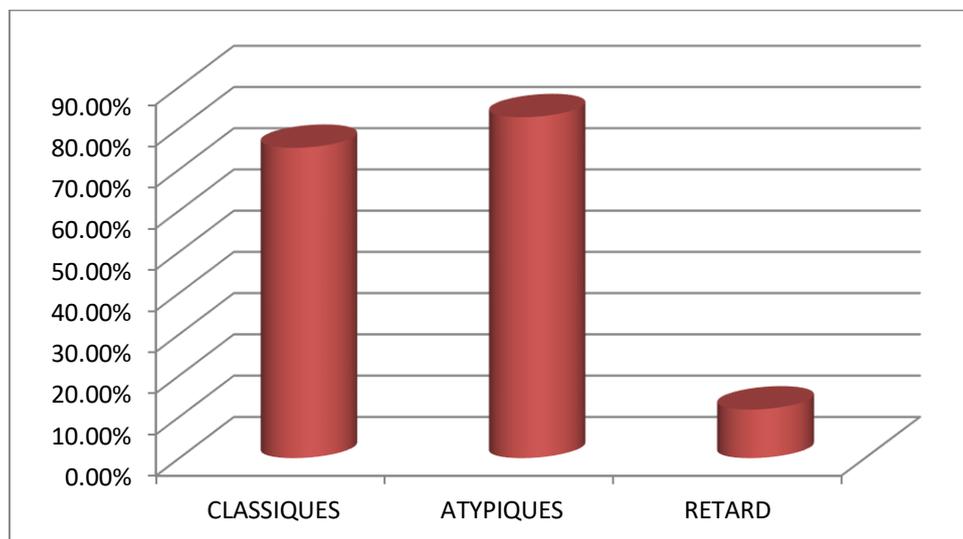


Figure 27: Répartition de la population selon le Type de neuroleptique pris

Résultats et analyse

Les antipsychotiques atypiques ont été prescrits chez 101 patients soit 83% de notre population, les antipsychotiques classiques ont été prescrits chez 92 patients 75% de la population .

II.1.3. 2. Nombre de prise par jour :

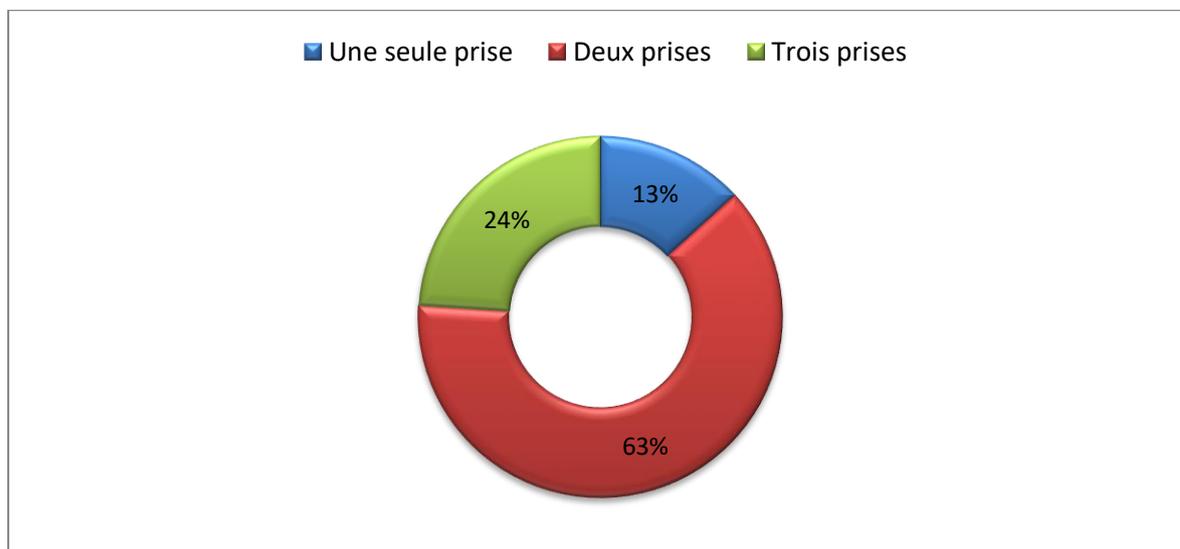


Figure 28: Répartition de la population selon le nombre de prise quotidienne

Dans notre échantillon ,76patients prenaient deux prises par jour soit 63% de notre population, 24% (28 cas) qui prenaient trois prises et 13% (15 cas) qui prenaient une seule prise.

II.1.3. 3. Médicaments associés :

Tableau XI: Répartition de la population selon le type des médicaments associés

Médicaments associés	Effectif	Pourcentage
Anxiolytiques	25	20,66%
Thymorégulateurs	23	19%
Antidépresseurs	15	12,39%
Antiparkinsoniens	16	13,22%

Les anxiolytiques ont été prescrits chez 25 patients soit 20,66% de notre population, les thymorégulateurs ont été prescrits chez 23 patients (19%),les antidépresseurs chez 15 patients (12,39%) et les antiparkinsoniens chez 16 patients (13,22%) .

II.1.3. 4. Répartition des cas selon les effets secondaires du traitement :

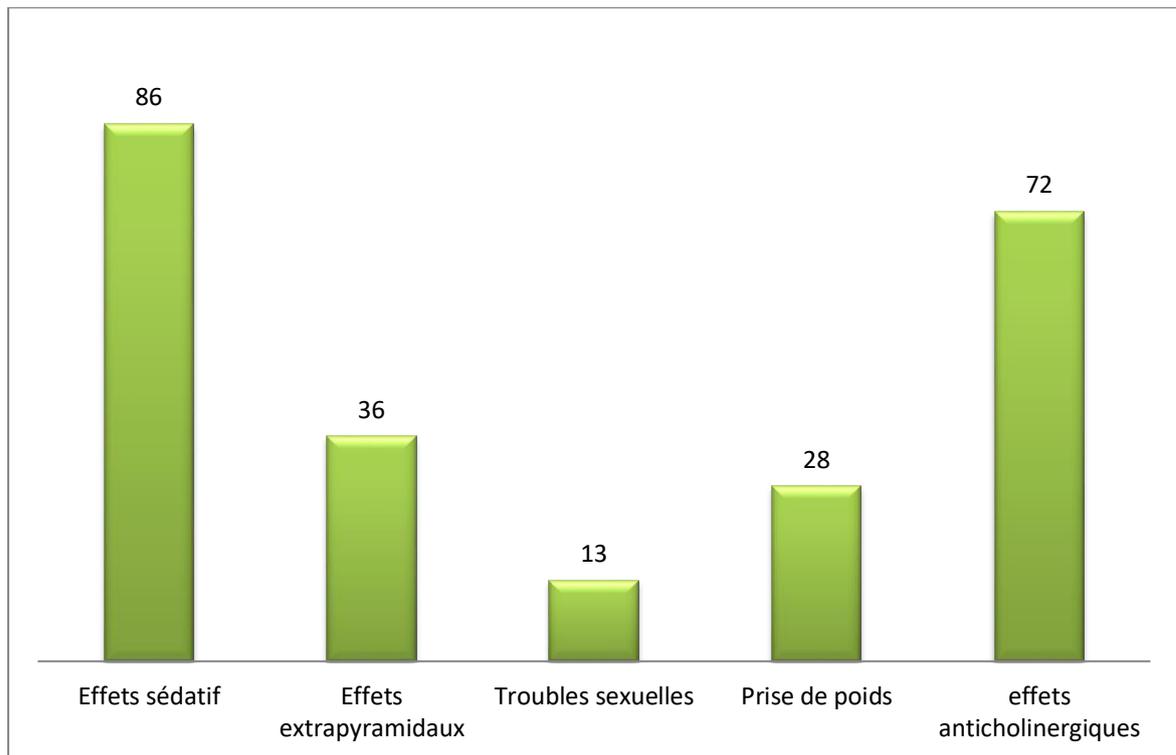


Figure 30 : Répartition des cas selon les effets indésirables du traitement

Les effets secondaires liés aux traitements rencontrés dans notre étude :

