

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



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

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

THÈME :
**Evaluation de l'observance thérapeutique : antipsychotiques classiques
versus atypiques**

Présenté par :

BOUGHERARA Belkacem

ZAZOUA-FELLAH Zineddine

Soutenu le **07 Juillet 2022**

Jury

Président :

Pr A. Rahoui Professeur en Psychiatrie

Membres :

Dr A. Youcef Maitre Assistante en Pharmacie clinique

Dr S. Djedid Maitre Assistante en Pharmacologie

Dr A. Berradia Assistante en Pharmacologie

Encadrant :

Pr H. Boucif Professeur en Psychiatrie

Co-Encadrant :

Dr S. Saidi Maitre Assistante en Psychiatrie

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

A NOTRE PRÉSIDENTE DE JURY

PROFESSEUR M. RAHOU

Professeur en Psychiatrie

CHU Tlemcen

Nous sommes très honorés de vous avoir comme présidente

Du jury de notre mémoire

*Veillez, chère Professeur, trouver dans ce modeste travail l'expression de
notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre
profond respect.*

AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY

DOCTEUR A. YUCEF

Maître Assistante en Pharmacie clinique

DOCTEUR S. DJEDID

Maître Assistante en Pharmacologie

DOCTEUR A. BERRADIA

Assistante en Pharmacologie

*Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail*

*Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail*

*Veillez croire, chères Maîtres, à l'expression de notre profond respect et de
notre haute considération*

A NOTRE ENCADRANT
LE PROFESSEUR H. BOUCIF

Professeur en Psychiatrie

CHU Tlemcen

*Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction,
Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines
et professionnelles ainsi que votre modestie, nous inspirent une grande
admiration et un profond respect.*

*Nous espérons, cher Professeur, de trouver ici, le témoignage de notre
sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

A NOTRE CO-ENCADRANTE
DOCTEUR S. SAIDI

Maître Assistante en Psychiatrie

CHU Tlemcen

*Nous vous remercions pour votre patience, votre disponibilité et surtout
pour vos judicieux conseils qui ont contribué à la réalisation de ce travail*

*Nous avons trouvé auprès de vous le guide qui nous a reçu en toute
circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

Dédicaces

A mes très chers parents à qui je dois ma réussite, sans leurs sacrifices et leurs encouragements, je n'aurais jamais pu réussir dans mes études, Aucune expression ne peut exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers eux,

Que Dieu le Tout Puissant leur accorde longue vie et bonne santé,

À mes deux frères Ahmed et Yassine,

À toute ma famille,

À tous mes amis,

Vos encouragements constants ont toujours été les plus précieux pour moi.

Zineddine

Dédicaces

A ma très chère mère et mon très cher père sans lesquels je n'en serai pas là aujourd'hui, qui m'ont toujours soutenu et qui m'ont aidé à surmonter tous les obstacles de la vie

Aucune expression ne peut exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers eux,

Que Dieu le Tout Puissant leur accorde longue vie et bonne santé,

À mon grand frère Nadhir

À mes chères sœurs Abir et Yasmine

À toute ma famille

À tous mes amis

Je vous adresse toute l'affection et le respect pour votre soutien et vos encouragements

Belkacem

Table des matières

Introduction - Problématique	1
Partie Théorique	5
Chapitre I : Les Antipsychotiques	6
I. Introduction :	7
II. Historique :	7
III. Pharmacologie des neuroleptiques :	9
III.1. Le domaine dopaminergique :	10
III.2. Le domaine sérotoninergique :	13
III.3. Les récepteurs histaminergiques H1 :	17
III.4. Les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$:	17
III.5. Le domaine glutamatergique :	17
IV. Classification des antipsychotiques :	19
IV.1. Classification selon les effets cliniques :	19
IV.2. Classification chimique :	23
V. Pharmacocinétique des antipsychotiques :	42
V.1. Pic plasmatique et biodisponibilité :	42
V.2. Demi-vie :	44
V.3. Métabolisme :	44
Chapitre II : L'observance Thérapeutique	46
I. Introduction :	47
II. Terminologie :	47
II.1. L'observance thérapeutique :	47
II.2. L'adhésion thérapeutique :	48
II.3. L'alliance thérapeutique :	49
III. Épidémiologie :	49
IV. La non-observance :	50
IV.1. Non-observance médicamenteuse :	51
IV.2. Non-observance aux mesures hygiéno-diététiques :	51
IV.3. Non-observance au suivi :	52
V. Les facteurs influençant l'observance :	53
V.1. Les facteurs liés au patient :	53
V.2. Les facteurs liés à la maladie :	58
V.3. Les facteurs liés au traitement médicamenteux :	60
V.4. Les facteurs liés au médecin et au système de soins :	64
V.5. Les facteurs liés à la relation médecin-malade :	65
VI. Les méthodes de mesures de l'observance thérapeutique :	66
VI.1. Les méthodes directes :	66
VI.2. Les méthodes indirectes :	67
VII. Les conséquences de mauvaise observance :	69

Table des matières

VII.1. Conséquences pour l'individu :	70
VII.2. Conséquences pour l'entourage et pour l'organisation :	70
VII.3. Conséquences économiques :	70
VIII. Quelles solutions pour améliorer l'observance ?	71
VIII.1. Amélioration de la tolérance médicamenteuse : (Utilisation des formes retard)	71
VIII.2. Simplification du schéma thérapeutique :	72
VIII.3. Éducation thérapeutique :	72
VIII.4. Solutions liées au médecin : (La décision médicale partagée)	73
VIII.5. Le Travail avec la famille :	74
VIII.6. Le rôle du pharmacien dans l'amélioration de l'observance :	74
VIII.7. Le rôle des industriels :	75
VIII.8. Autres mesures financières :	76
Partie Pratique	77
I. Objectifs de l'étude :	78
I.1. Objectif principal :	78
I.2. Objectif secondaire :	78
II. Population et méthodes :	78
II.1. Type d'étude :	78
II.2. Durée et lieu d'étude :	78
II.3. Population de l'étude :	78
II.4. Déroulement de l'étude :	79
II.5. Analyses et statistiques :	80
Résultats et analyses	82
I. Description de la population :	83
I.1. Répartition des cas selon les caractéristiques sociodémographiques	83
I.2. Répartition des cas selon les antécédents :	87
I.3. Répartition des cas selon les données cliniques :	89
I.4. Répartition des cas selon la prise en charge thérapeutique :	91
I.5. Évaluation de l'observance chez la population :	94
II. Analyse bivariée :	95
II.1. Relation entre l'observance thérapeutique et le type de neuroleptiques utilisés :	95
III. Analyse multivariée :	96
III.1. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le profil sociodémographique :	96
III.2. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les antécédents :	101
III.3. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les données cliniques :	104
III.4. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et la prise en charge thérapeutique :	106

Table des matières

Discussion	110
I. Limites de l'étude :	111
II. Discussion des résultats :	111
II.1. Étude de l'observance :	111
II.2. Étude des facteurs prédictifs de la mauvaise observance :	112
Conclusion	116
Bibliographie	118
Annexes	123

Liste des figures

FIGURE 1 : ÉTOILE DE LIEGE SELON BOBON ET AL.[6]	20
FIGURE 2 : ÉTOILE DE LIEGE DE LA CHLORPROMAZINE.[6].....	20
FIGURE 3 : ÉTOILE DE LIEGE DE L'HALOPERIDOL.[6]	21
FIGURE 4 : CLASSIFICATION DE DENIKER ET GINESTER.[7, 8].....	22
FIGURE 5 : SCHEMA REPRESENTANT LA MOLECULE DE PHENOTHIAZINE DONT DERIVENT LES ELEMENTS DE LA FAMILLE DES PHENOTHIAZINES.	23
FIGURE 6 : PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE LA CHLORPROMAZINE	26
FIGURE 7 : PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE L'HALOPERIDOL.	27
FIGURE 8 : PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE LA CLOZAPINE.[4].....	35
FIGURE 9 : ÉTOILE DE LIEGE ET PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE L'OLANZAPINE.[4, 24]	35
FIGURE 10 : ÉTOILE DE LIEGE ET PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE LA RISPERIDONE.[1, 24]	36
FIGURE 11 : ÉTOILE DE LIEGE ET PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE LA QUETIAPINE.[4, 24].....	37
FIGURE 12 : PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE L'ARIPRAZOLE.[1]	38
FIGURE 13 : PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE LA LOXAPINE[4].	39
FIGURE 14 : PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE L'AMISULPIRIDE.[1]	39
FIGURE 15 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON L'ÂGE.	83
FIGURE 16 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LE SEXE.	84
FIGURE 17 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LE STATUT MATRIMONIAL.	85
FIGURE 18 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LE NIVEAU D'INSTRUCTION.	85
FIGURE 19 : REPARTITION DE LA POPULATION SELON LA COUVERTURE SOCIALE.	86
FIGURE 20 : REPARTITION DES CAS SELON LES ANTECEDENTS SOMATIQUES.....	87
FIGURE 21 : REPARTITION DES CAS SELON LES ANTECEDENTS CHIRURGICAUX.	88
FIGURE 22 : REPARTITION DES CAS SELON LES HABITUDES TOXIQUES.	88
FIGURE 23 : REPARTITION DES CAS SELON LE DIAGNOSTIC.	89
FIGURE 24 : REPARTITION DES CAS SELON LE NOMBRE D'HOSPITALISATIONS ANTERIEURS.	90
FIGURE 25 : REPARTITION DES CAS SELON LES ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES FAMILIAUX.	90
FIGURE 26 : REPARTITION DES CAS SELON LE TYPE DE NEUROLEPTIQUE UTILISE.....	91
FIGURE 27 : REPARTITION DES CAS SELON LE MEDICAMENT UTILISE.....	92
FIGURE 28 : REPARTITION DES CAS SELON LE NOMBRE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES.	92
FIGURE 29 : REPARTITION DES CAS SELON LE NOMBRE DE PRISE PAR JOUR.....	93
FIGURE 30 : REPARTITION DES CAS SELON L'OBSERVANCE.	94

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : LES DIFFERENTES FORMES DE LA NON-OBSERVANCE.....	51
TABLEAU 2 : FACTEURS PREDICTIFS D'UNE FAIBLE ADHESION THERAPEUTIQUE [54].....	53
TABLEAU 3 : REPARTITION DES CAS SELON LES MEDICAMENTS ASSOCIES.....	93
TABLEAU 4 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE ET LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES.	95
TABLEAU 5 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET L'AGE.	96
TABLEAU 6 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LE SEXE. ...	97
TABLEAU 7 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LE STATUT MATRIMONIAL.	98
TABLEAU 8 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LE NIVEAU D'INSTRUCTION.	99
TABLEAU 9 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LA COUVERTURE SOCIALE.	100
TABLEAU 10 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LES ANTECEDENTS SOMATIQUES.....	101
TABLEAU 11 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LES ANTECEDENTS CHIRURGICAUX.	102
TABLEAU 12 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LA CONSOMMATION DE TOXIQUE.....	102
TABLEAU 13 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LA NATURE DES SUBSTANCES TOXIQUES CONSOMMEES.	103
TABLEAU 14 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LE DIAGNOSTIC.	104
TABLEAU 15 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LE NOMBRE D'HOSPITALISATIONS ANTERIEURS.	105
TABLEAU 16 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LES ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES FAMILIAUX.....	105
TABLEAU 17 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LE NOMBRE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES.	106
TABLEAU 18 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LE NOMBRE DE PRISE PAR JOUR.....	107
TABLEAU 19 : RELATION ENTRE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE, LE TYPE DE NEUROLEPTIQUES UTILISES ET LES MEDICAMENTS ASSOCIES.....	108

Liste des abréviations

5-HT : 5-hydroxytryptamine.

vGluT : Transporteur vésiculaire synaptique du glutamate.

AMPA : Acide propionique- α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole.

APG : Antipsychotiques (neuroleptiques) de première génération.

ASC-T : Transporteur alanine-sérine-cystéine.

ASG : Antipsychotiques (neuroleptiques) de seconde génération.

ATV : Aire tegmentale ventrale.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

D2 : Récepteurs Dopaminergiques D2.

DAI : Drug Attitude Inventory.

DSM : Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentales.

EAAT : Transporteur d'acide aminé excitateur.

ECT : Electro-convulsivothérapie.

EEG : Electro-encéphalogramme.

EI : Effets Indésirables.

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient.

GABA : Acide gamma-aminobutyrique.

GDP : Guanosine diphosphate

GTP : Guanosine triphosphate

HTA : Hypertension artérielle.

LSD : Acide Lysergique Diéthylamide.

M1 : Récepteur muscarinique M1.

Liste des abréviations

M3 : Récepteur muscarinique M3.

MAQ : Modifiable Adherence Questionnaire.

MARS : Médication Adherence Rating Scale.

MEMS : Medication Event Monitoring System.

NAP : Neuroleptiques à action prolongée.

NET : Transporteur de la noradrénaline.

NMDA : N-methyl-D-aspartate.

OMS : Organisation Mondiale de santé.

PCP : Phencyclidine.

PET Scan : Tomographie par émission de position.

ROMI : Rating of Medication Influences.

SNAT : Transporteur spécifique d'acide aminé neutre.

SPSS : Statistical Package for the Social Science

Introduction - Problématique

Introduction :

Les Antipsychotiques sont une classe de médicaments relativement ancienne, qui depuis les années cinquante a révolutionné la façon de traiter les psychoses. La thérapeutique de l'atteinte psychiatrique était jusqu'alors dépourvue de moyens efficaces, et la majorité des malades était voués à l'enfermement. Cependant, leur utilisation ne reste pas sans risques, puisqu'ils sont à l'origine d'effets secondaires importants.