- Effets sédatifs dans 71% des cas soit 86 patients
- Effets extrapyramidaux dans 30% des cas soit 36 patients
- Troubles sexuelles dans 10,74% des cas soit 13 patients
- Prise de poids dans 23,14% des cas soit 28 patients
- Effets anti cholinergiques dans 59,50% des cas soit 72 patients

II.1.4. Évaluation de l'observance chez la population :

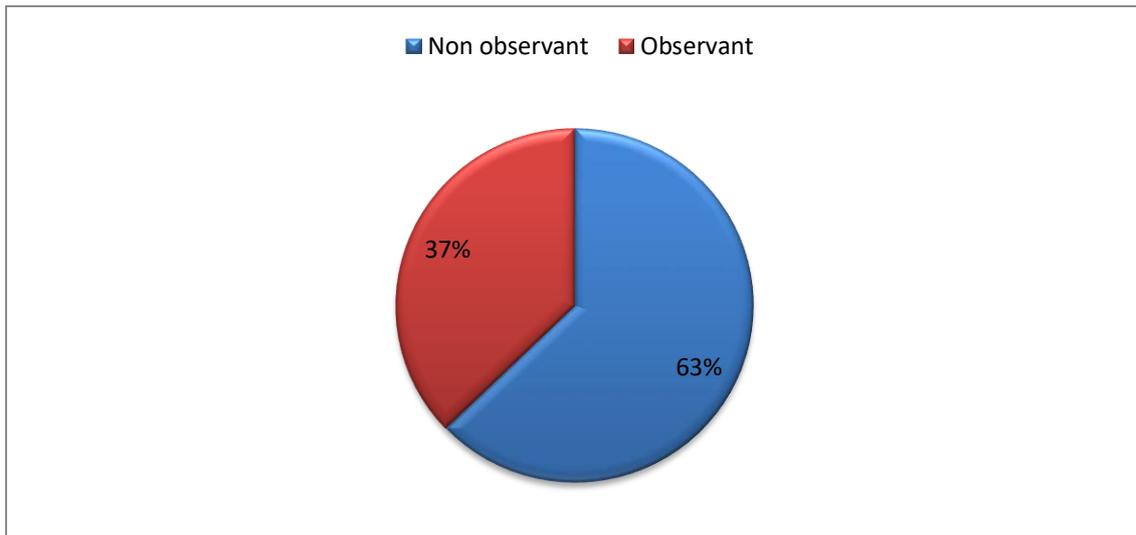


Figure 31 : Répartition de la population selon l'observance thérapeutique

Notre échantillon se répartit avec une prédominance nette des non observants 76 patients soit 63% de notre population contre 45 patients observants soit 37% de la population.

II.1.5. La régularité du suivi :

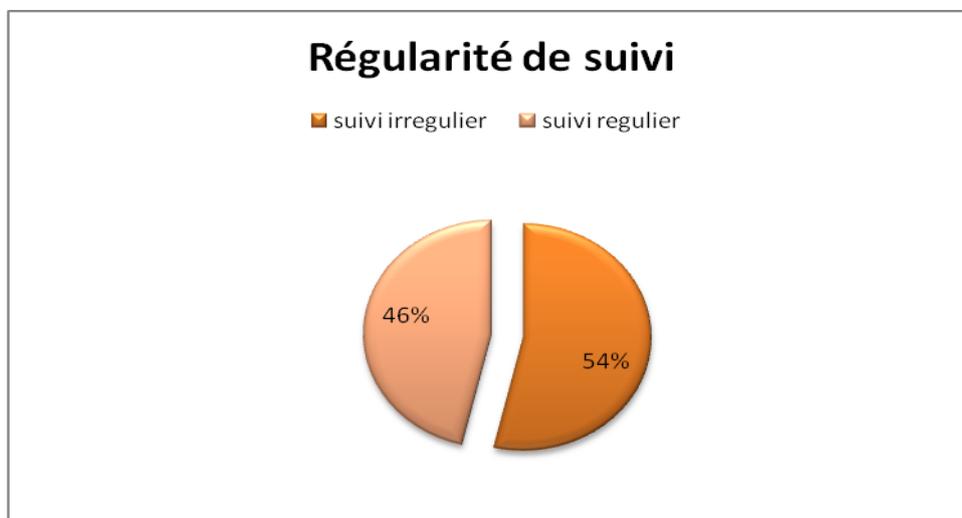


Figure 32 : Répartition de la population selon la Régularité du suivi

La régularité du suivi a été évaluée sur le critère de l'absence de retard de plus d'une semaine aux rendez-vous, durant les trois mois précédant l'entretien. Dans notre échantillon, 54 % (N=65) des patients ne se présentait pas régulièrement à leurs rendez-vous.

II.1.6. Causes d'abandon du traitement pharmacologique:

Tableau XII: causes d'abandon du traitement chez les patients non observant

Causes	Effectifs	Pourcentages
à cause de l'effet secondaire du traitement	57	75%
vous n'avez pas senti les effets bénéfiques des médicaments.	47	61,8%
vous considérez la prise à long terme du traitement très fatigante et très pénible	44	57,8%
Vous ne considérez pas malade	36	47,36%
Vous êtes dérangés par l'idée de prendre des médicaments prescrits par un psychiatre.	26	34,2%
vous consommez une substance toxique qui vous aide mieux que les médicaments (cannabis, alcool, ...).	21	27,63%
vous craignez de devenir dépendant des médicaments	11	14,47%
A cause des Problèmes socioculturelles (convictions, ROKIA....)	11	14,47%
vous trouvez que les médicaments sont trop chers	10	13,15%
vous ne trouvez personne pour vous aider à prendre votre traitement	9	11,8%
C'est une forme galénique inadaptée	8	10,5%
j'ai trop de médicaments (problème de poly médication)	2	2,63%

II.2. Analyse bivariée :

II.2. 1. Relation entre l'observance thérapeutique et le profil sociodémographique :

1) Relation entre l'observance thérapeutique et le sexe :

Tableau XIII: Rapport entre l'observance thérapeutique et le sexe

Sexe	Non observant n(%)	Observant n(%)	OR (IC95%)	<i>P</i>
Femme	8(10,52%)	3(6,66%)	1	0,47
Homme	68(89,48%)	42(93,33%)	1,65(0,41-6,55)	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, *p* : seuil de signification

Le sexe féminin représente respectivement, 6,66 % et 10,52 %, chez les patients observant et non observant. Le sexe masculin représente 93,33% et 89,48%. La comparaison de la distribution du sexe entre les patients observants et les non observants ne montre aucune différence statistiquement significative $p = 0,47$

2) Répartition des cas selon l'âge et l'observance thérapeutique

Tableau XIV: Répartition des cas selon l'âge et l'observance thérapeutique

Age	Non observant n(%)	Observant n(%)	OR (IC95%)	<i>P</i>
18-27	10(13,15%)	2(4,44%)	3,25(0,680-15,95)	0,069
28-37	27(35,52%)	12(26,66%)	1,51(0,674-3,40)	
38-47	22(28,94%)	20(44,44%)	0,59(0,267-1,280)	
plus 48	16(21,05%)	12(26,66%)	0,792(0,338-1,859)	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, *p* : seuil de signification

La comparaison de la distribution de l'âge entre les patients observants et les non observants ne montre aucune différence statistiquement significative $p = 0,069$.

3) Répartition des cas selon le niveau d’instruction et l’observance thérapeutique :

Tableau XV: Rapport entre l’observance du traitement et le niveau d’instruction

	Non observant n(%)	Observant n(%)	OR(IC95%)	P
Non scolarisé	9(11,84%)	1(2,22%)	5,91(0,72- 48,29)	0,29
Primaire	26(34,21%)	18(40%)	0,78(0,364 – 1,671)	
Moyen	24(31,57%)	16(35,55%)	0,837(0,384 – 1,823)	
Secondaire	14(18,42%)	5(11,11%)	1,806(0,60-1,125)	
Universitaire	3(3,94%)	5(11,11%)	0,329(0,075 – 1,448)	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, p seuil de signification

La comparaison de la distribution de niveau d’instruction entre les patients observants et les non observants ne montre aucune différence statistiquement significative $p = 0,29$

4) Répartition des cas selon Le statut matrimonial et l’observance thérapeutique

Tableau XVI: Rapport entre l’Observance du traitement et le statut matrimonial

	Non Observant n(%)	Observant n(%)	OR (IC95%)	P
Célibataire	54(71,05%)	30(66,66%)	1,227(0,555-2,714)	0,44
Marié	16(21,05%)	10(22,22%)	0,933(0,382- 2,280)	
Divorcé	6(7,89%)	4(8,88%)	1,20(0,285- 5,503)	
Veuf	0	1(2,22%)	—	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, p seuil de signification

Résultats et analyse

La comparaison de la distribution de statut matrimonial entre les patients observants et les non observants ne montre aucune différence statistiquement significative $p = 0,44$.

5) Répartition des cas selon la zone de vie et l'observance thérapeutique

Tableau XVII : Rapport entre l'observance et la zone de vie

	Non observant n(%)	Observant n(%)	OR (IC _{95%})	<i>P</i>
Rural	34(44,73%)	12(26,66%)	2,22(1,00-4,95)	0,048
Urbain	42(55,26%)	33(73,33%)	1	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC_{95%} : intervalle de confiance, *p* seuil de signification

Nous avons trouvé que 33 patients observants du traitement, vivaient au milieu urbain soit 73,33%. Ce résultat était statistiquement significatif car : $P = 0,048$

6) Répartition des cas selon le mode de vie et l'observance thérapeutique

Tableau XVIII: Rapport entre l'observance et le milieu de vie

	Non Observant n(%)	observant n(%)	OR(IC _{95%})	<i>P</i>
Seul	11(14,47%)	2(4,44%)	3,63(0,76 –17,23)	0,02
Famille	65(85,53%)	43(95,56%)	1	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC_{95%} : intervalle de confiance, *p* seuil de signification

Figure 38 : Rapport entre l'observance et le milieu de vie

Nous avons trouvé que la majorité des patients observants du traitement vivaient avec leurs familles soit 95.56%. Ce résultat était statistiquement significatif car :

$p= 0,02$

7) Répartition des cas selon la couverture sociale et l'observance thérapeutique :

Tableau XIX: Répartition des cas selon la couverture sociale et l'observance thérapeutique

	Non observant n(%)	Observant n(%)	OR(IC95%)	P
Non Assuré	13(17,11%)	4(8,89%)	2,11(0,64 -6,93)	0,21
Assuré	63(82,89%)	41(91,11%)	1	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, *p* seuil de signification

La comparaison de la distribution de la couverture sociale entre les observants et les non observants ne retrouve aucune différence statistiquement significative $p = 0,21$

8) Relation entre l'observance et les habitudes toxiques des patients :

Tableau XX: Rapport entre l'Observance du traitement et la consommation de substances toxiques

	Non observant n(%)	Observant n(%)	OR (IC95%)	P
Consommateur	57(75%)	30(68,88%)	1,40 (0,56 – 2,84)	0,57
Non consommateur	19(26%)	14(31,12%)	1	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, *p* seuil de signification

Parmi les 87 patients de notre échantillon qui consommaient des substances toxiques (tabac, cannabis, alcool, ...), 75% (n=57) avaient une mauvaise observance du traitement. Ce résultat était statistiquement non significatif $P= 0,57$.

9) Rapport entre l'Observance du traitement et la nature des substances toxiques consommées

Tableau XXI: Rapport entre l'Observance du traitement et la nature des substances toxiques consommées

		Non observant n(%)	Observant n(%)	OR (IC95%)	<i>P</i>
Tabac	Présence	56(73,68%)	31(68,89%)	1,26(0,56 – 2,84)	0,57
	Absence	20(26,32%)	14(31,11%)	1	
Alcool	Présence	24(31,58%)	4(8,89%)	4,73(1,52-14,71)	0,004
	Absence	52(68,42%)	41(91,11%)	1	
Cannabis	Présence	26(34,22%)	5(11,12%)	4,16(1,46-11,81)	0,003
	Absence	50(65,78%)	40(88,88%)	1	
Psychotropes	Présence	5(7,90%)	1(2,22%)	0,60(0,52-0,70)	0,05
	Absence	70(92,10%)	44(97,77%)	1	

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, *p* : seuil de signification

II.2. 2.Relation entre l'observance et les caractéristiques cliniques de la maladie :

1) Rapport entre l'Observance thérapeutique et le nombre d'hospitalisés :

Tableau XXII: Rapport entre l'Observance thérapeutique et le nombre d'hospitalisés

	Non observant n (%)	Observant n(%)	OR(IC95%)	<i>P</i>
Pas d'hospitalisation	4(5,26%)	10(24,44%)	1	0,002
Au moins une hospitalisation	72(94,73%)	34(75,55%)	5,82(1,72-19,62)	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, *p* seuil de signification

Dans notre échantillon, 72 patients non observants ont subi au moins une hospitalisation soit 94% des patients non observant, ce résultat est significatif $P = 0,002$.

II.2. 3. Relation entre l'observance et la prise en charge thérapeutique :

1) Relation entre l'observance et le nombre de neuroleptique :

Tableau XXIII: Rapport entre l'observance et le nombre de neuroleptique

	Non observant n(%)	Observant n(%)	OR(IC95%)	P
Bithérapie	61(80,26%)	25(55,55%)	2,92(1,28-6,62)	0,008
Monothérapie	15(19,73%)	20 (44,44%)	1	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, p : seuil de signification

Dans notre échantillon , 61 patients non observants du traitement était sous bithérapie soit 80% . Ce résultat est significatif $p = 0.008$.

2) Relation entre l'observance et le type de neuroleptique :

Tableau XXIV: Rapport entre l'observance et le type de neuroleptique

	Non Observant n(%)	Observant n(%)	OR(IC95%)	P
Classique	66(86,84%)	25(55,55%)	4,82(1,98 -11,74)	0,000
Atypique	63(82,89%)	37(82,22%)	0,89(0,32-2,43)	0,82
Retard	6(7,89%)	5(11,11%)	0,68(0,19-2,39)	0,55

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, p seuil de signification

Dans notre échantillon, 66 patients non observants étaient sous neuroleptique classique soit 86% contre 25 patients observant soit 55,55%. Ce résultat est significatif

$P = 0.000$.

3) Relation entre l'observance et le nombre de prise par jour :

Tableau XXV: Rapport entre l'observance et le nombre de prise quotidienne

	Non observant n(%)	Observant n(%)	OR((IC95%))	P
1 prise	8(10,52 %)	8(17,77%)	1	0,028
Deux prises	46(60,52%)	30(66,66%)	0,73(0,33-1,60)	
Trois prises	22 (28,94%)	7(15,55%)	2,64(0,98-7,14)	
Total	76	45		

OR :Odds ratio, IC95% : intervalle de confiance, p seuil de signification

Parmi les 45 patients observants du traitement, 31cas soit 68,88% avaient une seule prise par jour, Ce résultat était statistiquement significatif **p= 0,028**.

II.2.4. Répartition des cas selon la présence des effets indésirables et l'observance thérapeutique

Tableau XXVI: Répartition selon la présence des effets indésirables et l'observance thérapeutique

		Non observant n(%)	Observant n(%)	OR(IC _{95%})	P
Effets sédatifs	Présence	65 (85,52%)	21(46,66%)	6,09(2,60-14,26)	0,000
	Absence	12(14,48%)	24(53,34%)	1	
Effets extrapyramidaux	présence	29(38,15%)	7(15,55%)	3,35(1,32 – 8,48)	0 ,008
	Absence	47(61,85%)	38(84,45%)	1	
Troubles sexuelles	Présence	9(11,84%)	4 (8,88%)	1,37(0,39-4,75)	0,61
	Absence	67(88,16%)	41(91,12%)	1	
Prise de poids	Présence	20(26,31%)	8(17,77%)	1,76(0,70-4,40)	0,22
	Absence	56 (73,69%)	37(82,23%)	1	
Effets anticholinergique	Présence	52(68,42%)	20(44,44%)	3,06(1,42-6,57)	0,003
	Absence	24(31,58%)	25(55,56%)	1	

OR :Odds ratio, IC_{95%} : intervalle de confiance, *p* seuil de signification

La comparaison de la distribution des effets secondaires entre les patients observants et les non observants montre une différence statistiquement significative, en ce qui concerne les effets sédatifs $p=0,000$, les effets extrapyramidaux $p=0,008$ et les effets anti cholinergiques $p= 0 ,003$.