La découverte progressive d'une seconde génération de molécules au cours des années 70 et surtout à la fin du vingtième siècle marqua une étape importante dans l'histoire de ces thérapeutiques. En effet, elle s'accompagne d'espoirs importants quant à l'efficacité des traitements et la réduction de leurs effets latéraux. Néanmoins, ces nouveaux traitements ont rapidement montré qu'ils étaient eux aussi pourvus d'une gamme d'effets secondaires relativement large.[1]

Les antipsychotiques sont dotés pour la plupart d'un mécanisme d'action complexe, touchant plusieurs récepteurs, et plusieurs zones du système nerveux centrale. C'est en soit la source de leurs effets indésirables variés. Ces effets font que beaucoup de malades, n'adhèrent pas au traitement, ne le prennent pas d'une façon régulière, ou abandonnent carrément leur traitement.[2]

La mauvaise observance thérapeutique est la première cause d'échec du traitement pharmacologique dans la maladie chronique, et un quart des hospitalisations relatives à des problèmes de médicaments est liée à une non-observance.[3]

L'observance thérapeutique est un outil d'évaluation de la prise correcte du médicament, largement sous-estimée en psychiatrie comme l'ensemble des disciplines médicales. Pourtant, ce phénomène par son ampleur devrait être considéré comme un problème de santé publique.

L'OMS affirme que : « Résoudre le problème de la non-observance thérapeutique serait plus efficace que l'avènement de n'importe quel progrès médical ou découverte biomédicale ». Elle amènerait à une baisse des dépenses des hospitalisations dus aux complications, à une amélioration de la qualité de vie des malades, et à éviter un gaspillage des ressources médicamenteuses.[4]

Introduction - Problématique

Cependant, les effets indésirables des antipsychotiques ne sont pas la seule cause de la mauvaise observance. Beaucoup de facteurs, qu'ils soient liés au patient, à sa maladie, à son entourage, ou à sa relation avec son médecin et son pharmacien, risquent d'influencer d'une manière imprévisible l'observance au traitement.[4]

Problématique :

En psychiatrie, le traitement des psychoses repose sur un éventail de traitements, dont les effets indésirables posent la question sur le choix du traitement à adopter et pour quel patient.

L'avènement des antipsychotiques atypiques ces dernières années a offert un large choix de traitement, mais peut-on vraiment affirmer que ces nouvelles molécules sont plus efficaces et ont moins d'effets indésirables que leurs prédécesseurs ?

Et est-ce que les patients sous traitement atypique sont plus observants que les patients sous traitement classiques ?

Et quels sont les autres facteurs influençant l'observance ?

Partie Théorique

Chapitre I : Les Antipsychotiques

I. Introduction :

« L'essor de la chimiothérapie des psychoses a si profondément modifié l'évolution de la psychiatrie, qu'il est pratiquement impossible d'imaginer ce qu'elle était auparavant »

Pierre Deniker

Ce chapitre traitera les antipsychotiques qui comprennent les antipsychotiques conventionnels, mais ils sont parfois appelés antipsychotiques classiques ou typiques ou de première génération ; et les antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération.

Les premiers médicaments antipsychotiques ont-ils été découverts au début des années 1950 lorsqu'un médicament aux propriétés antihistaminiques (La chlorpromazine) a montré de manière fortuite des effets antipsychotiques. D'où la multiplication des recherches expérimentales afin de découvrir le mécanisme de son action antipsychotique.

Au cours des années 1970, il était largement accepté que la propriété pharmacologique clef des antipsychotiques était leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques D2 [2]

En effet, les antipsychotiques présentent probablement les mécanismes d'action pharmacologiques les plus complexes comparés à tous les autres médicaments appartenant au champ de la psychopharmacologie.

Les concepts pharmacologiques que nous allons développer dans ce chapitre nous permettront de savoir qu'est-ce qui fait qu'un antipsychotique est « conventionnel » ? Qu'est-ce qui rend un antipsychotique « atypique » ?

On insiste surtout sur leurs interactions des antipsychotiques sur les différents systèmes de neurotransmetteurs. De telles interactions expliqueront à la fois les actions thérapeutiques et les effets secondaires.

II. Historique :

En 1950, en France, Henri Laborit chirurgien de la Navale, recherche avec un anesthésiste, Pierre Huguenard, la combinaison idéale de différents médicaments pour confectionner un « cocktail lytique » permettant de prévenir le choc opératoire. Il suffirait pour protéger

l'organisme, d'inhiber le système nerveux autonome. Pendant ce temps-là, deux chercheurs français, Simone Courvoisier et Paul Charpentier avaient synthétisé, chez Rhône-Poulenc, un dérivé de la phénothiazine, la chlorpromazine, qui les avait intrigués. Après administration, les animaux de laboratoire paraissaient « relâchés ». H. Laborit reçoit des échantillons afin d'évaluer l'emploi avant une intervention chirurgicale. Effectivement il retrouve, au réveil, des patients « détendus », ce qui l'incite à évoquer ces propriétés auprès des psychiatres du Val-de-Grâce : J. Hamon, J. Paraire et J. Velluz [5]

La première tentative de traitement (un cas de manie) par Hamon, Paraire et Velluz avec de la chlorpromazine associée à du pentothal, de la péthidine et des séances d'électrochocs est un échec.

En 1952, Delay et Deniker sont les premiers à rapporter une action effective de la chlorpromazine dans le traitement de psychoses aiguës et sont élogieux sur les résultats obtenus. Les effets remarquables de la chlorpromazine conduisent à la commercialisation du Largactil® (large action) très rapidement alors que ses indications psychiatriques sont encore à l'étude. C'est au départ un médicament avec de nombreuses indications, dépassant largement le cadre de la psychiatrie.

Au cours des années suivantes, de nombreux composés présentant les mêmes propriétés sont synthétisés et mis sur le marché. Le terme de neuroleptique (« qui prend le nerf ») est proposé en 1955. Les importants effets secondaires de la classe, notamment neurovégétatifs, apparaissent rapidement comme un corollaire systématique de leur efficacité thérapeutique. Dans les années 60, la découverte des propriétés anti dopaminergiques des neuroleptiques permet de donner une définition pharmacologique à la classe. Cette propriété est également à la base de l'hypothèse dopaminergique, première tentative d'explication des bases physiologiques de la schizophrénie.[6]

La réserpine est également proposée au début des années 1950. Ses nombreux effets secondaires l'ont depuis faite abandonnée. Les découvertes de nouvelles molécules et classes sont nombreuses pendant les deux décennies suivant la découverte de la chlorpromazine :

- À la fin des années 50 est découvert l'halopéridol, molécule devenue une référence au sein de la première génération d'antipsychotiques ;

- Les années 60 voient l'apparition des thioxanthènes et des premiers neuroleptiques d'action prolongée ;
- En 1966, les premiers essais des diazépines et en particulier la clozapine remettent en cause la certitude qui voulait que l'action des antipsychotiques s'accompagne obligatoirement de symptômes extrapyramidaux ;
- La fin des années 60 est marquée par la découverte des benzamides avec en particulier le sulpiride, initialement considéré comme un antidépresseur. Dans le même temps la recherche sur ces molécules s'attache à déterminer le noyau commun responsable de l'action de cette classe médicamenteuse sur les récepteurs dopaminergiques. La seconde génération de médicaments antipsychotiques remonte donc aux années 1960 avec la découverte des propriétés particulières de la clozapine. Elle fut un temps commercialisée au début des années 1970 avant d'être retirée du marché en raison de son importante toxicité hématologique. Elle fut réintroduite au début des années 1990, la démonstration de son intérêt dans certaines schizophrénies résistantes justifiant malgré tout son utilisation. [2]

D'autres composés aux propriétés atypiques sont apparus au cours des années 1990 et 2000, dérivant de la clozapine ou parfois de molécules de première génération ou présentant des structures relativement originales. Officiellement le terme antipsychotique (d'origine américaine) est désormais préférable aux appellations neuroleptiques classiques ou atypiques qui ont autrefois pu être utilisées.

III. Pharmacologie des neuroleptiques :

L'hypothèse principale sur l'origine de la schizophrénie est fondée sur le neurotransmetteur, la dopamine. Afin de mieux comprendre l'effet des antipsychotiques faudra d'abord connaître comment la dopamine est synthétisée, métabolisée et régulée ainsi la localisation des principaux réseaux dopaminergiques dans le cerveau.[1]

III.1. Le domaine dopaminergique :

III.1.1. La dopamine :

La dopamine a été découverte par Arvid Carlsson en 1952 ; il s'agit d'un neurotransmetteur de formule brute $C_8H_{11}NO_2$ appartenant aux catécholamines, issu de l'acide aminé tyrosine synthétisé et libéré au niveau du système nerveux central, qui active les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques.

La réaction de synthèse est catalysée par deux enzymes : la tyrosine hydroxylase qui permet la transformation de la tyrosine en Dihydroxyphénylalanine appelé également L-DOPA, et la décarboxylase des acides aminés aromatiques qui aboutit à la dopamine. Après avoir été synthétisée dans le cytoplasme des terminaisons pré-synaptiques, la dopamine est stockée dans les vésicules synaptiques provenant du bourgeonnement de l'appareil de Golgi.

Ces vésicules se dirigent progressivement vers l'extrémité de l'axone puis sont libérées dans la fente synaptique par exocytose. Les vésicules fusionnent avec la membrane plasmique sous l'effet de l'augmentation de la concentration de l'ion calcium et les neurotransmetteurs vont alors pouvoir interagir avec les récepteurs.[7]

III.1.2. Les récepteurs dopaminergiques :

Les récepteurs de la dopamine (DA) régulent aussi la neurotransmission dopaminergique dont le récepteur le mieux connu est le récepteur dopaminergique 2 (D2), car il est stimulé par les agonistes dopaminergiques pour traiter la maladie de Parkinson et bloqué par les antipsychotiques antagonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement de la schizophrénie. Les récepteurs D1, D2, D3, D4 sont tous bloqués par la plupart des médicaments antipsychotiques atypiques, mais le rôle joué par les récepteurs D1, D3 ou D4 dans les propriétés cliniques de ces médicaments n'est pas clair.[1]

Nous savons aujourd'hui grâce à l'avènement de la génétique moléculaire qu'il existe cinq gènes codant pour les récepteurs de la dopamine. Ces derniers peuvent être classés en deux groupes, de type D1 (récepteurs D1 et D5), couplés à l'activation de l'adénylatecyclase par une protéine G et du type D2 (D2, D3 et D4) couplés à l'inhibition de l'adénylatecyclase.

Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs couplés à une protéine G servant dans la signalisation intracellulaire. Ils sont caractérisés par la présence de sept fragments protéiques transmembranaires qui interagissent avec la dopamine par l'intermédiaire de leur groupement NH₂ terminal extracellulaire déclenchant une cascade de réactions internes aboutissant à l'activation de la protéine G.

En l'absence de signal, cette protéine qui est située au contact du récepteurs et qui est constituée de trois sous-unités α , β et γ , est liée à une molécule de GDP.

La fixation de la dopamine sur le récepteur active la libération du GDP et son remplacement par une molécule de GTP entraînant une libération de la sous-unité α qui va se lier à l'adénylatecyclase soit en l'activant soit en l'inhibant selon le type du récepteur dopaminergique avec comme conséquence la régulation de l'expression génique.

La sous-unité α , liée à l'adénylatecyclase hydrolyse ensuite le GTP en GDP et le phosphate issu de la réaction provoque l'extinction du signal. La sous-unité α se détache de l'adénylatecyclase et se réassocie avec les sous-unités β et γ reformant la structure initiale de la protéine G. Les récepteurs de type D1 associés à une activation de l'adénylatecyclase permettent une dépolarisation tandis que les récepteurs de type D2 associés à une inhibition provoquent une hyperpolarisation de la membrane du neurone post-synaptique avec pour conséquence une diminution de la libération de neurotransmetteurs.[7]

III.1.3. Les réseaux dopaminergiques au niveau cérébral

Ils comprennent 5 réseaux : mésolimbique, mésocortical, nigrostrié, tubéro-infundibulaire et le cinquième réseau innerve le thalamus.[1]

III.1.3.1. La voie méso-limbique :

Le réseau dopaminergique mésolimbique va des corps cellulaires dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale du tronc cérébral jusqu'aux terminaisons axonales de l'une des aires limbiques à savoir le noyau accumbens dans le striatum ventral.

On pense que ce réseau a un rôle important dans plusieurs comportements émotionnels, y compris les symptômes positifs de la psychose « délire et hallucinations ». Tous les médicaments

connus traiter les symptômes positifs sont des bloqueurs des récepteurs dopaminergiques D2. Donc une hyperactivité spécifique de ce réseau mésolimbique est responsable des signes positifs ou négatifs de la psychose

En outre un fonctionnement défaillant de ce réseau mésolimbique entraîne des perturbations du système de récompense ainsi que les symptômes négatifs se traduisant par perte d'intérêt et le manque de motivation.[1]

III.1.3.2. Le réseau mésocortical :

Une autre voie qui prend son origine des corps cellulaires de l'aire tegmentale ventrale, mais se projette sur les aires du cortex préfrontal. Cette voie régule la cognition et les fonctions exécutives, les émotions et les affects. Une hypoactivité dopaminergique mésocorticale serait responsable des signes négatifs de la schizophrénie. Donc une augmentation du taux de la dopamine ici permet d'améliorer les symptômes négatifs, cognitifs et affectifs de la schizophrénie.[1]

III.1.3.3. La voie nigro-striatale :

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques partent de la substance noire qui est un noyau du système nerveux situé au niveau du mésencéphale. Les axones se projettent dans le striatum constitué du noyau caudé et du putamen. Cette voie intervient dans le phénomène de contrôle des fonctions motrices. Cette voie est très largement impliquée dans la maladie de Parkinson puisque cette pathologie est caractérisée par une dégénérescence des neurones de la substance noire induisant une akinésie, c'est-à-dire un ralentissement de l'initiation d'un mouvement, une bradykinésie, d'une hypokinésie ainsi qu'une rigidité et des tremblements de repos.

On peut assister à ce type de complications motrices lors de la prise de certains médicaments qui bloquent les récepteurs D2 comme sera abordé dans les effets secondaires des neuroleptiques.[7]

III.1.3.4. La voie tubéro-infundibulaire :

La dopamine joue également un rôle de neuro-hormone sur l'axe hypothalamohypophysaire. Des neurones situés dans l'hypothalamus font synapse dans l'hypophyse libérant de la dopamine qui exerce un contrôle inhibiteur sur la sécrétion de prolactine.