II.3. Analyse multi variée

Régression logistique :

Pour étudier les facteurs indépendamment associés au non observance, nous avons utilisé le modèle de régression logistique dans lequel nous avons introduit les variables suivantes:

- L'âge
- Le milieu de vie
- L'habitat (Zone de vie)
- Le nombre d'hospitalisation
- Les troubles addictifs : alcool, cannabis, psychotrope
- Le type de neuroleptique : classique
- Les effets indésirables des neuroleptiques : les effets sédatifs, les effets extrapyramidaux, les effets anti cholinergiques.

Tableau XXVII: Variables sélectionnées par la régression logistique conditionnelle pas-à-pas, étude de l'observance thérapeutique chez les schizophrènes, CHU Tlemcen.

	Modalités	P	OR ajusté	IC (95%)
Habitat	Rural	0,015	0,27	0,10 – 0,77
	Urbain		1	
Alcool	Présence	0,009	6,67	1,61 – 27,63
	Absence		1	
Type de neuroleptique : classiques	Présence	0,001	5,60	1, 94 – 16,12
	Absence		1	
EI : Effet sédatif	Présence	0,000	11,14	3,74 – 33,19
	Absence		1	

OR :Odds Ratio ajusté* et intervalle de confiance associés IC95% ; p : seuil de signification

À partir des résultats de l'analyse multi variée , nous pouvons constater que la zone rural , la consommation d'alcool , la présence de l'effet sédatif et l'administration de neuroleptique classique sont des facteurs favorisant de la mauvaise observance.

III. Discussion :

✓ Limite d'étude :

L'évaluation de l'observance thérapeutique par un auto-questionnaire reste une méthode subjective, déclarative, ayant tendance à surévaluer l'observance médicamenteuse.

Les limites de ce travail résident dans la prédominance du sexe masculin et l'absence des examens complémentaires, notamment biologiques, pouvant confirmer l'observance ou non du traitement.

Le temps de notre étude est court, vu que notre mémoire est fait sur une durée limitée pour notre fin de cursus, ce travail devrait être fait sur une durée plus longue.

✓ Discussion des résultats :

• Etude de l'observance thérapeutique :

Dans notre population, 63% des patients avaient une mauvaise observance et 37% une bonne observance.

D'après Selo, Rijiken et al. qui ont publié récemment une revue de la littérature, le taux de non-observance chez les patients atteints de schizophrénie est estimé entre 20 et 89%.⁽⁹⁹⁾

Le taux d'observance dans notre étude se rapproche des résultats de cette revue.

L'un des résultats les plus marquants de l'étude Catie était que 74% des 1493 patients avaient cessé leur médicament antipsychotique avant la fin de l'étude (18mois) et environ 30% ont interrompu le traitement de leur propre volonté.⁽⁶⁷⁾

Corrigan et al.⁽¹⁰⁰⁾ fournissent les chiffres suivants pour des schizophrènes traités par les 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.

Cramer et Rosenheck⁽⁹²⁾ ont effectué également une analyse de 24 études réalisées entre 1958 et 1994 pour évaluer le taux d'observance chez des patients traités par des antipsychotiques. Les chiffres concernant la non-adhésion varient de 24 à 90% (pourcentage moyen de 58%). La majorité des patients des études de la revue de Cramer & Rosenheck ont pour diagnostic la schizophrénie.

Discussion

Dans un travail de thèse au Maroc, Raouah Mohamed utilisait le questionnaire de Mars, chez 153 patients atteints de Schizophrénie et retrouvait : 21% de patients avec une bonne observance, et 79 % de patients avec une mauvaise observance. La population de cette étude était composée de 76% des hommes et la moyenne d'âge était à $31,08 \pm 8,47$ ans. ⁽⁴⁴⁾

En 2017 une étude est réalisée en Inde incluant 110 patients atteints de la schizophrénie, la qualité de l'observance était optimale chez 53% patients, et mauvaise chez 47% patients. ⁽¹⁰¹⁾

La différence de ces pourcentages est peut être due aux caractéristiques de la population étudiée, la taille de l'échantillon et les méthodes de mesure de l'observance thérapeutique.

- **Etude des facteurs prédictifs de la mauvaise observance :**

- 1- Les caractéristiques du patient :**

- **Le sexe :**

Dans notre étude, le sexe des patients n'avait pas d'influence sur la qualité de l'observance médicamenteuse ($p > 0,05$), ces résultats sont similaires avec les études réalisées par Muma et al. (1995) ; Singh et al. (1996) et celle du Dia zetel(india), notre explication s'appuie sur le nombre faible de femmes incluses dans notre échantillon qui est constitué majoritairement d'hommes.

En revanche, dans l'étude rétrospective de Sajatovic et al ⁽¹⁰²⁾ menée en 2011 auprès de 140 patients, les femmes avaient une meilleure observance que les hommes .

Une autre étude marocaine a propos de 164 patients a montrée qu'il ya une corrélation entre le sexe masculin et la mauvaise observance (OR =2,5 et P=0,0013). ⁽⁴⁴⁾

- **L'âge :**

Notre étude n'a pas trouvée une corrélation significative entre l'âge et la mauvaise observance ($p > 0,05$), Ce résultat rejoint celui de Rosa et al ; Banayan et al ⁽¹⁰³⁾ qui ont montré qu'il n'y avait pas de lien entre l'observance et l'âge, le sexe, le statut marital et le niveau socio-économique.

Par contre, plusieurs études ont montrées que les personnes de jeune âge sont des mauvais observants. ⁽⁹¹⁾

Discussion

En 2017 Sridhar *et al* ⁽¹⁰¹⁾ avait trouvé que les patients non observants étaient plus jeunes que les patients observants (32.36 ± 7.59 vs 37.69 ± 11.59 $P=0.01$).

En revanche, certaines études ont montré que les patients mal observants sont plus âgés que les bon observants 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 (poly médication), en rapport avec leurs problèmes médicaux multiples ⁽¹⁰⁴⁾.

Selon une étude marocaine en 2016⁽⁴⁴⁾, les patients mal observants étaient plus âgés que les bon observants, l'auteur pense que plus la durée de la maladie est longue, plus le malade se fatigue, se décourage et commence à abandonner le traitement.

Néanmoins, si l'influence de l'âge existe, elle est très probablement marginale. ⁽⁴⁾

➤ **Le niveau scolaire :**

Comparativement à l'étude tunisienne réalisée par K. Hichem et al en 2016 ⁽¹⁰⁵⁾ aucun lien significatif n'a été observé entre le niveau scolaire et la mauvaise observance dans notre étude $P > 0,05$.

De nombreuses études ont démontré que le faible niveau d'étude soit un facteur de la mauvaise observance.

En 2015 Lenin RK et al ⁽¹⁰⁶⁾ avait trouvé que les patients non scolarisés sont moins observants ; De même en 2006 Valenstein et al ⁽⁴⁶⁾ ont constaté que l'analphabétisme rend difficile la compréhension des informations délivrées sur la nature de la maladie et des stratégies thérapeutiques et diminue par conséquent l'observance thérapeutique.

➤ **Le statut marital :**

Notre étude n'a pas montrée une corrélation entre le statut marital et la mauvaise observance ; ces résultats sont similaires avec une étude marocaine réalisée par à propos de 153 patients atteints de schizophrénie. ⁽⁴⁴⁾

Dans une étude réalisée par M. Routt et al ⁽²⁰⁾ en 1985 avaient trouvé que les célibataires sont moins observants que les mariés. ($n=19$, 63%) .

Discussion

Par contre Lenin RK et al (106) ont trouvé que les patients mariés sont moins observants que les célibataires.

➤ **La couverture sociale :**

Notre étude n'a pas montrée un lien significatif entre la couverture social et la mauvaise observance, contrairement aux nombreuses études qui ont confirmé l'influence de l'assurance médical sur le taux d'observance médicamenteuse dans les maladies chroniques en général. ⁽¹⁰⁷⁾

2- Facteurs environnementaux :

➤ **Milieu de vie :**

Le fait de vivre seul apparaît un facteur augmentant le risque de mauvaise observance dans notre étude avec un $P=0,02$; ces résultats sont similaires à l'étude marocaine réalisée par M. RAOUAH MOHAMED. ⁽⁴⁴⁾

D'après l'enquête ADHES, 71% des médecins belges pensent que leurs malades ont besoin de la famille, 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. ⁽⁴⁾

Notre étude a montrée également une corrélation entre le fait de vivre dans une zone rural et la mauvaise observance, $P =0,048$ cela pourrait être dû au manque de conditions de vie convenables dans la zone rural ; ces résultats sont similaires avec une étude réalisée par H.Tiéno et al ⁽¹⁰⁸⁾ à propos de 216 patients en 2010.

3- ATCD Personnels d'usage de substances

L'alcoolisme et l'utilisation même isolée de cannabis sont des facteurs prédictifs très significatifs de non adhésion souvent retrouvés dans la littérature ⁽¹⁹⁾, ceci était similaire à ce qu'on a trouvé dans notre étude ($p < 0,05$)

Olfson et al ⁽⁶⁸⁾ 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.

Discussion

Owen et al ⁽¹⁰⁹⁾ 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 supérieure. Les personnes toxicomanes et qui ne respectaient ni leur schéma de médication, ni le traitement ambulatoire, présentaient de loin le plus de symptômes.

4- Facteurs liés au traitement :

➤ Type de neuroleptique

Notre étude a montrée qu' il ya une corrélation entre l'utilisation des neuroleptiques classiques et la mauvaise observance (**P=0,000**) ce qui rejoint l'étude réalisé par Droulout t. et al en 2003 qui ont trouvé que , Prés de 50% des patients schizophrènes traités par des neuroleptiques classiques sont non observants un an après la sortie de l'hôpital et 75% après deux ans .⁽⁵⁶⁾

➤ Complexité de la prescription :

1- Nombre de neuroleptiques :

Notre étude a montrée une corrélation entre le nombre de neuroleptique prescrit et la mauvaise observance, La bithérapie neuroleptique était significativement plus fréquente dans le groupe non-observants ($p= 0,008$) en ce sens que plus le nombre de médicament prescrit était élevé, plus grand était le risque de non observance.

Corruble et Hardy ont montré aussi que l'observance était négativement corrélée au nombre de médicaments prescrits ainsi qu'à la durée du traitement et l'ancienneté de la rémission ⁽¹⁹⁾

En revanche, Wenger et al et Duran et al, n'ont pas trouvé de relation entre la complexité du traitement et l'observance thérapeutique ⁽¹¹¹⁾

2- Nombre de prise :

Comparativement à l'étude tunisienne de Hichem .K et Saoussen .B ⁽¹⁰⁵⁾ on a trouvé un lien significatif entre le nombre de prises par jour et la mauvaise observance dans notre étude ($p< 0,05$) .

Dans une étude publiée par Kardas et al, le taux d'observance était de 93,5% en cas de prise unique par jour et de 87,2% en cas de deux prises quotidiennes. Le nombre d'oubli des prises en cas de deux prises était également le double de celui d'une seule prise. ⁽¹¹⁴⁾

Discussion

➤ Les effets indésirables

Dans notre étude on a trouvé qu'il ya une relation étroite entre l'apparition des effets secondaires et la mauvaise observance, Le principal effet secondaire engendré par les neuroleptiques est l'effet sédatifs avec un taux de signification $P = 0,000$ suivi par les troubles neurovégétatifs $p = 0,003$ et les effets extrapyramidaux $P = 0,008$ ces résultats sont similaires à l'étude marocaine réalisée par M. Raouah Mohamed. ⁽⁴⁴⁾

Une autre étude réalisée en 2001 a concerné 150 patients schizophrène a trouvée que la survenue de symptômes extrapyramidaux, particulièrement l'akathisie, est corrélée de façon très étroite à la non-adhésion et pourrait expliquer la plupart des oppositions aux traitements neuroleptiques ; la sédation, les troubles sexuels et la prise de poids sont aussi à l'origine d'une mauvaise observance. ⁽²¹⁾

Par contre, Dans l'étude de Adams & Scott, la perception des effets bénéfiques du traitement a une influence plus importante sur l'adhésion que les effets secondaires. ⁽¹¹²⁾

• l'observance thérapeutique et l'hospitalisation :

Notre étude a trouvée que les patients non observants ont subi au moins une hospitalisation ; cette relation est statistiquement significative $p = 0,002$, ces résultats sont proche de ceux des études de *Valenstein M et al.* qui ont trouvé chez 64.000 sujets ambulatoires sur un an entre 1998 et 1999 avec un diagnostic de schizophrénie et un traitement antipsychotique (Mesure de l'adhérence par le MPR) que la mauvaise adhésion thérapeutique ($MPR < 0.8$) multiplie le risque d'hospitalisation par 2.4. ⁽¹¹⁰⁾

À l'issue de ce travail, certaines recommandations peuvent être faites :

- L'utilisation de posologies minimales efficaces.
- La simplification des prises, la monothérapie antipsychotique.
- Le recours adapté aux traitements correcteurs pour réduire les effets secondaires
- Les antipsychotiques à libération prolongée peuvent aussi faciliter l'observance.
- Informer les familles des patients sur la maladie pour une meilleure participation dans la prise en charge de leurs tiers.
- La prise en charge des addictions associées.

Conclusion

Conclusion

Conclusion :

La mauvaise observance thérapeutique chez les patients atteints de schizophrénie est un problème majeur de santé publique. Ce phénomène concerne en moyenne un patient sur deux, et c'est également une cause identifiée du risque de rechute, En dépit de l'importance du phénomène, peu d'études sont conduites. Une explication peut être que les méthodes d'évaluations de l'observance sont multiples et non consensuelles.

Les résultats de notre étude étaient parfaitement concordants à la littérature en ce qui concerne la forte influence des conditions de vie ; des conduites addictives, des effets secondaires du traitement tel que l'effet sédatif, et la complexité du traitement sur la mauvaise observance.

Une prise de conscience est nécessaire, car des mesures existent pour améliorer l'observance, l'alliance thérapeutique est l'élément fondamental. Une bonne information adaptée sur la maladie et son traitement est indispensable. La disponibilité de médicaments mieux tolérés représente un progrès considérable C'est là que le pharmacien doit prendre toute sa place, en détectant les freins éventuels à l'observance et en aidant le patient à trouver des solutions pour optimiser son adhésion médicamenteuse, en collaboration avec les autres professionnels.

Bibliographie

Références bibliographiques

1. WHO , Schizophrénie , principaux faits Available from:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/fr/>.
2. Gourevitch R. Comment améliorer l'observance chez le patient souffrant de schizophrénie?
L'Encéphale. 2006 ;32 : 929-30, cahier 4.
3. Tengomo gf. les determinants de la non observance a la therapie antiretrovirale par les patients adultes infectes par le VIH et suivis au cnhu sous la direction de : De Cotonou. 2002_2003.
4. M.Floris AM, B.Delatte, A.De Nayer, M-A.Domken, V.Dubois, B.Gillain, E.St illemans. Adhésion partielle au traitement, schizophrénie, et les antipsychotiques de seconde génération. 2005.
5. J P. Adhésion médicamenteuse et psychiatrie. Elsevier. 2004.
6. Franck N. clinique de la schizophrénie EMC psychiatrie. 2013.
7. Schneider f. la schizophrénie, ses traitements et leur evolution a l'hopital ravenel .DE 2000 A 2006. 2009.
8. Édouard .De; Perrot Mw, Pierre-Bernard Schneider « Psychiatrie Et Psychotherapie: Une Approche Psychanalytique ». Publie Par De Boeck Universite, 2004.
9. Michel clercq .jp. « les troubles schizophréniques ». publie par de boeck universite, 1999.
- 10.Frisch C. L'évolution des essais cliniques de phase 2 : « les preuves de concept » en schizophrénie. 2014.
11. F. Rouillon VN. Épidémiologie de la schizophrénie. 2000.
12. Schizophrénie : Prés d'un demi million de cas enregistrés en algérie .Available from :<http://www.algerie360.com/femme-sante/schizophrénie-pres-dun-demi-million-de-cas-enregistres-en-algerie/>.
13. Paul Linkowski fj. «La schizophrénie: une maladie aux etiologies meconnues de belgique ». service de psychiatrie, ULB hopital érasme revue hospitas. . 2001 /4/n°247
14. Availab from:l www.afphb.be/doc/afphb/grtr/psy/download/gribomont.pdf.
15. OMS | Chapitre 2: Impact des troubles mentaux et du comportement [Internet]. WHO. [cited 2014 Aug 18]. Available from: <http://www.who.int/whr/2001/chapter2/fr/index1.html>.
16. Kapsambelis V LF. Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. Paris: Puf. 2012. 1200 p.
17. DSM -5 - manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Elsevier Masson. 2015.