Les neuroleptiques entraînent au niveau de cette voie une levée de l'inhibition de la sécrétion de prolactine pouvant conduire à l'apparition d'une hyperprolactémie avec pour conséquences possibles une aménorrhée et/ou une galactorrhée chez la femme et une impuissance chez l'homme. Certains auteurs rapportent également une diminution de la densité osseuse chez les patients schizophrènes sous traitements antipsychotiques induit par l'hyperprolactinémie.[7]

III.1.3.5. Voie dopaminergique thalamique :

Récemment décrite, elles proviennent de multiples régions ; substance grise péri-aqueducule, la partie ventrale du mésencéphale, plusieurs noyaux hypothalamiques et le noyau parabrachial latéral. Des recherches toujours en cours pour préciser ses fonctions, mais elle pourrait être impliquée dans le sommeil et les mécanismes d'éveil en filtrant les informations passant par le thalamus.[1]

III.2. Le domaine sérotoninergique :

III.2.1. La sérotonine :

La sérotonine est connue sous le nom de 5-hydroxytryptamine (5-HT) est une monoamine de formule brute $C_{10}H_{12}N_2O$, issue du tryptophane, précurseur de la 5-HT.

Deux enzymes vont alors convertir le tryptophane en sérotonine : D'abord la tryptophane hydroxylase puis l'acide L-aminé aromatique décarboxylase. Après sa synthèse la 5-HT est alors stockée dans les vésicules pré-synaptiques issues de l'appareil de Golgi par des transporteurs communs aux diverses monoamines. L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison synaptique provoque l'exocytose des vésicules dans la fente synaptique par fusion des vésicules avec la membrane plasmique du neurone. La sérotonine va alors interagir avec les récepteurs sérotoninergiques du neurone post-synaptique ou subir une recapture en activant des

autorécepteurs situés sur la membrane du neurone présynaptique (on les appelle des autorécepteurs car ils sont reconnus par le neuromédiateur synthétisé dans les neurones qui les portent).[7]

III.2.2. Les récepteurs sérotoninergiques :

Tout comme les récepteurs dopaminergiques, les récepteurs sérotoninergiques sont des récepteurs couplés à des protéines G. Parmi ces récepteurs on distingue : les récepteurs 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1C et 5-HT2.

Il est à noter que dans le cadre d'une médication antipsychotique par des neuroleptiques de seconde génération ce sont les récepteurs 5-HT2 qui sont majoritairement impliqués. Tous les récepteurs 5-HT2A sont post-synaptiques, et ces récepteurs sont situés dans de nombreuses régions cérébrales. Selon le sous-type de récepteurs, la protéine G va activer soit une phospholipase C soit l'adénylatecyclase. Ces récepteurs sont constitués d'une protéine unique comportant sept domaines hydrophobes localisés dans la membrane plasmique sous forme d'hélices α . L'extrémité N-terminale est située à l'extérieur de la cellule tandis que l'extrémité C-terminale est intracellulaire et participe à la reconnaissance de la sous-unité α des protéines G. La stimulation des autorécepteurs pré-synaptiques provoque une inhibition de l'activité électrique des neurones sérotoninergiques constituant alors un frein à la libération de 5-HT, ainsi plus il y aura de sérotonine émise par le neurone, plus il y en aura de rechapée par les autorécepteurs pour freiner toute nouvelle libération. On a donc un mécanisme de rétroaction négative. La sérotonine est impliquée dans la régulation de fonctions telles que la thermorégulation, les comportements alimentaires et sexuels, le cycle veille-sommeil, la douleur, l'anxiété ou le contrôle moteur. Les neuroleptiques de seconde génération ont un effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT2 constituant leur caractéristique centrale.[7]

III.2.3. Les voies de la sérotonine :

Le corps cellulaire des neurones sérotoninergiques se trouvent dans les noyaux médians du raphé du tronc cérébral. Leurs axones se projettent sur certaines régions de l'hypothalamus, sur le néocortex, sur le système limbique et sur la moelle épinière. Certaines fibres descendantes se projettent sur la corne postérieure afin d'inhiber la transmission des signaux douloureux. Afin d'illustrer le rôle de la sérotonine et son intérêt dans le traitement des psychoses, il convient de prendre l'exemple du LSD (acide lysergique diéthylamide). Cette molécule, dérivée d'alcaloïde, est très largement connue pour ses propriétés hallucinogènes qui induisent une forte altération de la pensée et des perceptions sensorielles. Le LSD agit sur les synapses des neurones sérotoninergiques en se liant aux récepteurs 5HT_{2A}. Il s'agit donc d'un agoniste sérotoninergique. Comme nous avons pu le voir précédemment, les neuroleptiques atypiques sont des antagonistes de la sérotonine, qui en bloquant les récepteurs 5HT₂ permettent de contrôler les symptômes hallucinatoires chez les patients souffrant de délires chroniques notamment dans le cas des patients schizophrènes.[7]

III.2.4. Le domaine cholinergique :

L'acétylcholine est un neurotransmetteur de formule brute : C₇H₁₆NO₂, présentant une fonction ester et une fonction ammonium quaternaire. La charge positive sur l'azote qui donne un ammonium quaternaire est un pôle cationique important pour la liaison aux récepteurs. La fonction ester (-COO) joue également un rôle dans la liaison avec le récepteur, mais elle intervient surtout dans l'hydrolyse de l'acétylcholine par le cholinestérase pour l'arrêt du signal, d'où l'action fugace de l'acétylcholine. Cette molécule joue un rôle important à la fois dans le système nerveux central, où elle intervient dans l'apprentissage et la mémoire, mais également au niveau du système nerveux autonome, notamment dans les fonctions végétatives comme la salivation. L'acétylcholine est produite par l'enzyme choline acétyltransférase à partir de l'acétyl-coenzyme A qui est une molécule issue du métabolisme du glucose. Les récepteurs post-synaptiques sensibles à l'action de l'acétylcholine sont qualifiés de cholinergiques et sont classés en deux types : les récepteurs nicotiques et les récepteurs muscariniques.[7]

III.2.5. Les récepteurs nicotiques :

Ils appartiennent à la « superfamille » canaux ioniques et sont localisés sur les muscles striés squelettiques au niveau de la jonction neuro-musculaire. On les retrouve également sur les neurones centraux et périphériques, notamment au niveau des corps cellulaires des neurones postganglionnaires des voies sympathiques et parasympathiques. Ce sont des protéines pentamériques transmembranaires constitués de plusieurs sous-unités différentes α , β , γ et δ . Au niveau de la jonction neuro-musculaire, la fixation de l'acétylcholine au récepteur nicotinique de la fibre musculaire déclenche une augmentation de la concentration d'ion sodium Na^+ , provoquant ainsi une dépolarisation membranaire. Cette dépolarisation aboutit à un potentiel d'action qui se propage le long du sarcolemme (membrane musculaire) en libérant des ions calcium Ca^{2+} présents dans les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique. La fixation des ions calcium au niveau de la Troponine C permet la mise en place des ponts actine-myosine générant une contraction musculaire. Les récepteurs nicotiques musculaires jouent un rôle pivot dans l'initiation de la contraction musculaire, tandis que les récepteurs nicotiques neuronaux exercent plutôt une influence modulatrice sur le système nerveux central. Ils peuvent être présents du côté pré-synaptique où ils jouent un rôle de contrôle et de modulation de la libération de divers neurotransmetteurs. Lorsque l'acétylcholine se fixe sur les récepteurs nicotiques neuronaux, cela provoque une entrée d'ions sodium Na^+ dans la cellule, à l'origine d'un potentiel post-synaptique excitateur. Cette dépolarisation membranaire se propage le long de l'axone du neurone sous forme de potentiel d'action axonal entraînant une ouverture des canaux calciques. L'entrée des ions calcium Ca^{2+} intracellulaire permet une exocytose des neurotransmetteurs contenus dans les vésicules pré-synaptiques.[7]

III.2.6. Les récepteurs muscariniques :

Ce sont des récepteurs heptahélicoïdaux couplés aux protéines G. Le site de liaison de l'acétylcholine est situé au cœur des hélices transmembranaires. On distingue cinq récepteurs différents : M1, M2, M3, M4 et M5, qui vont soit activer une phospholipase C, soit inactiver l'adénylatecyclase. Les récepteurs muscariniques sont localisés au niveau des neurones parasympathiques post-ganglionnaires qui interviennent dans la régulation du fonctionnement des différents organes. Ils permettent l'activation des pompes $\text{H}^+ / \text{K}^+ \text{ ATPases}$ au niveau de

l'estomac, un myosis par contraction du sphincter irien, une diminution de la vitesse de conduction électrique auriculo-ventriculaire ralentissant le rythme cardiaque et diminuant la force contractile, une bronchoconstriction, une contraction de l'urètre et un relâchement du sphincter vésical permettant la miction. Sur le plan digestif, les récepteurs muscariniques une fois activés provoquent une augmentation du péristaltisme et un relâchement sphinctérien accélérant le transit. D'autre part, ils augmentent les sécrétions du tube digestif et des glandes annexes, notamment celles des glandes salivaires.[7]

III.3. Les récepteurs histaminergiques H1 :

Le blocage des récepteurs histaminergiques H1 entraîne 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.[7]

III.4. Les récepteurs adrénnergiques $\alpha 1$:

Le blocage des récepteurs $\alpha 1$ 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.

III.5. Le domaine glutamatergique :

Considéré comme l'interrupteur du cerveau, le glutamate est le neurotransmetteur excitateur principal du système nerveux central, puisqu'il peut exciter tous ses neurones. Il joue un rôle clé dans de nombreuses pathologies psychiatriques, dont la schizophrénie.

Le dysfonctionnement du système glutamatergique entraîne des conséquences sur le système dopaminergique, ce qui en fait une cible privilégiée dans le développement de futurs agents psychopharmacologiques pour le traitement de la schizophrénie et même la dépression.

Synthèse :

Le glutamate ou acide glutamique est un acide aminé servant à la biosynthèse des protéines, et qui joue aussi le rôle de neurotransmetteur. Sa synthèse se fait dans les cellules gliales,

lorsqu'il est libéré des vésicules synaptiques qui étaient stockées dans les neurones glutamatergiques, il interagit avec les récepteurs synaptiques est alors capté par les cellules gliales par une pompe de recapture connue sous le nom de transporteur d'acide aminé excitateur (EAAT).

Après recapture par la glie, le glutamate est converti en glutamine par la glutamine synthétase, mais il est possible qu'une fraction soit converti en glutamine comme réserve de neurotransmetteur. La glutamine est libérée par un transporteur appelé transporteur spécifique d'acide aminé neutre (SNAT), ou par un second transporteur connu sous le nom de transporteur alanine-sérine-cysteine(ASC-T).

Une fois à l'intérieur des neurones, la glutamine est transformée de nouveau en glutamate à des fins de neurotransmission par une enzyme mitochondriale appelée Glutaminase. Le glutamate est alors transporté dans des vésicules, synaptiques où il est stocké en attendant un relargage durant le processus de neurotransmission. Une fois relargué, les actions produites sont stoppées, non pas par une dégradation enzymatique, mais par un déplacement des EAAT des neurones ou des cellules gliales, et le cycle peut alors recommencer.

Récepteurs glutamatergiques :

On note la présence de plusieurs types de récepteurs glutamatergiques, y compris la pompe EAAT et le transporteur vésiculaire synaptique du glutamate (vGluT), ils sont liés à une protéine G. Certains sous types de récepteurs peuvent se situer sur les neurones présynaptiques, où ils fonctionnent en tant qu'autorécepteurs afin d'empêcher la libération du glutamate.

Les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (acide propionique- α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole) et kainate pour le glutamate, nommés ainsi car les agonistes se fixent spécifiquement à eux, appartiennent tous à la famille des récepteurs canaux ioniques ligand-dépendants. Ils ont tendance à être post-synaptiques et fonctionnent ensemble pour moduler l'excitation, en permettant au sodium d'entrer dans le neurone afin de le dépolariser.

Hypothèse :

L'existence d'un hypofonctionnement de l'activité des récepteurs NMDA secondaire à des anomalies durant le développement, pourrait être incriminée dans la schizophrénie. Cette

hypothèse résulte en grande partie à des observations montrant que l'utilisation des antagonistes des récepteurs NMDA, tels que la PCP(phencyclidine) ou la kétamine, chez des sujets normaux, rend les récepteurs NMDA hypofonctionnels, et provoque des symptômes psychotiques très proches des symptômes schizophréniques.

Un ensemble complexe d'interactions permet au glutamate d'influer sur la libération de dopamine. La plus pertinente en ce qui concerne la schizophrénie est la voie glutamatergique qui régule les réseaux dopaminergiques mésolimbique et mésocortical. Les réseaux glutamatergiques cortico-tronc cérébral régulent la production de glutamate du cortex vers le centre de production de neurotransmetteurs du tronc cérébral appelée aire tegmentale ventrale (ATV) pour la projection dopaminergique mésolimbique et pour les projections dopaminergiques mésocorticales.

On pense que dans la schizophrénie, l'hyperactivité dopaminergique des neurones mésolimbiques situé en aval est associée aux symptômes positifs, mais elle est actuellement expliquée en théorie par la dysconnectivité des neurones glutamatergiques situés en amont.

De la même manière, l'hypoactivité des neurones dopaminergiques mésocorticaux est associée aux symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie.[1]

IV. Classification des antipsychotiques :

Les antipsychotiques ne constituent pas un ensemble de molécules homogènes, de ce fait 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. Cependant on peut les classer selon plusieurs critères : soit selon leurs effets cliniques soit selon leur structure chimique. Néanmoins on considère que le second critère est le plus pertinent dans la mesure où les effets cliniques des neuroleptiques découlent de leur structure chimique et de leur profil d'action sur les différents récepteurs même si la structure chimique ne permet pas de prédire avec exactitude les effets thérapeutiques d'un médicament.

IV.1. Classification selon les effets cliniques :

De nombreuses classifications des antipsychotiques ont été proposées avec notamment celle de Lambert et Revol en 1960 qui classe les antipsychotiques selon leurs effets sédatifs et incisifs.