Références bibliographiques

18. Franck Schürhoff AS. Traduction des recommandations pour le traitement biologique des schizophrénies Chapitre I : traitement de la phase aiguë [Internet]. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP); Available from http://www.afpbn.org/pdf/forum/PDF_Guidelines__SZ_phase_aigue_traduction_francaise.pdf.
19. Corruble E, Hardy P. Adhésion du traitement en psychiatrie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2003; 37- 860-A-60.
20. Zito, J.M., Routh W , Mitchell J.E , and Roering J.L. Clinical characteristics of hospitalised psychotic patients who refuse antipsychotic drug therapy. Am J Psychiatry, 1985; 142:822-826.
21. Van Putten TH, Crumpton E, Yale C. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs ? Arch Gen Psychiatry 1984 ; 31 : 67-72.
22. Thibaut F. Données génétiques de la schizophrénie. 2016.
23. schizophrénie Sqdl. La schizophrénie Comprendre et aider.
24. L'ENCEPHALE PT. A propos de la schizophrénie, édition Masson. Jan 2006 ;32 : 3-12, cahier 2.
25. Aurore B. Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie. 2016.
26. Papouin T. Thèse : Contrôle endogène des récepteurs du glutamate de type NMDA par le site co-agoniste. Université de Bordeaux Segalen - Faculté des sciences . 2011.
27. Dominique FRIARD P-LL. SCHIZ'OSE DIRE, n° spécial, « Accompagner les familles de patients souffrant de schizophrénie » édition Lilly. Sept 2005.
28. Dr Ch. SANTOS PR, G. RQUIER et al, SANTE MENTALE. Une passerelle pour la rémission, édition Janssen-Cilag,. Jan 2007 : 51-54.
29. Saoud M. , Thierry A. LA SCHIZOPHRENIE DE L'ADULTE, édition Masson. 2006 : 1-17.
30. Senon. P.J.L. Les neuroleptiques [Internet]. Université de Poitiers : faculté de médecine; Available from: http://www.schizophrenies.fr/PDF/SENON_CSCT_neuroleptiques.pdf. 2002.
31. Demily C FN. Schizophrénie: diagnostic et prise en charge. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; . 2013.
32. TASSETTI P. COMPLICATIONS ORALES DES MÉDICAMENTS NEUROLEPTIQUES. 2015.
33. J-M A. Les schizophrénies. PIL. Paris. 2005.

Références bibliographiques

34. Stahl, S.-M. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. (Médecine Sciences Publications). 2010.
35. Gasman, I ,Allilaire, J.-F. *Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte*. Masson, 2009.
36. Katzung BG. Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin, 2000.
37. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986 ; 24 : 67-74.
38. Rahoui M. Carditoxicité et prise d'antipsychotiques : évaluation de l'allongement de l'intervalle QT chez les malades psychotiques hospitalisés au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen. 17 Juin 2014; 24 – 70.
39. LAURE P. Effets indésirables des antipsychotiques: cas particuliers du syndrome métabolique. 2014.
40. Dickson RAG, W. M. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr. Res.* 35, Supplement 1, S75–S86 (1999). 1999.
41. F Bonnet-Brilhault ; F Thibaut ; M Petit. Données biologiques de la schizophrénie. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Psychiatrie, 37-285-A-17, 2001, p11
42. Mustapha B. La comorbidité schizophrénie et toxicomanie: Facteurs de risque et conséquences. 2016 .
43. F L. Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. *L'Encéphale*. . déc 2006;32(6):1065- 71.
44. AMINE MRM. Etude de l'observance thérapeutique chez les patients atteints de Schizophrénie A propos de 153 cas. 2016.
45. ZEHOUANI Amel MFZ. Evaluation de l'observance thérapeutique chez les diabétiques au niveau du service de médecine interne CHU Tlemcen. 2016.
46. A.J. Scheen DG. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. 2010.
47. <http://www.em-consulte.com/rmr/article/156964>.
48. Languérand E. De l'observance à une adhésion sans adhérence. 2004
49. Pharmacie And. Observance des traitements médicamenteux en France. 2015.
50. G R. Clinique de l'observance : l'exemple des diabètes. Paris: John LibbeyEurotext. 188 p, 2006.
51. Misdrahi D LP-M, Lançon C, Bayle F-J. L'adhésion dans la schizophrénie: facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. *L'Encéphale* 2002.

Références bibliographiques

- 52.** Palazzolo J. Observance médicamenteuse et schizophrénie. *Santé mentale* 2007;115: 27.33.
- 53.** Bordenave-Gabriel C, Giraud-Baro E, De Beauchamp I, et al. Peut-on établir un lien entre information, connaissance et observance médicamenteuse chez les patients souffrant de troubles psychotiques. *J Pharm Clin* 2002 ; 21 (2) : 123 -129.
- 54.** March JS SS, Compton S, et al. The case for practical clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005;5:836—46 *Encephale*, . 2003 29(5): p. 430-7.
- 55.** O. K. Review: over 25% of people with schizophrenia, psychoses, or severe mental disorders fail to adhere to treatment programmes. *Evid Based Ment Health* 2004;2:40.
- 56.** Droulout t. Lf, and Verdoux h. “Relationships between insight and medication adherence in subjects with psychosis”. 2001;
- 57.** LR. E. The essence of effective treatment and compliance is simplicity *Am J Hypertens* 1999 ; 12 (10 Pt 2) : 105S-110 S .
- 58.** Breen R. TJ. Non compliance with medication for psychiatric disorder *CNS Drugs* 1998 ; 9 (6) : 457-471.
- 59.** C. s. Medication Compliance in the Elderly *J Clin Psychiatr* 1995 ; 56 (suppl 1) : 18-23
- 60.** Deyo RA, INUI TS. Dropouts and broken appointments :A literature review and agenda for future research *MedCare* 1980; 18: 1146-1157
- 61.** Valenstein M BF, 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
- 62.** Marder SR. Overview of partial compliance. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 16): 3-9.
- 63.** 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.
- 64.** Quiniou M. Intérêt des audits de pratique professionnelle dans l'amélioration du réseau villehôpital ; exemple de patient recevant de la clozapine. 2016.
- 65.** C. Passerieux a FCb, E. Giraud-Baro c. Les personnes atteintes de schizophrénie et la rechute. 2009.
- 66.** Fleischhacker w, oehl m.a., and hummer m., “factors influencing compliance in schizophrenia patients .
- 69.** Jacquin P. Adhésion médicamenteuse et psychiatrie. Elsevier. 2004.
- 67.** Charpentiera, M. Goudemand.P. Thomas P. L'alliance thérapeutique, un enjeu dans la Schizophrénie Therapeutic alliance, a stake in schizophrenia . *L'Encéphale* (2009) .