Plus tard en 1972 Bobon et son équipe ont réalisé une classification permettant d'évaluer dans six domaines les effets d'un neuroleptique donné, à une posologie donnée, ce qui permet de quantifier les différents effets d'une molécule : l'effet sédatif ou ataraxique (AT), anti- maniaque (AM), anti-autistique (AA), anti-délicrant (AD), extrapyramidal (EP) et adrénolytique (AL). Cette étoile met en lumière la puissance de chaque effet avec une échelle de 0 à 5.[8]

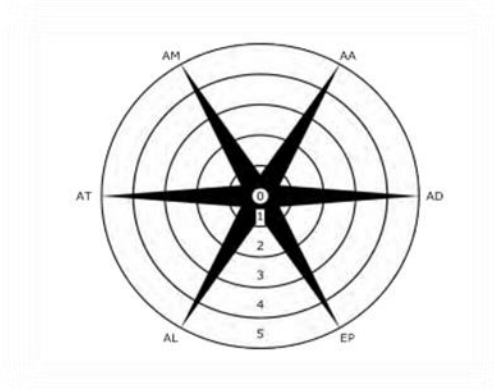


Figure 1 : Etoile de liège selon Bobon et al.[8]

Comme exemple, prenons les cas de la chlorpromazine, Largactil® et de l'halopéridol, Haldol®. Nous pouvons donc observer que les deux effets majoritaires de la chlorpromazine sont la sédation et le blocage de récepteurs α_1 -adrénergiques, cependant l'intensité des effets est moyenne car elle est évaluée à 3 sur l'échelle. En conclusion, cette molécule est « polyvalente » avec une action faible à modérée sur les six domaines de l'Etoile de Liège :

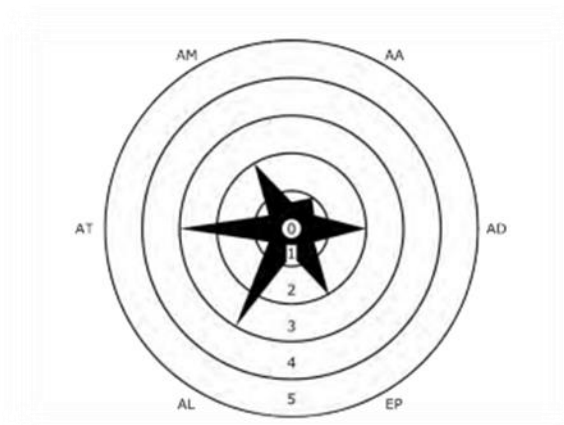


Figure 2 : Etoile de Liège de la Chlorpromazine.[8]

Contrairement à la chlorpromazine, l'halopéridol a une action préférentielle sur la manie, les délires et a comme effet indésirable plus marqué, les manifestations extrapyramidales.[8] Ces faits rejoignent ceux des classifications précédentes :

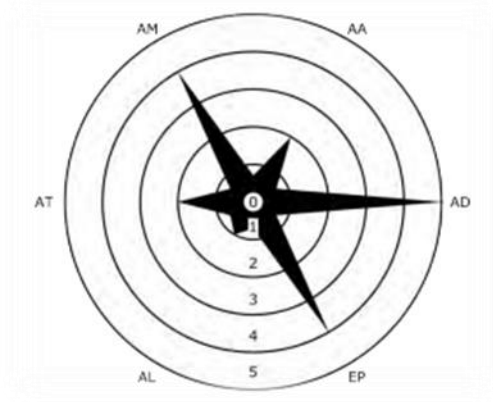


Figure 3 : Etoile de Liège de l'Halopéridol.[8]

Deniker et Ginester en 1976 ont opposé selon un axe vertical l'effet sédatif à un autre effet de ces médicaments : l'effet désinhibiteur. Cette classification distingue quatre catégories de neuroleptiques, qu'elle place sur un axe allant du pôle sédatif au pôle désinhibiteur :

- Les sédatifs (type lévomépromazine ou chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants ;
- Les moyens (type thioridazine, propériciazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés ;
- Les polyvalents (type halopéridol, pipotiazine, fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédatrice, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires
- Les désinhibiteurs (type sulpiride, prochlorpérazine ou Témentil®), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques.[9]

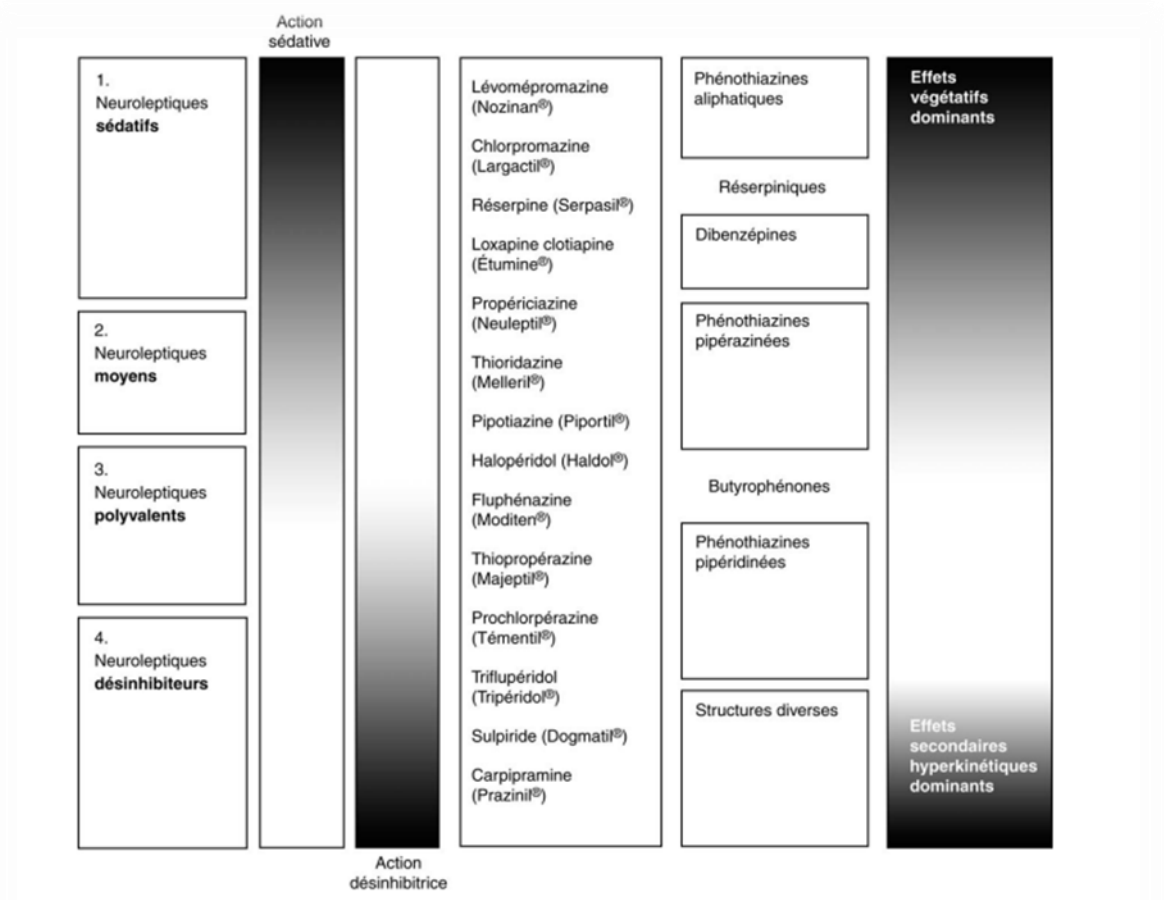


Figure 1 Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes.²

Figure 4 : Classification de Deniker et Ginester.[9, 10]

Actuellement pour plus de simplicité, on distingue trois effets : sédatifs, antiproductifs et antidéficitaires (désinhibiteurs).[10]

IV.1.1. L’effet sédatif :

La société française d’anesthésie réanimation a défini en 2001 la sédation comme étant « l’utilisation de moyens médicamenteux ou non, destinée à assurer le confort physique et psychique du patient et à faciliter les techniques de soins ». Certains neuroleptiques vont permettre de calmer le patient en induisant un état d’indifférence psychomotrice diminuant l’initiative motrice et provoquant une neutralité émotionnelle utile dans les phases aiguës des psychoses afin de tempérer l’agitation du patient. L’effet sédatif va être particulièrement recherché au cours des schizophrénies et des états maniaques. On pourra constater chez le patient un état de passivité et de somnolences due aux effets antihistaminiques de la molécule.

IV.1.2. L'effet anti productif :

L'effet antiproductif des neuroleptiques traduit leur efficacité sur les activités délirantes ou hallucinatoires particulièrement recherché dans le cadre de troubles paranoïdes. On constate dans la littérature que les neuroleptiques présentant un profil antiproductif marqué comme notamment les antipsychotiques de seconde génération sont responsables de troubles extrapyramidaux prononcés.

IV.1.3. L'effet anti déficitaire :

Les symptômes déficitaires ou négatifs qui peuvent apparaître au cours des psychoses sont classiquement l'indifférence, la pauvreté des expressions, le repli sur soi, la perte d'initiative et l'émoussement affectif. Le patient présente souvent une difficulté à terminer une tâche ou planifier des projets à long terme, une apparence physique négligée et un désintérêt pour sa toilette corporelle et buccale. Les antipsychotiques typiques et atypiques montrent une efficacité mitigée sur ces symptômes négatifs.

IV.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.[8]

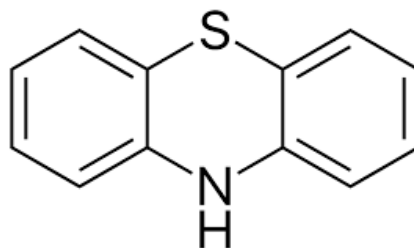


Figure 5 : schéma représentant la molécule de phénothiazine dont dérivent les éléments de la famille des phénothiazines.

IV.2.1. Les neuroleptiques de première génération :

Il s'agit des premiers neuroleptiques qui ont été mis au point à partir des années 1950. Le premier neuroleptique a été la chlorpromazine commercialisée sous le nom de Largactil® par le laboratoire Rhône-Poulenc. La chlorpromazine qui à l'origine avait été synthétisée dans le but d'induire un état de détachement psychologique s'est avérée efficace sur les patients schizophrènes. Au cours des années suivantes, de nombreuses molécules dérivées de la famille des phénothiazines ont été créées. Les neuroleptiques agissent sur les neurones et plus spécifiquement sur les neurotransmetteurs qui permettent la transmission du signal nerveux et ainsi la communication inter-neuronale. Le neurotransmetteur le plus visé par les premiers neuroleptiques mis au point est la dopamine entraînant une diminution de l'intensité des émotions permettant ainsi de réduire les symptômes psychotiques en luttant contre la désorganisation des pensées. En effet, il s'est avéré que les neuroleptiques classiques entraînent un blocage de la dopamine et notamment les récepteurs D2. Si le blocage des récepteurs D2 de la dopamine permet de supprimer les symptômes hallucinatoires, il est également à l'origine de troubles moteurs généraux invalidants que l'on regroupe sous le terme de « syndrome extrapyramidal » caractérisé par des tremblements et des mouvements désordonnés involontaires touchant aussi bien les membres supérieurs et inférieurs que la tête, le cou et la mâchoire. Ce syndrome dit également « parkinsonien » est provoqué en outre par l'action antagoniste dopaminergique des neuroleptiques. Ces mouvements intempestifs, notamment de la mandibule, provoquent des pathologies oro-faciales telles que le bruxisme et des dysphagies altérant significativement la qualité de vie du patient.

IV.2.1.1. Classification chimique :

Ils sont organisés en 4 classes pharmaceutiques distinctes :

- **Les phénothiazines**

Les phénothiazines, constituées d'un noyau tricyclique dont le noyau central présente un atome de soufre et un atome d'azote opposé qui est porteur d'un radical variable. C'est la nature de cette chaîne qui définit la sous classe de la substance, elle détermine également l'affinité du produit pour les récepteurs à l'histamine, l'acétylcholine, ou la noradrénaline, et par conséquent conditionne les effets hypnotiques et sédatifs de la molécule.

Ils sont classés en trois sous-groupes :

1. les phénothiazines aliphatiques (les moins actifs) : chlorpromazine, lévomépromazine, acépromazine, cyamémazine
 2. les phénothiazines pipéridinées (contenant un atome d'azote entouré de plusieurs atomes de carbones) : pipotiazine, thioridazine, périciazine
 3. les phénothiazines pipérazinées (contenant deux atomes d'azotes dans un cycle saturé) : fluphénazine, trifluopérazine, thiopropérazine, prochlorpérazine, thiéthylpérazine, perphénazine.
- 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 :

1. Les butyrophénones pipéridinées : halopéridol, triflupéridol, dropéridol, pipampérone
 2. Les butyrophénones pipérazinés : fluanisone
 3. Les butyrophénones apparentées : penfluridol, pimozide
- Les benzamides

Ils sont dérivés du métoclopramide, ils présentent une structure plus complexe à part avec un cycle benzénique relié à plusieurs chaînes latérales dont un radical pipéridiné ce qui leurs confère leurs propriétés désinhibitrices et anti-déficitaires à faible posologie. Ils développent des actions antiémétiques importantes et anti-prolactine pour certains. Le sulpiride, tiapride, sultopride composent la classe.

- D'autres composés tricycliques

Par exemple les noyaux des phénothiazines sont modifiés comme pour les dérivés du thioxanthène, où à la place de l'atome d'azote se trouve un atome de carbone porteur d'une chaîne latérale variable : le chlorprothixène, le flupentixol, le thiothixène et le zuclopenthixol

IV.2.1.2. Mécanisme d'action :

La propriété clef de la pharmacologie des neuroleptiques mise en évidence dans les années 1970 est l'antagonisme D2 sur la voie dopaminergique méso-limbique. Cependant, cet antagonisme n'est pas sélectif de la voie méso-limbique. L'action est retrouvée sur les voies nigro-striée, méso-corticale et tubéro-infundibulaire. Cette action est alors responsable des effets bénéfiques sur la symptomatologie positive mais également des effets indésirables. D'autre part, trois autres propriétés pharmacologiques sont communes et plus responsables d'effets indésirables que d'effets recherchés : un antagonisme muscarinique M1, un antagonisme histaminique H1 et un antagonisme adrénergique α_1 . [1, 8]

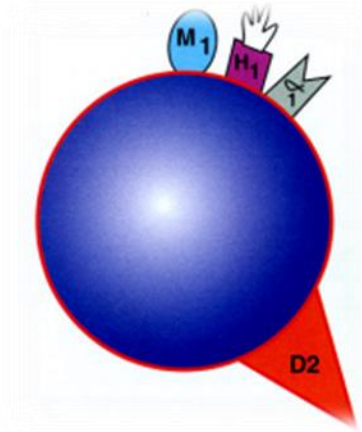


Figure 6 : Profil pharmacologique de la Chlorpromazine

Ex : la chlorpromazine présente une relativement haute affinité pour ces 3 récepteurs et entraîne de nombreux effets secondaires.