Références bibliographiques

- 68.** Fenton W. bcr, and Heinssen RK. “determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings”. *schizophrenia bulletin*, 1 997:23(4): p. 637-51.
- 70.** Oehl MA, Burns T, Kemmler G, et al .Schizophrenia: attitudes of patients and professional carers towards the illness and antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry*. 2004.
- 71.** Aniss ML. L’observance thérapeutique - présentation du concept, moyens de promotions et evaluation d’inegalites d’accès a l’ETP. 2017.
- 72.** Chastaing M, Misery L, Schollhammer M. À propos de l’adhésion au traitement dans les dermatoses chroniques. *La Revue de Médecine Interne*. 2011 May; 32 (5):314–8.mellitus. *Diabetes Educ*. 2008;34(4):692-697.
- 73.** Marc de hert jd. facteurs influençant la compliance au traitement médicamenteux chez les patients schizophrènes. 2015.
- 74.** Scheen AJ, Giet D.Non compliance to medical therapy; causes, consequences, solutions.*Rev Med Liege*. 2010 Jun;65(5-6):239–45 .
- 75.** Blackwell B., “Treatment adherence”.*British journal of psychiatry*, 1976. 129: 513-31.
- 76.** Odegard PS, Gray SL. Barriers to medication adherence in poorly controlled diabetes . 2000.
- 77.** Robinson D, Woerner MG., Alvir Jm., Bilder R., Goldman R., Geisler S., Koreen a., Sheitman b., Chakos m., Mayerhoff D., and Lieberman JA., “predictors of repalse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder “. *arch gen psychiatry*, 1 999 . 56(3): p. 241 -7 .
- 78.** Buchanan A. “A two-year prospective study of treatment compliance patients with schizophrenia “. *PSYCHOL MED*, 1 992. 22(3): P. 787-97.
- 79.** Shah NR, HirSsch AG, Zacker C, Taylor S, Wood GC, Stewart WF.VFactors associated with first-fill adherence rates for diabetic medications: a cohort study. *J Gen Intern Med*. 2009;24(2):233- 237.
- 80.** Edward Okinda Katayi. Impact of side effects of antipsychotics on attitude and adherence to treatment among adult psychiatric outpatients at Mathari hospital in kenya.2013
- 81.** Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d’adhésion du patient au traitement médicamenteux : modelisation d’une intervention ’éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients .2014.

Références bibliographiques

- 82.** Marc de hert jd. facteurs influençant la compliance au traitement médicamenteux chez les patients schizophrènes. 2015.
- 83.** Delaunay K, Vidal L. Le sujet de l'observance: l'expérience de l'accès aux traitements antirétroviraux de l'infection à VIH en Côte d'Ivoire. *Sciences sociales et santé*. 2002 ; 20 (2) : 5-29.
- 84.** Joëlle Desfossés. Thèse : Etude du système endocannabinoïde et ses implications dans la schizophrénie. Université de Montréal-Faculté de médecine; 2011.
- 85.** Preskorn SH BM, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. 1993.
- 86.** Markowitz JS MW, Gaulin BD. antipsychotic blood concentrations: non-standardization of reference ranges. 1997.
- 87.** La prise de poids liée au traitement . Available from:<http://www.caducee.net/actualite-medicale/4009/schizophrenie-la-prise-de-poids-lee-au-traitement-a-une-origine-genetique>.
- 88.** Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse ? Le point sur les méthodes. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2013 Mar;71(2):135–41.
- 89.** 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.
- 90.** Bonsack CH CP, Philippoz R, Bovet J,, Spagnoli J DH. La perception subjective de l'effet des neuroleptiques chez des patients schizophrènes ambulatoires: une étude transversale. *L'Encéphale* 1998.
- 91.** Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000 ; 42 : 241-7.
- 92.** Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Services* 1998; 49(2): 196-201.
- 93.** Urquhart J. "the electronic medication event monitor". lessons for pharmacotherapy. *Clin pharmacokinet* 1997; 5:345—56
- 94.** McHorney CA. The Adherence Estimator : a brief, proximal screener for patient propensity to adhere to prescription medications for chronic disease. *Curr Med Res Opin* 2009 ; 25 : 215-38.
- 95.** Zambrowski DCEK-dlddJ-J. L'impact économique de la non-observance. en juin 2011.
- 96.** Byerly M FR, 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, . Mai 2003.

Références bibliographiques

- 97.** Psychoéducation à la schizophrénie. Assistance Publique Hopitaux de Marseille 2016. P : 2-4 .
- 98.** Kopp N. Mise en place et evaluation d'un groupe de parole en hopital psychiatrique. 2008.
- 99.** Rijcken TH, Vergouwen AC, Jong-van den berg I.t. "refill rate of antipsychotic drugs: an easy and inexpensive method to monitor patients' compliance by using computerised pharmacy data.2014
- 100.** Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41(11): 1203-1211.
- 101.** Sridhar VD . Estimation of treatment compliance in schizophrenia-research,department of pharmacy practice, hindu college of pharmacy, guntur, a. p. 25 june 2017.
- 102.** Sajatovic M JJ, Cassidy KA, Muzina DJ. Medication treatment perceptions, concerns and expectations among depressed individuals with type I bipolar disorder. *J Affect Disord.* . 2009; 11 5: 360-6.
- 103.** Rosa MM, Fachel J, Kapczonski F, Stein A, Barros H. Correlation between drug treatment knowledge and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2007; 31 : 21 7–24...
- 104.** Castanier L. Evaluation de l'observance medicamenteuse dans les maladies chroniques De la théorie a la pratique: Application a l'asthme, l'hypertention arterielle et la greffe rénale. 2013..
- 105.** Hichem Kassaoui SB, Jaafar Nakhli, Imen Ben Mahmoud, Selma Ben Nasr, Béchir Ben Hadj Ali. Facteurs influençant l'observance médicamenteuse dans le trouble bipolaire. 2016.
- 106.** Maan C G , Heramani N , Lenin RK. Actors Affecting Non-Compliance among Psychiatric Patients in the Regional Institute of Medical Sciences, Imphal. 2013.
- 107.** Kyung-Ae Park J-GK, Bo-Wan Kim, Sin Kam, Keon-Yeop Kim, Sung-Woo Ha, et al. Factors that Affect Medication Adherence in Elderly Patients with Diabetes Mellitus. *Korean Diabetes J.* 2010 Feb; 34(1): 55–65. 2010 Feb; 34(1): 55–65 107 .
- 108.** H.TiéoM.BoudaD,Ouédraogo R ,TraoréC,OuédraogoY.J ,Drabo. Observance du traitement antidiabétique dans un pays en développement : le cas du Burkina Faso (Afrique subsaharienne): Observance to antidiabetic treatment in a developing country: The case in Burkina Faso (sub-Saharan Africa) Author links open overlay panel. 2010.
- 109.** Owen RR FE, Booth BM, Cuffel BJ. . Medication non compliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 1996; 47(8): 853-858.
- 110.** Misdrahi D LP-M, Lançon C, Bayle F-J. L'adhésion dans la schizophrénie: facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. *L'Encéphale* 2002.

Références bibliographiques

- 111.** Lage M.J HMK. .The relationship between antipsychotic medication adherence and patient outcomes among individuals diagnosed with bipolar disorder: a retrospective study. *Ann Gen Psychiatry* 2009 ; 8: 7.
- 112.** Adams J SJ. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(2): 119-24 .
- 113.** Alain COCHET. Techniques de réhabilitation psychosociale pour mieux accompagner les personnes en situation de handicap psychique.2012 .
- 114.** Kardas p .[Prevalence of non-adherence to medication among patients treated for selected chronic conditions]. *Pol. Merkur. Lekarski* .2011. 31, 215–220.
- 115.** 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 .
- 116.** Bureau M. L’observance thérapeutique : ses facteurs et ses enjeux. Th : Médecine : Nancy : 2001.
- 117.** Weiden P. and Rapkin B, Mott T., Zygmunt A, Goldman d., Horvitylennon M, and Frances A, “rating of medication influences (romi) scale in schizophrenia”. *schizophr bull*, 1994. 20(2): p. 341 -9
- 118.** Simon D, Traynard P-Y, Bourdillon F, Gagnayre R, Grimaldi A. Education thérapeutique : prévention et maladies chroniques. 3nd ed. Elsevier/Masson; 2013.