Ex : l'halopéridol est dépourvu de composantes antagonistes M1 et H1 et présente des effets secondaires différents. [11]

❖ **L'Halopéridol** : L'halopéridol, de la famille des butyrophénones, est classé comme neuroleptique de forte puissance

Les caractéristiques d'un neuroleptique de forte puissance sont :

- Faible affinité pour les récepteurs H1, M1 et α_1
- Faible dose suffisante pour avoir le même effet recherché

La molécule a une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques notamment les récepteurs D2 et D4. Cette propriété fait de l'halopéridol, une molécule à fort potentiel anti productif et anti-hallucinatoire. Cependant cela entraîne fréquemment des symptômes neurologiques extrapyramidaux.[11]

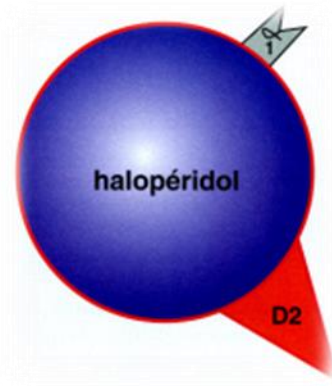


Figure 7 : Profil pharmacologique de l'Halopéridol.

Les indications de l'halopéridol :

- Etats psychotiques aigus et chroniques (schizophrénie, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses, hallucinations chroniques).

IV.2.1.3. Effets indésirables :

Les effets indésirables sont aussi variés que les différentes cibles des molécules neuroleptiques. Nous allons détailler ces effets en fonction des cibles pharmacologiques.

IV.2.1.3.1. L'antagonisme D2[12] :

Les antipsychotiques classiques ont la propriété commune de bloquer les récepteurs dopaminergiques D2 ; cette action antagoniste s'exerce par l'intermédiaire de quatre voies dopaminergiques, les quatre voies dopaminergiques de la schizophrénie sont :

- La voie mésolimbique
- La voie mésocorticale
- La voie nigrostriée
- La voie tubéro-infundibulaire

C'est en cela que repose l'efficacité thérapeutique des antipsychotiques mais aussi de leurs effets indésirables tels que :

- ❖ **Les dystonies** : Elles sont dues à l'antagonisme de l'action de la dopamine sur ses récepteurs au niveau de la voie nigrostriée, où Les neurones dopaminergiques inhibent l'activité d'interneurones cholinergiques du striatum, dont l'effet propre est d'augmenter le tonus musculaire. L'utilisation d'antipsychotiques entraîne la disparition de l'effet inhibiteur de la dopamine, d'où un excès de sécrétion d'acétylcholine qui provoque une augmentation du tonus musculaire.
- ❖ **Syndrome pseudo parkinsonien** = syndrome akinéto-hypertonique : Il est caractérisé par une hypertonie, une akinésie d'intensité variable, une hyper salivorrhée, un ralentissement moteur, une perte des mouvements automatiques associés à la marche (balancement des bras), une hypertonie musculaire de repos cédant par à-coups (syndrome de la roue dentée), un tremblement. La prévalence est de 30% avec l'halopéridol. L'apparition des symptômes extrapyramidaux est liée à un taux d'occupation des récepteurs D2 supérieur à 80% au niveau du striatum.
- ❖ **L'akathisie** : se traduit par l'incapacité de garder une position, avec une impatience motrice dans les membres inférieurs et une sensation d'inconfort. Une forme plus sévère peut être observée appelée tasikinésie, dont les symptômes sont une déambulation et un piétinement forcé ou une impossibilité de rester assis.
- ❖ **Les dyskinésies tardives** : Le blocage chronique des récepteurs D2 de la voie nigrostriée finit par donner des troubles moteurs hyperkinétiques appelés dyskinésies tardives, caractérisées 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, ainsi que par des mouvements rapides et brusques des membres pouvant être saccadés ou choréiformes (comme une danse). 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. Les dyskinésies tardives peuvent être permanentes ou intermittentes, diminuent au repos et pendant le sommeil, lors de tout geste volontaire.[12]

IV.2.1.3.2. L'antagonisme M1 :

L'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs cholinergiques muscariniques sont à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables atropiniques. Nous pouvons retrouver : une mydriase, des troubles de l'accommodation, une sécheresse buccale, une tachycardie, une rétention urinaire et une constipation. Il faudra être vigilant dans l'association d'un neuroleptique à un correcteur anticholinergique, en raison de l'augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables.[13, 14]

Néanmoins le potentiel atropinique des antipsychotiques peut aider à diminuer les symptômes neurologiques extrapyramidaux qu'ils provoquent. Car les récepteurs dopaminergiques D2 présents sur les neurones cholinergiques de la voie nigro-striée régulent la libération d'acétylcholine. Du coup l'addition des effets anti-dopaminergiques et de l'augmentation de l'acétylcholine est à l'origine d'un plus grand risque de syndrome extrapyramidal. Ce qui permet aux anticholinergiques de contrebalancer ces effets neurologiques.[1, 15]

IV.2.1.3.3. L'antagonisme H1 :

L'action des neuroleptiques sur les récepteurs histaminiques H1 est responsable d'une sédation qui peut être recherchée en début de traitement lorsque le patient se révèle agité. Elle est généralement transitoire. De plus, une augmentation de l'appétit et donc une prise de poids peuvent apparaître à cause de cet antagonisme H1.[14, 16]

IV.2.1.3.4. L'antagonisme $\alpha 1$:

L'antagonisme des récepteurs $\alpha 1$ adrénergiques provoque une sédation, effet qui se surajoute à l'antagonisme H1. De plus une hypotension artérielle et plus spécifiquement une hypotension artérielle orthostatique peut apparaître et nécessitera une surveillance rapprochée surtout en début de traitement. Elle se manifeste par des vertiges et des malaises dus à des changements de position.[17]

Cette hypotension va pouvoir entraîner une tachycardie réflexe. Ce qui se surajoute aux effets atropiniques. Des effets indésirables sexuels tels que des troubles de l'érection et de

l'éjaculation sont aussi à prendre en compte lorsqu'il y a une inhibition de l'action adrénergique. De plus, ces effets s'additionnent avec l'augmentation du taux de prolactine.[15]

IV.2.1.3.5. L'allongement de l'espace QT :

La plupart des antipsychotiques sont incriminés dans le syndrome du QT long acquis médicamenteux et notamment les phénothiazines avec la chlorpromazine. L'espace QT correspond à la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire. Il y a donc un allongement du temps de repolarisation du ventricule dû au blocage du canal potassique. L'allongement du QT est un facteur de risque pour l'apparition des torsades de pointe qui, elles-mêmes, peuvent entraîner des complications cardiaques à type de fibrillation ventriculaire, de syncope, et de mort subite.[17-19]

Le risque de mort subite est multiplié par 2,4 par rapport à la population générale. Une valeur de l'espace QTc supérieur à 500ms (Normes : hommes < 450ms et femmes < 430ms) pourrait contre-indiquer la prescription de neuroleptiques. Le QTc est l'espace QT corrigé pour la fréquence cardiaque.[17, 18]

Il existe des facteurs de risque supplémentaires tels que l'âge, le sexe féminin, un allongement congénital du QT, la bradycardie, l'hypokaliémie et une association avec d'autres médicaments à risque : anti-arythmiques, macrolides, antidépresseurs imipraminiques entre autres, Une surveillance par électrocardiographie se révèle nécessaire avant l'initiation et tout au long du traitement pour connaître l'état cardiaque du patient et son évolution.[17, 19]

IV.2.1.3.6. Le syndrome malin des neuroleptiques :

Syndrome hypertonique akinétique, rare mais pouvant être fatal, il est causé soit par une réduction soudaine de l'activité de la dopamine, soit par exposition à un antagoniste de la dopamine ou retrait des agonistes de la dopamine. Caractérisée par une altération de la conscience, la fièvre, la rigidité, le dysfonctionnement du système autonome et l'élévation de la créatine kinase. Il peut cependant se présenter de façon atypique sans certains de ses signes classiques conduisant à l'incertitude diagnostique.

Le DSM IV insiste donc à s'alarmer chez tout patient sous traitement antipsychotiques, et présentant un tableau rigidité musculaire et l'hyperthermie.[20]

IV.2.2. Les neuroleptiques de seconde génération :

Communément appelés neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques, ces derniers ont été développés à partir des années 1970 afin de diminuer les effets secondaires des molécules de première génération. Ils auraient des effets secondaires bien moins importants même si la littérature scientifique semble ne pas poser de consensus. Cette nouvelle génération de médicaments est réputée être plus spécifique et plus efficace notamment sur les schizophrénies résistantes. Les neuroleptiques de seconde génération agissent tout comme les neuroleptiques de première génération sur le système dopaminergique mais également sur le système sérotoninergique. Contrairement à leurs prédécesseurs dont l'action antagoniste dopaminergique s'effectue sur l'ensemble des récepteurs de la dopamine du cerveau, ces molécules vont agir à différents niveaux et cibler des groupes de neurones permettant ainsi de contrôler de manière plus spécifique les effets. Leur profil de liaison privilégie d'autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT de la sérotonine, les récepteurs H1 de l'histamine, les récepteurs noradrénergiques et les récepteurs à l'acétylcholine. Même si nous connaissons à l'heure actuelle les différentes cibles de ces molécules, le mécanisme d'action neurobiologique exact reste obscur car le blocage de ces récepteurs engendre des mécanismes de régulation et des cascades de réactions complexes.[21]

IV.2.2.1. Classification chimique :

Il existe une grande hétérogénéité entre ces différentes molécules.

- ❖ Les dibenzodiazépines : clozapine, olanzapine, quétiapine.

Ils possèdent une structure tricyclique proche des phénothiazines avec un noyau heptagonal accolé à deux cycles benzéniques et une chaîne latérale variable reliée au noyau heptagonal, ils ont des effets incisifs marqués associés à des effets sur la symptomatologie négative, ils développent également un effet sédatif important et ont des effets secondaires métaboliques non négligeables.

- ❖ Les benzisoxasoles : rispéridone.

Ils présentent une structure bicyclique sont apparentées aux butyrophénones et Ils ont des effets incisifs marqués associés à des effets sur la symptomatologie négative de certaines

maladies psychotiques chroniques comme la schizophrénie, ils développent également des effets neurologiques à forte dose.

- ❖ Les imidazolidinones : sertindole
- ❖ Les dérivés de la quinolinone : Classe proche des diphénylbutylpipérazines possédant un mécanisme d'action original. En effet, l'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT1a et possède aussi une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2a. Classée par certains auteurs comme molécule de troisième génération.[21]

Sans oublier l'amisulpride faisant partie des benzamides (classe chimique de première génération).

IV.2.2.2. Mécanisme d'action :

Sur le plan psycho-pharmacologique, les antipsychotiques atypiques sont des molécules complexes agissant sur de nombreux récepteurs avec des profils d'affinité différents et des effets secondaires variables d'une molécule à l'autre :L'antagonisme D2 :

La définition d'atypicité repose sur la réduction des effets secondaires neurologiques causés par l'antagonisme des récepteurs D2 de la dopamine. Il existe 4 voies dopaminergiques : nigrostriée responsable de la motricité ; mésolimbique responsable des phénomènes de motivation et de renforcement ; mésocorticale responsable des fonctions cognitives et affectives ; tubéro-infundibulaire en charge du contrôle de la prolactine.

L'antagonisme D2 vise alors à normaliser la voie mésolimbique, permettant la réduction des symptômes positifs. En revanche, cela renforce l'hypodopaminergie frontale, ce qui accentue les troubles cognitifs et les symptômes négatifs. Un syndrome extrapyramidal apparaît quand le blocage de la voie nigrostriée est supérieur à 80 %. L'action sur la voie tubéro-infundibulaire entraîne une hyperprolactinémie se traduisant par une galactorrhée, une gynécomastie et des troubles sexuels.[18]

IV.2.2.2.1. L'antagonisme 5HT2A :

Les récepteurs 5HT2A qui se trouve à la surface des neurones dopaminergiques, réduisent la libération de dopamine par leur liaison à la sérotonine : en antagonisant ces récepteurs, la libération dopaminergique est augmentée tout en diminuant l'antagonisme D2, ce qui limite les effets secondaires. On sait que cette modulation 5HT2A stimule la voie glutamatergique. Ce mécanisme d'action concerne la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine l'aripiprazole.[18]

IV.2.2.2.2. L'agonisme D2 partiel :

L'agonisme partiel se définit de la manière suivante en présence du ligand naturel pour le récepteur, la molécule agit comme un antagoniste; en l'absence du ligand naturel, la molécule agit comme un agoniste. L'aripiprazole possède cette propriété et peut être l'amisulpride également.[1]

IV.2.2.2.3. L'agonisme 5HT1A :

Ce mécanisme d'action se rapproche de l'antagonisme 5HT2A puisque les récepteurs 5HT1A augmentent la libération de dopamine et de glutamate. La clozapine et l'aripiprazole sont agonistes 5HT1A

Nous retrouvons deux types de récepteurs 5HT1A : ceux situés en post- synaptique sur les neurones pyramidaux glutamatergiques du cortex préfrontal et ceux situés en pré-synaptique sur les neurones sérotoninergiques du raphé médian.

- Les premiers, une fois stimulés, diminuent la libération du glutamate au niveau du tronc cérébral, ce qui empêche la libération du GABA et son action inhibitrice sur la libération de la dopamine. Ainsi, nous observons une augmentation de la libération de la dopamine dans le striatum et une diminution de l'incidence des symptômes extrapyramidaux.
- Les seconds, appelés également autorécepteurs, inhibent la libération de la sérotonine dans la fente synaptique. Sachant que la voie sérotoninergique comprend le raphé médian, le locus niger et le striatum, la diminution du taux de sérotonine limite sa fixation sur les récepteurs 5HT2A présents sur les neurones

striataux. Ainsi cela permet l'activation des neurones dopaminergiques et l'augmentation de la libération de la dopamine dans le striatum.[22]

IV.2.2.2.4. Les propriétés anticholinergiques :

La clozapine et l'olanzapine exposent à moins d'effets extrapyramidaux que les autres antipsychotiques atypiques grâce à des propriétés anticholinergiques. Quand la libération de dopamine est réduite par les antipsychotiques, le taux d'acétylcholine augmente ce qui peut générer une akinésie. Si la molécule possède un effet anticholinergique, on réduit la libération d'acétylcholine et donc l'akinésie. Les principaux effets secondaires liés aux propriétés anticholinergiques sont : au niveau central : sédation, confusion, troubles cognitifs, euphorie, au niveau périphérique : occlusion digestive (clozapine), constipation, dysurie, mydriase, sécheresse buccale.[23]

➤ Clozapine :

Le premier antipsychotique atypique et celui qui possède certainement le profil pharmacologique le plus complexe. Un dérivé dibenzodiazépinique, qui en plus de son activité antagoniste des récepteurs D4 et 5HT2A et agoniste sur les récepteurs D1, exerce une puissante activité anticholinergique (M1), adrénolytique (α 1), antihistaminique (H1), et c'est ce qui lui donne ses propriétés sédatives. Les phénomènes de prises de poids seraient surtout dus à l'antagonisme des récepteurs H1 et 5HT2A.

Plus précisément, la clozapine se lierait faiblement et se dissocierait rapidement aux récepteurs D2, expliquant en partie son profil d'effets indésirables distinct des autres antipsychotiques, Mais elle ne serait pas responsable de dyskinésies tardives ni d'hyperprolactinémie. Elle possède aussi des effets immunomodulateurs pouvant possiblement expliquer tant ses effets bénéfiques en résistance au traitement que certains de ses effets toxiques (ex : agranulocytose, myocardite, etc.).

Très efficace lors de l'échec des autres neuroleptiques. Utilisé en second choix dans les traitements longs pour les cas difficiles (violent, agressifs)

La clozapine associée au tabac verra sa demi-vie nettement diminuée à cause de l'induction du cytochrome P450-1A2 par ce dernier.[1, 2, 24, 25]

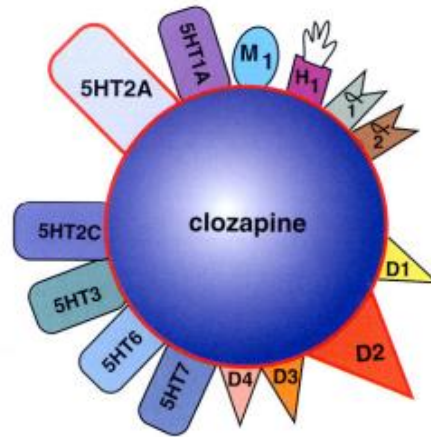


Figure 8 : Profil pharmacologique de la Clozapine.[1]

➤ **Olanzapine :**

Il est sûrement le plus puissant des atypiques, son profil pharmacologique est très proche de celui de la clozapine ce qui est compréhensible au vu de leur parenté structurale. Son atypicité semble également s'expliquer principalement par le blocage concomitant des récepteurs D2 et 5-HT2A. La prise de poids semble également induite par le blocage des récepteurs 5-HT2C. Il n'induit pas de dyskinésies tardives, ni d'hyperprolactinémie.[1, 2, 25]

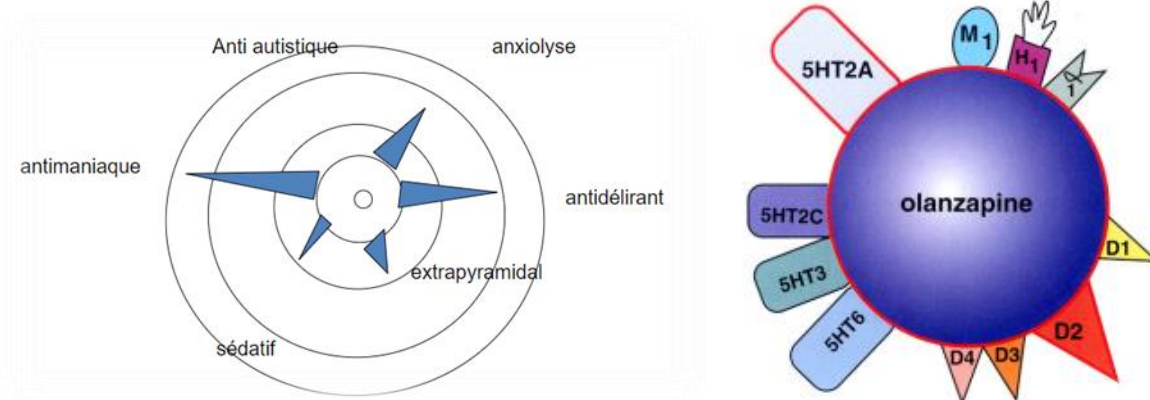


Figure 9 : Étoile de Liège et profil pharmacologique de l'Olanzapine.[1, 26]

➤ **Rispéridone et Paliperidone :**

Sa forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2a} lui confère des propriétés antihallucinatoires et permet la prévention des troubles extrapyramidaux qu'aurait suscité le blocage des récepteurs D₂ qui n'apparaissent que pour des doses assez élevées.[25]

Les différents effets de la rispéridone sont un effet antiproductif grâce à sa liaison aux récepteurs 5-HT_{2a} et D₂, un effet antidéficitaire par action sur les récepteurs 5-HT_{2a}, des effets sédatifs (D₂, α 1), des effets hypotenseurs avec vertiges orthostatiques (α 1) et une composante antidépressive (α 2). La rispéridone est moins responsable d'effets extrapyramidaux mais augmente le taux de prolactine.[25]

La paliperidone, quant à elle, se distingue par la perte de l'antagonisme (α 1) ce qui fait qu'elle n'est pas responsable de problème d'hypertension orthostatique contrairement la rispéridone.[1]

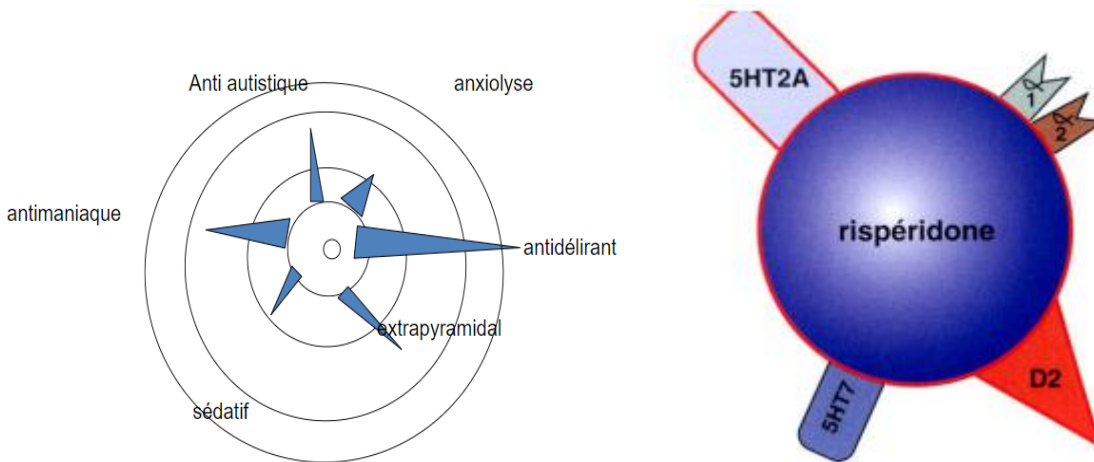


Figure 10 : Etoile de Liège et profil pharmacologique de la Rispéridone.[2, 26]

➤ **Quetiapine :**

Les propriétés agonistes partielles sur les récepteurs 5-HT_{1a} de la quetiapine et de son catabolite actif : la norquetiapine pourrait contribuer à l'efficacité du produit. La norquetiapine peut bloquer le transporteur de la noradrénaline NET et les récepteurs 5-HT_{2c} ce qui entraîne une augmentation des concentrations de noradrénaline et de dopamine : effet antidépresseur et procognitif.

La quétiapine a une affinité modérée pour les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, sérotoninergiques 5-HT_{2a} et 5-HT_{1a}, les récepteurs histaminergiques et surtout adrénergiques α 1 et α 2. Elle agit préférentiellement sur la voie mésolimbique. L'occupation des récepteurs D2 est plus faible (45%) et plus brève qu'avec les autres antipsychotiques, ce qui lui permet de n'induire aucun syndrome extrapyramidal ni d'augmentation de prolactine.

Par le blocage des récepteurs histaminergiques H₁, adrénergiques α 1 et cholinergiques M1, la quétiapine sera sédatif. Les propriétés antagonistes H₁ marquées contribuent à un effet inducteur du sommeil et à sa capacité à corriger les troubles du sommeil dans la dépression bipolaire et unipolaire.

Elle semble également posséder des propriétés d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine (comme un antidépresseur) susceptibles de la rendre intéressante dans le traitement des troubles de l'humeur.

Les indications de la quétiapine sont plus étendues que celles des autres antipsychotiques. En effet, elle est indiquée en cas de : Schizophrénie, En prévention des récives des troubles bipolaires (état maniaque et dépressif), En curatif lors d'épisodes maniaques et dépressifs (les autres antipsychotiques ne sont pas curatifs des états dépressifs), Ainsi, qu'en traitement adjuvant dans les épisodes majeurs du trouble dépressif majeur unipolaire.[1, 27]

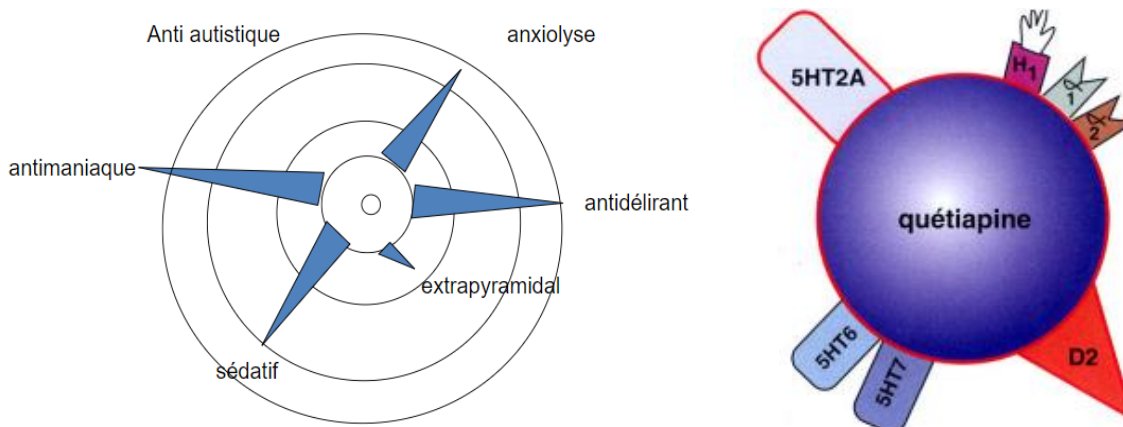


Figure 11 : Etoile de Liège et profil pharmacologique de la Quétiapine.[1, 26]

➤ **Aripiprazole :**

Antagoniste des récepteurs 5-HT_{2a} et agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1a} et D₂. Ce profil particulier lui confère des propriétés antidéficitaires marquées, et entraîne peu de troubles extrapyramidaux en dehors de l'akathisie. L'aripiprazole n'est pas sédatif car n'agit pas sur les récepteurs histaminergiques, muscariniques et adrénergiques. Ses indications sont : le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans, traitement des épisodes maniaques et prévention des récurrences des épisodes maniaques. L'aripiprazole est très fortement métabolisé par le CYP 3A4 et le CYP 2D6, il faut être vigilant quant à la prescription d'autres médicaments qui pourront être inhibiteur ou inducteur de ces cytochromes.[1, 28]

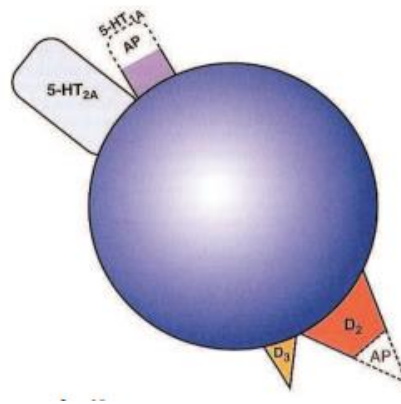


Figure 12 : Profil pharmacologique de l'Aripiprazole.[2]

➤ **Loxapine :**

Elle a un profil clinique double, d'abord d'un antipsychotique classique, Aux doses habituellement employées, ce qui fait qu'elle entraîne des symptômes extrapyramidaux et une hyperprolactinémie. Ensuite, la loxapine a plutôt un profil atypique à des doses inférieures, avec des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT_{2a} et D₂. Le catabolite de la loxapine : le N-méthyl loxapine inhibe la recapture de noradrénaline, lui suggérant des propriétés antidépressives.[1, 28]

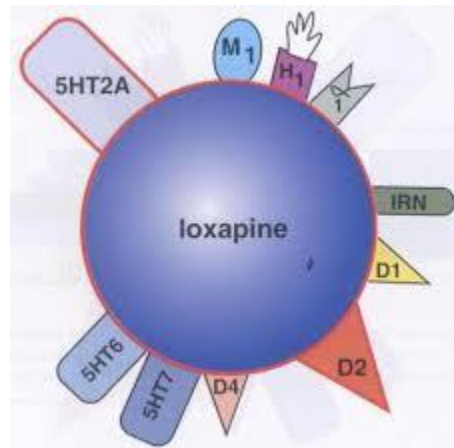


Figure 13 : Profil pharmacologique de la Loxapine[1].