Annexes

Annexe 01

DAI et MARS

Initiales Nom :	Prénom :	Date de naissance : ____ / ____ /19 ____
Sexe : <input type="radio"/> Féminin <input type="radio"/> Masculin		Date : ____ / ____ /19 ____

DAI-30 (Drug Attitude Inventory)

INSTRUCTIONS : Ce questionnaire consiste en un certain nombre d'appréciations personnelles à propos des médicaments que vous prenez. Il n'y a pas de réponse juste ou fausse. En utilisant l'échelle en 6 points indiquée ci-dessous,

<input type="checkbox"/>						
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

veuillez, s'il vous plaît, indiquer le degré avec lequel vous êtes d'accord ou non avec chaque affirmation en cochant la case correspondante. Par exemple, vous répondrez de la manière suivante :

	Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord
si vous n'êtes pas du tout d'accord :	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si vous êtes un peu d'accord :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si vous êtes tout à fait d'accord :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord
1. Je n'ai plus besoin de prendre de médicaments dès que je me sens mieux	<input type="checkbox"/>					
2. Pour moi, les bonnes choses à propos des médicaments l'emportent sur les mauvaises	<input type="checkbox"/>					
3. Avec les médicaments, je me sens bizarre, comme un « zombie »	<input type="checkbox"/>					
4. J'ai besoin de médicaments régulièrement, même quand je ne suis pas à l'hôpital	<input type="checkbox"/>					
5. Je ne prends des médicaments que sous la pression d'autres personnes	<input type="checkbox"/>					
6. Quand je prends des médicaments, je suis plus conscient(e) de ce que je fais et de ce qui se passe autour de moi	<input type="checkbox"/>					
7. Prendre des médicaments ne va pas me faire de mal	<input type="checkbox"/>					
8. Je prends les médicaments de mon propre gré	<input type="checkbox"/>					
9. Les médicaments me rendent plus détendu(e)	<input type="checkbox"/>					
10. Je ne suis pas différent(e) avec ou sans médicaments	<input type="checkbox"/>					

Annexes

	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord
11. Les effets désagréables des médicaments sont toujours présents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Les médicaments me rendent lourd(e) et fatigué(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Je ne prends les médicaments que lorsque je suis malade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Les médicaments sont un poison agissant lentement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Je m'entends mieux avec les gens quand je prends les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Je ne peux pas me concentrer sur quoique ce soit quand je prends les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Je sais mieux que le docteur quand arrêter les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Je me sens plus normal(e) sous médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Je préfère être malade plutôt que prendre des médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ce n'est pas naturel pour mon esprit et mon corps d'être équilibré(e) par des médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Mes idées sont plus claires avec les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je dois continuer à prendre des médicaments même si je me sens bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Prendre des médicaments m'évitera de rechuter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. C'est au médecin de me dire quand arrêter les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Les choses que je pourrais faire facilement sont bien plus difficiles lorsque je prends des médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Je suis plus heureux(se) et je me sens mieux quand je suis sous médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. On me donne des médicaments pour maîtriser un comportement que d'autres (pas moi) n'aiment pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Je ne peux pas me détendre sous médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Je me maîtrise mieux avec les médicaments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. En continuant à prendre les médicaments, je peux éviter de tomber malade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Echelle de mesure de l'observance médicamenteuse (MARS)

Ce questionnaire consiste à mieux comprendre les difficultés liées à la prise de médicament. Votre aide nous sera précieuse pour mieux vous aider et améliorer, nous l'espérons, les résultats thérapeutiques.

Veuillez s'il vous plaît répondre à l'ensemble des questions en cochant la réponse qui correspond le mieux à votre comportement ou attitude vis à vis du traitement que vous prenez **durant la semaine** avant votre hospitalisation.

OUI NON

	OUI	NON
[1] Vous est-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ?		
[2] Négligez vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ?		
[3] Lorsque vous vous sentez mieux, interrompez vous parfois votre traitement ?		
[4] Vous est il arrivé d'arrêter le traitement parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant ?		
[5] Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade.		
[6] Ce n'est pas naturel pour mon corps et mon esprit d'être équilibré par des médicaments.		
[7] Mes idées sont plus claires avec les médicaments.		
[8] En continuant à prendre les médicaments, je peux éviter de tomber à nouveau malade.		
[9] Avec les médicaments, je me sens bizarre, comme un « zombie ».		
[10] Les médicaments me rendent lourd (e) et fatigué (e).		

Annexe 02: Questionnaire recommandé par le Comité Français de Lutte contre l'hypertension Artérielle

		OUI	NON
1	Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement ?		
2	Avez-vous parfois du mal à vous rappelez de prendre votre traitement ?		
3	Quand vous vous sentez mieux, vous arrive -t-il d'arrêtez de prendre votre traitement ?		
4	Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement , arrêtez vous parfois de le prendre ?		

Le MMAS (l'échelle d'adhésion médicamenteuse selon Morisky-Green) est un questionnaire générique d'évaluation de l'observance thérapeutique rempli par les patients, dans lequel le nom du problème de santé concerné (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie...)

Ce questionnaire comporte quatre questions, dont le barème est de 1 pour « Oui » et 0 pour « Non ».

Les points pour chaque question sont additionnés pour obtenir un score compris entre 0 et 4.

Score obtenu et observance :

0 : bon observant

1 ou 2 : non-observant mineur

3 ou 4 : non-observant

Annexe 03

	QUESTIONNAIR	Oui	Non
1-	Vous est-t-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ?		
2-	Négligez-vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ?		
3-	Lorsque vous vous sentez mieux, interrompez-vous parfois votre traitement ?		
4-	Vous est-t-il arrivé d'arrêter le traitement parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant ?		
5-	Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade		
6-	Ce n'est pas naturel pour mon corps et pour mon esprit d'être équilibré par des médicaments		
7-	Mes idées sont plus claires avec les médicaments		
8-	En continuant à prendre les médicaments je peux éviter de tomber à nouveau malade		
9-	Avec les médicaments je me sens bizarre comme un Zombie		
10-	Les médicaments me rendent lourd et fatigué		

Ce questionnaire comporte 10 questions, Chaque réponse " non " est considéré comme " 1 " et chaque " oui " est classé comme " 0 " à l'exception des 7^{ème} et 8^{ème} items , dans les quels chaque réponse " Oui " est considéré comme " 1 " et chaque " non " est classé comme "0".

Score obtenu et observance :

>5 : bon observant

<5: non-observant

Annexe 04

Fiche d'exploitation : schizophrénie et observance thérapeutique

I- Identité :

Date de l'enquête :

1-1-Nom et Prénom :.....

N de Tél :

1-2- Age:.....

Medecin traitant :

1-4-sexe :

1-7-Adresse :.....

1-8-état civil : 1-célibataire : 2-marié : 3-divorcé : 4-veuf:

II- Niveau socio économique :

2-1Assurance :

2-2- Niveau scolaire : 1- Non scolarisé : 2- Primaire : 3-Secondaire : 4- Universitaire :

2-3- Vit avec : 1-seul : 2- parents: 3- mère: 4- père : 5- femme: 6- membre de la famille:
7- institution : 8- sans abris :

2-4-Habitat : 1-rural : 2-urbain :

III.ATCD :

A -ATCD personnels :

3-1-a-Médicaux : a- non : b- oui :

.....
.....

3-1-b- Traitement :.....

3-2-Chirurgicaux : a- non : b- oui :

.....
.....

3-3-Toxiques : a- non : b- oui : Si oui : 1- Substance utilisée :a- tabac : b- alcool : c- cannabis :
 d - solvant : e- psychotrope : f- autres :

3-4 Psychiatriques :

A- hospitalisation antérieure : a- non b- oui

B-ATCD PSYCHOSES DANS LA famille: a- non : b- oui :

IV-SCHIZOPHRENIE :

4-1- Age de début :.....

4-2- Mode de début : 1- Aigue : 2-Progressif:

4-3-Forme clinique : 1- paranoïde : 2- désorganisée : 3- catatonique : 4-schizoaffective : 5-
indifférenciée :

4-5-Médicaments utilisés :

1-Neuroleptiques :

A- nombre : a- mono thérapie : b- bi thérapie :

B- type: a- N. classiques : b- N. atypiques : c- N. retard :

C - Forme galénique du médicament :

.....

D - Fréquence d'administration

.....

4-6-Médicaments associés :

1-Antidépresseurs :

2-anxiolytiques :

3-antiparkinsoniens :

4- thymorégulateurs :

5-La régularité du suivi :

Suivi régulier aux consultations durant les 3 derniers mois : oui non