➤ **Amisulpride :**

Ne possède pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT_{2a} ou 5-HT_{1a}, mais pourrait être un agoniste partiel, plutôt qu'un antagoniste au niveau des récepteurs D₂. Cette molécule agit à la fois sur les récepteurs D₂ et D₃. Son affinité pour les récepteurs D₃ est deux fois plus élevée que pour les récepteurs D₂, celle pour les autres récepteurs étant plus faible. Les récepteurs D₃ ont pour partie statut d'autorécepteur, leur blocage conduit à une intensification de la transmission dopaminergique au niveau méso-cortical aux faibles doses, ce qui sera utile dans les formes déficitaires de la schizophrénie (effet désinhibiteur). Aux doses plus élevées (400-800mg), le blocage des récepteurs D₂ permettra d'avoir un effet antiproductif. L'amisulpride se lierait ainsi de façon préférentielle aux récepteurs dopaminergiques de la voie méso-limbique.[1, 10, 28]

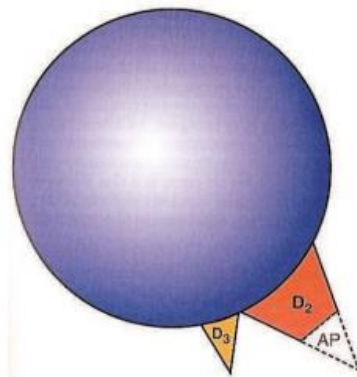


Figure 14 : Profil pharmacologique de l'Amisulpride.[1]

IV.2.2.3. Effets indésirables [5, 19] :

➤ **La clozapine** : Ses effets secondaires peuvent être :

- Risque vital d'agranulocytose, induite chez 1% des patients pendant les 3 premiers mois de traitement, la fréquence devient beaucoup moins importante surtout après 1an. L'agranulocytose induite par la clozapine peut être transitoire, mais nécessite une surveillance sévère.
- Risque d'épilepsie à forte dose
- Ralentissement du transit gastro-intestinal et –incontinence
- Prise de poids très importante (antagonisme 5HT_{2C} + H₁)
- Effet sédatif (H₁ et muscarinique)
- myocardite
- tachycardie par blocage vagal
- hypersalivation
- altération de l'électroencéphalogramme dans 25 % des cas, avec un risque convulsif qui peut être diminué par de la lamotrigine.
- La clozapine sera contre-indiquée en cas d'antécédents d'agranulocytose, d'affection cardiaque, hépatique ou rénale sévère, d'épilepsie non contrôlée, de risque de glaucome par fermeture de l'angle et de risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique

➤ **Olanzapine** :

- la tendance au surpoids
- la sédation et l'hypotension orthostatique
- L'impuissance, ainsi que les troubles liés à une hyperprolactinémie (aménorrhée, galactorrhée)

➤ **Risperidone** :

Atypiques à faible dose, présente des propriétés 'typiques' à forte dose

- Dyskinésies à forte doses
- Troubles endocriniens (augmente la prolactine)
- Prise de poids modérée
- Peu sédatif (pas H₁) Très efficace

- Hypotension orthostatique.
 - l'insomnie, la fatigue, l'agitation, les troubles cognitifs, la difficulté à lire et écrire, le retrait émotionnel, le trouble de la libido, l'anxiété, la constipation et les céphalées.
 - Les effets moins communs : somnolence, gynécomastie, impuissance et troubles sexuels divers
- **Quétiapine :**
- somnolence, c'est l'effet secondaire le plus fréquent
 - Prise de poids importante, voir diabète
 - effets anticholinergiques (bouche sèche, somnolence, confusion...)
 - tachycardie (augmentation du rythme cardiaque) ;
 - Hypertension orthostatique
 - indigestion, douleurs abdominales, constipation
 - problèmes de concentration : difficulté à lire et / ou écrire.
 - Pas de dyskinésies tardives, pas d'hyperprolactinémie
- **Aripiprazole :**
- maux de tête, fatigue, somnolence
 - nausées, vomissements,
 - digestion difficile, constipation, salivation excessive,
 - étourdissement, insomnie,
 - agitation, anxiété, mouvements involontaires, tremblement et vision trouble.
 - hypotension orthostatique
- **Loxapine :**
- constipation ;
 - xérostomie
 - étourdissement ;
 - akathisie ;
 - trouble de la parole ;
 - syndromes extrapyramidaux (dose dépendant)
 - vision trouble
 - rétention aiguë d'urine
 - somnolence

- dyspnée, congestion nasale.
- Elle peut induire une rétinite pigmentaire, donc sera contre-indiquée en cas de rétinopathie.

➤ **Amisulpiride :**

- Un allongement de l'espace QTc dépendant de la dose
- hyperprolactinémie, et une aménorrhée et galactorrhée chez les femmes
- des nausées
- une prise de poids et même obésité et diabète
- des insomnies
- de l'anxiété ou de l'agitation
- de l'akathisie
- des dysfonctions sexuelles
- des dyskinésies tardives

V. Pharmacocinétique des antipsychotiques :

La pharmacocinétique est une sous-discipline de la pharmacologie qui a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. Cette discipline permet de définir la voie d'administration la plus adaptée du médicament et d'optimiser le schéma posologique. Elle comprend schématiquement quatre phases de la vie du médicament une fois ingérée : son absorption, sa diffusion dans l'organisme, son métabolisme et son élimination.

La résorption gastro-intestinale des neuroleptiques est extrêmement variable d'un individu à l'autre. En outre, les neuroleptiques subissent un effet de premier passage hépatique important et très variable lorsqu'ils sont administrés par voie orale, diminuant ainsi la quantité de neuroleptique disponible. Leur volume de distribution est élevé du fait de leur importante lipophilie.[7]

V.1. Pic plasmatique et biodisponibilité :

Le délai d'apparition du pic plasmatique dépend avant tout de la voie d'administration. Les formes injectables (intramusculaires) sont adaptées aux interventions urgentes car elles se caractérisent par un pic précoce et une vitesse de résorption rapide, alors que les formes orales

entraînent une résorption intestinale dont l'importance est proportionnelle à la liposolubilité de la substance considérée et ont un pic généralement plus tardif et moins élevé.

Administrés sous forme intramusculaire, les neuroleptiques d'action immédiate bénéficient d'une biodisponibilité supérieure à 90 %, alors que leur concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 30 minutes (sauf la loxapine dont le pic n'est atteint qu'après 2 h). Les formes d'action retardée sont également injectées par voie intramusculaire sous la forme de substances n'ayant pas d'effet pharmacologique immédiat. La biodisponibilité de ces substances est importante, les concentrations maximales sont atteintes en plusieurs jours, ce qui autorise des administrations espacées (Tableau 3). Examinons maintenant les données en rapport avec une administration orale. Les phénothiazines sont absorbées rapidement du fait de leur liposolubilité, le pic plasmatique étant atteint en moyenne en 2 à 3 heures. Leur biodisponibilité est inférieure à 60-70 % et, de plus, éminemment variable d'un sujet à l'autre, du fait d'un effet de premier passage hépatique. De ce fait, les posologies utilisées doivent être adaptées à chaque patient. De plus, des facteurs alimentaires peuvent diminuer l'absorption de ces médicaments. En effet, les jus de fruits, le lait, le thé et le café peuvent entraîner la formation d'un précipité insoluble en milieu acide. Les produits laitiers entraînent également une diminution de résorption des phénothiazines par un autre mécanisme : l'alcalinisation qu'ils produisent diminue en elle-même la résorption de produits acides tels que ces médicaments. [31] Les butyrophénones sont elles aussi lipophiles. Elles sont soumises à un effet de premier passage hépatique important. Leur biodisponibilité est supérieure à 50 % et leur pic plasmatique est atteint après quelques heures (moins de 1 h par voie intramusculaire). Elles sont soumises, comme les phénothiazines, à l'effet alcalinisant des produits laitiers. Les thioxanthènes ont une biodisponibilité d'environ 50 %. Cette valeur s'explique non par un effet de premier passage, qui est faible pour ces composés, mais par une faible absorption entérale. Le pic plasmatique est atteint en quelques heures. Les benzamides ont une biodisponibilité variable d'un composé à l'autre (entre 20 et 80 %) et un pic plasmatique compris entre 1 et 4 heures. Les repas riches en sucres peuvent réduire leur biodisponibilité. Leur clairance rénale est réduite en cas d'insuffisance rénale. Les dibenzodiazépines et dérivés ont une biodisponibilité moyenne d'environ 50 à 60 %. Du fait d'un fort effet de premier passage hépatique, il existe une importante variabilité interindividuelle. Leur pic plasmatique est atteint en quelques heures. Le sexe, l'âge, peuvent s'accompagner d'une augmentation des taux plasmatiques de clozapine ou d'olanzapine. Les benzisoxazoles sont

absorbées rapidement (en 1 à 2 h), mais leur biodisponibilité ne dépasse pas 66 à 82 % en raison d'un effet de premier passage. La biodisponibilité de la ziprasidone est de 60 %

V.2. Demi-vie :

Cette caractéristique conditionne, d'une part le nombre de prises quotidiennes, qui peut varier d'une à trois en fonction des substances et, d'autre part, le délai nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre (en règle 4 à 5 demi-vies). Les valeurs des demi-vies des principaux neuroleptiques figurent dans les Tableaux 2,4. La demi-vie d'élimination varie considérablement selon les molécules. Les produits dont la demi-vie est longue autorisent des prises uniques (zuclophenthixol, halopéridol, pimozide, rispéridone et olanzapine). À titre d'exemple, des métabolites de la chlorpromazine (comme avec d'autres substances lipophiles) ont été retrouvés dans les urines 2 ans après l'interruption du traitement.

V.3. Métabolisme :

La plupart des neuroleptiques sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450. Le cytochrome P450 (CYP450) est le nom général donné à une famille d'isoenzymes permettant l'oxydation du substrat, et présentant une affinité plus ou moins spécifique pour certains sous-groupes de médicaments. Les isoenzymes 1A2, 3A4 et surtout 2D6 sont plus particulièrement impliquées dans le métabolisme des neuroleptiques et dans certaines interactions médicamenteuses, car elles interviennent également dans le métabolisme de nombreux inhibiteurs de recapture de la sérotonine et dans celui d'antiarythmiques et de bêtabloquants. Certaines isoenzymes du CYP450 sont sujettes à un polymorphisme génétique. Ainsi pour le CYP450-2D6 il existe 5 à 10 % de Caucasiens métaboliseurs lents et quelques sujets déficients en cette enzyme. Le dépistage de ces sujets est possible. L'activité des cytochromes dépend également du sexe et de l'alimentation. Ces facteurs sont responsables de l'existence d'une variabilité interindividuelle du métabolisme des neuroleptiques entraînant une variabilité des effets thérapeutiques, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses. Parmi les facteurs alimentaires exerçant une action sur le métabolisme des neuroleptiques, on retiendra l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur deux isoenzymes (1A2 et 3A4) responsable d'une augmentation des taux de clozapine, de quétiapine, d'olanzapine, et de ziprasidone. Le tabac induit l'activité du cytochrome P450-1A2, entraînant une dégradation plus importante de l'olanzapine et de la clozapine, qui sont

métabolisées par cette isoenzyme. Il est donc nécessaire d'employer des doses plus importantes de ces médicaments chez les fumeurs. A contrario, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine comme la fluvoxamine, la paroxétine ou la fluoxétine et certains neuroleptiques (lévomépromazine et thioridazine) inhibent l'isoenzyme 2D6, ce qui a pour conséquence une augmentation des taux sanguins de nombreux neuroleptiques s'ils leur sont associés [30] (rispéridone, clozapine, olanzapine, sertindole, aripiprazole, halopéridol, thioridazine, chlorpromazine). L'halopéridol, le sertindole et l'aripiprazole sont également métabolisés par l'isoenzyme 3A4, qui est aussi responsable du métabolisme de la quétiapine et de la ziprasidone. Le CYP450- 3A4 est inhibé par des antidépresseurs (paroxétine, fluvoxamine et sertraline), par la carbamazépine et certains macrolides et, au contraire, peut être induit par le phénobarbital et la phénytoïne. Les antiarythmiques, certains antihistaminiques ou des antibiotiques comme les macrolides peuvent, en association avec certains neuroleptiques comme la thioridazine, le pimozide, le sertindole ou la ziprasidone, être responsables d'un allongement de l'espace QT et parfois de l'apparition de torsades de pointes. Les métabolites des phénothiazines sont actifs, quoique de façon inférieure aux molécules mères. Le métabolite principal de l'halopéridol est l'hydroxyhalopéridol, dont les effets cliniques sont inférieurs à ceux de la molécule initiale. Les métabolites des thioxanthènes sont peu actifs. Les benzamides sont peu métabolisés (leurs métabolites étant inactifs) et principalement éliminées par voie urinaire. Les métabolites des dibenzodiazépines ont une incidence thérapeutique faible. Les benzisoxazoles sont éliminées par voie urinaire, certains métabolites étant actifs. Le métabolite de la rispéridone est la 9-OH-rispéridone qui possède des propriétés pharmacologiques proches de celles de la rispéridone, c'est la raison pour laquelle un polymorphisme enzymatique concernant le métabolisme enzymatique hépatique de la rispéridone a peu de conséquences cliniques. Les métabolites du sertindole sont inactifs.

- **Liaison aux protéines plasmatiques :**

Le degré de liaison est très variable selon les molécules mais, en général, plutôt élevé. Cependant, les dosages plasmatiques des neuroleptiques ne permettent pas de distinguer la fraction libre, seule active, et la fraction liée.[1, 10]

Chapitre II : L'observance Thérapeutique

I. Introduction :

La question de l'observance au traitement connaît depuis les années 1970 un net regain d'intérêt. Depuis cette époque, elle a donné lieu à de multiples conférences internationales et ouvrages de synthèse, consacrés initialement aux pathologies somatiques et secondairement aux troubles psychiatriques. C'est dans les domaines de la pédiatrie, des pathologies cardiovasculaires, du diabète, de l'asthme et de la psychiatrie que les travaux sur l'observance sont aujourd'hui les plus nombreux.[3]

Malgré tous les travaux, cette question reste, aujourd'hui encore, un thème difficile à aborder. Pourtant, ce phénomène par son ampleur devrait être considéré comme un problème majeur de santé publique.[29]

L'amélioration de l'observance thérapeutique pourrait avoir une plus grande influence sur la santé de notre population que la découverte de toute nouvelle thérapie, elle est la "prochaine frontière de l'amélioration de la qualité".[30]

Aujourd'hui près d'un patient sur deux ne suit pas correctement les prescriptions comprises sur une période courte. Pourquoi ? Et quel peut en être le remède, comment enseigner le bon usage du médicament ? Comment accroître l'observance thérapeutique ?[31]

II. Terminologie :

II.1. L'observance thérapeutique :

Le terme d'observance provient du vieux français et peut se définir comme « L'observation de la règle ». Il s'agissait alors surtout de la règle religieuse.[32]

En 2003 L'OMS propose la définition suivante : « C'est la correspondance existante entre le comportement d'une personne et les recommandations concernant un traitement préventif ou curatif »[33, 34]. En d'autres termes, cela correspond au degré d'adéquation entre le comportement, soit le pourcentage de comprimés pris par ce patient, et une prescription médicale ou une recommandation.[35, 36]

A partir d'une synthèse de la littérature, Misdrahi et al.[37] Définissent L'observance comme « le respect de la prescription, la parfaite concordance entre la conduite du patient et les conseils de prescription du médecin. C'est aussi la capacité pour un patient à entrer dans un programme thérapeutique en le Poursuivant jusqu'à son terme ».

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. La non-observance représente la non-prise du médicament prescrit ou le fait de ne pas suivre les recommandations faites par tout professionnel de santé. 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 excessive des prescriptions pouvant aller jusqu'à l'anticipation des prises de traitement ou la majoration des doses[3].

II.2. L'adhésion thérapeutique :

Les anglo-saxons utilisent le terme « adherence » qui signifie adhésion, et fait appel à la participation active du patient[35].

L'adhésion thérapeutique englobe l'adhésion primaire, l'observance et la persistance.

L'adhésion primaire est le fait qu'un patient nouvellement diagnostiqué, initie son traitement.

La persistance est la durée de prise d'un médicament, il est calculé par la durée moyenne entre l'initiation et l'arrêt du traitement. L'évaluation de la persistance est particulièrement intéressante dans le suivi des malades chroniques[38].

L'adhésion thérapeutique se définit comme le degré d'acceptation par le patient de son traitement ou de la stratégie thérapeutique.

Le malade participe à l'élaboration de la prise en charge thérapeutique proposée, définie en fonction de ses facteurs psychosociaux, environnementaux et motivationnels.[39]

La relation de confiance médecin-patient permet de définir un projet thérapeutique incluant la motivation du patient vis à vis des recommandations médicales.

Ceci soutend l'acceptation du malade de sa maladie et la compréhension de l'intérêt des traitements proposés[40].

II.3. L'alliance thérapeutique :

Couramment utilisé dans le suivi des patients atteints de maladies chroniques psychiatriques, ce terme d'alliance thérapeutique est encore peu employé dans le domaine des pathologies chroniques somatiques.

L'alliance thérapeutique fait appel au 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[41].

Une alliance thérapeutique réussie se traduit par un inversement du rapport de force, le patient a le sentiment d'avoir une « certaine emprise » sur son médecin et celui-ci renforce la confiance de son patient « en ne prêchant pas dans le désert »[42].

Ils définissent au mieux un plan d'action afin de traiter le malade, en prenant en compte d'un côté les objectifs thérapeutiques réalisables et la singularité du patient envisagé dans sa vie quotidienne.

III. Épidémiologie :

La non-observance est un problème qui a toujours préoccupé les soignants. Hippocrate disait que « les malades mentent souvent lorsqu'ils disent qu'ils prennent leurs médicaments »[43].

Aujourd'hui, l'amélioration de l'observance thérapeutique est un enjeu majeur de santé publique. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé, dans son rapport Adherence to long-term therapies. Evidence for action publié en 2003, que dans les pays dits développés, seuls 50 % des patients atteints de maladies chroniques respectaient leur traitement, ce chiffre étant probablement inférieur dans les pays sous-développés[39].

La mauvaise observance peut toucher toutes les pathologies.

Les taux d'observance sont en général meilleurs dans les pathologies aiguës[44].

Chez les patients traités pour des maladies chroniques, on observe une chute importante de l'observance six mois après l'introduction du traitement.

Ainsi, Le taux d'observance est plus élevé dans les pathologies psychiatriques que dans les pathologies médicales (diabète, hypertension artérielle).

Certaines études trouvent que l'observance est particulièrement altérée par le type de neuroleptique administrés, Cependant les antipsychotiques atypiques ont un taux d'observance plus élevé par rapport aux classiques, et ceci parce que les atypiques ont moins d'effets indésirables et par conséquent une meilleure qualité de vie. Mais ceci ne dit pas que les atypiques sont dénués d'effets indésirables.

Deux études de Connelly et Frank, que cite Olivier-Martin, montrent que dans le groupe des maladies psychiatriques, peu de différences ont été retrouvées entre les taux d'observance selon leurs origines dépressive, psychotique ou bipolaire. Cependant Bayle retrouve dans la psychose un taux de non observance s'élevant jusqu'à 80%.

D'après une autre étude sur des schizophrènes traités par des neuroleptiques classiques, 50% de ces patients 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 %[45].

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 oscillants entre 15 et 95% [46]. 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 [47].

L'absence de standard de mesure explique la variabilité des données de la littérature.

IV. La non-observance :

Reach [48] décrit la non-observance thérapeutique comme un phénomène complexe qui dépasse le simple cadre du médicament. Elle peut être globale ou focalisée sur un des aspects du

traitement. Elle peut fluctuer dans le temps. Elle peut enfin s'étendre à la ponctualité aux rendez-vous, aux recommandations hygiéno-diététiques ou aux modifications de mode de vie demandées au patient.

IV.1. Non-observance médicamenteuse :

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

Breen[49] et Salzman[50] incluent cependant, dans les comportements de non observance, la surconsommation médicamenteuse, rarement étudiée ni envisagée, dans ce domaine mais qui a, selon eux, d'importantes conséquences en termes de morbidité (surdosages, interactions médicamenteuses) et de consultations en urgences, au domicile ou à l'hôpital.

Il est possible d'identifier plusieurs modalités d'expression des conduites d'observance médicamenteuse qui vont de l'arrêt définitif du traitement à la prise groupée (Munzenberger et al., 1996)[51].

Tableau 1 : Les différentes formes de la non-observance.

Les différentes formes de non-observance, tiré de Munzenberger et al. (1996)

Gradation de la non-observance	Caractéristiques
Les arrêts définitifs	Forme de non-observance la plus aiguë Comportements non observants les plus visibles : « perdus de vue »
Les arrêts « momentanés »	Comportements décidés par les patients (par exemple pendant quelques semaines) Plus difficile à mesurer pour le médecin
Les « oublis »	Comportements les plus fréquents et difficilement visibles pour le médecin La quasi-totalité des patients avoue oublier fréquemment ou occasionnellement leurs médicaments
Les « prises groupées »	Comportements moins fréquents Prise de la totalité des médicaments en une ou deux prises par jour au lieu de trois

IV.2. Non-observance aux mesures hygiéno-diététiques :

La non-observance aux mesures hygiéno-diététiques est tout aussi importante que la non-observance médicamenteuse. Elle a des conséquences tout aussi graves.

Ce type de non-observance est d'autant plus d'actualité que le monde médical, tout comme les pouvoirs publics, mettent depuis quelques années l'accent sur la médecine préventive et prophylactique.

Par ailleurs, le traitement de nombreuses maladies chroniques nécessite 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.

Rappelons que seulement 50% des patients arrivent à modifier leur mode de vie après un infarctus du myocarde[52].

IV.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 adhérence médicamenteuse et adhérence au suivi.

Ce concept regroupe[53] :

- L'assiduité et la ponctualité aux rendez-vous de consultation[53],
- L'écart entre la date prévue de la consultation et sa date effective[53],
- La réalisation des contrôles sanguins ou de tout autre examen prescrit[53],

Deyo et Inui[54], 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, surtout dans la prise en charge des maladies chroniques.

Les auteurs nous invitent à ne pas confondre la « rupture thérapeutique », c'est à dire l'arrêt définitif des soins, demeurant relativement rare en pratique, et les « rendez-vous manqués », même répétitifs, situation plus fréquente et permettant bien souvent le maintien du lien thérapeutique. Certains parlent de rupture à partir de trois rendez-vous manqués, d'autres attendent huit rendez-vous manqués, d'autres enfin, ne parlent de rupture qu'après une période de quatre mois voire un an sans nouvelle du patient.

Le pourcentage moyen des rendez-vous manqués fluctue entre 10 et 30 %[54].

V. Les facteurs influençant l'observance :

L'observance est le résultat d'une interaction complexe entre différents groupes de facteurs, liés au patient, à la maladie, aux modalités de traitement, au système de soin et enfin aux facteurs socioéconomiques.

Tableau 2 : Facteurs prédictifs d'une faible adhésion thérapeutique [54].

Tableau 2 Facteurs prédictifs d'une faible adhésion thérapeutique.	
Les facteurs liés à la maladie	Les facteurs liés à la relation médecin-patient
Comorbidité psychiatrique	Surveillance médicale inappropriée
Déficit cognitif	Mauvaise relation patient-médecin
Maladie pauci ou asymptomatique	Contrainte aux soins
Défaut d' <i>insight</i> du patient par rapport à sa maladie	Oubli de rendez-vous
Les facteurs liés à l'accès aux médicaments	Facteurs liés à l'efficacité et la tolérance des médicaments
Entrave à la délivrance thérapeutique	
Coût des médicaments	La présence d'effets secondaires des thérapeutiques
Complexité du traitement	Un faible bénéfice thérapeutique attendu

V.1. Les facteurs liés au patient :

Différentes caractéristiques inhérentes au patient entrent en jeu dans la problématique de l'inobservance, il s'agit de facteurs socio-démographiques et économiques, de l'âge, de l'existence d'une éventuelle pathologie psychiatrique ou addictive associée ou encore de la qualité de l'entourage du sujet...[4, 55]

V.1.1. L'âge :

L'âge est un facteur important de risque de faible observance, notamment dans les âges extrêmes[56].

Tout débute dans l'enfance où le décideur n'est pas le patient mais ses parents. En effet, ceux sont eux qui sont responsables de l'acceptation et du respect du traitement. Cependant, en pédiatrie, l'acceptation du traitement passe d'abord par l'acceptation du goût, ce qui représente une contrainte supplémentaire. Vient ensuite l'adolescence, période critique à tous les plans, et particulièrement celui de l'observance. Comme dans toutes les pathologies chroniques, le déni de la maladie et de sa gravité sont présents, mais ils semblent exacerbés à cette période de la vie. L'observance est d'autant plus difficile qu'une partie du traitement doit être pris en dehors du domicile, ce qui expose l'adolescent à une différence avec le groupe. Par ailleurs, à un âge où le

patient est souvent en conflit avec l'autorité et recherche l'autonomisation, le contrôle du traitement peut devenir un enjeu qui interfère sur la qualité de l'observance. Il semblerait que plus l'enfant est âgé lors de l'apparition de la maladie, moins il soit observant[57, 58].

Chez la personne âgée, on peut assister 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[59].

À cela s'ajoutent des spécificités thérapeutiques, telles que le contexte de la polypathologie 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'oublis[60]. 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[61, 62].

V.1.2. Le sexe :

Selon certaines études, ce sont les femmes qui sont les mauvaises observantes car elles ont des difficultés à changer leur mode de vie[59]. Pour Kampman, le sexe masculin constitue un facteur de risque de la mauvaise observance[63].

Cependant la grande majorité des études ne retrouvent aucun lien entre la qualité de l'observance thérapeutique et le sexe des patients.

V.1.3. Le niveau intellectuel :

L'origine culturelle influence 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 aussi source de refus actif des traitements[56].

Le faible niveau d'éducation semble aussi être un frein à l'observance. Cependant, il est difficile d'isoler le facteur « niveau d'instruction » d'autres facteurs comme le milieu de vie ou l'existence de barrières culturelles et linguistiques.

L'activité professionnelle peut également, du fait de contraintes d'horaires, compliquer la prise médicamenteuse, notamment pour les prises en cours de journée[4].

V.1.4. Le statut marital :

Les facteurs liés à l'entourage familial semblent liés à l'observance. Dans la large étude de Brunner et al, les patients célibataires ont une observance moins bonne que les patients mariés. Sanjoko et al, rapporte le soutien familial comme un facilitateur de l'observance. Les patients ayant une personne à charge ont une observance significativement moins bonne que celles qui n'ont pas de personne à charge[64-66].

V.1.5. L'insight et les croyances du patient :

Les représentations du patient, ses croyances et sa personnalité influencent également l'observance.

La perception qu'a le patient de sa maladie est très importante. Le déni de la maladie ou de sa gravité est particulièrement fréquent, et représente le premier obstacle à l'adhésion à un traitement. Une étude portant sur l'asthme a montré qu'une grande proportion de patients ne reconnaît pas la potentielle gravité de leur maladie, ce qui favorise la mauvaise observance. Lors d'une étude concernant l'approche anthropologique des déterminants de l'observance dans le traitement de l'hypertension artérielle, Sarrandon-Eck a recueilli le témoignage d'un patient expliquant qu'il n'oubliait jamais de prendre ses antihypertenseurs, alors qu'il oubliait parfois les antidiabétiques oraux, parce que « le diabète, c'est le foie, le pancréas, alors que l'hypertension, c'est le cœur, et le cœur c'est le moteur, il est irremplaçable ». Ce propos illustre bien la hiérarchisation que peuvent faire les patients en fonction de leurs connaissances et de leurs représentations du corps et de la maladie. Ensuite, de nombreux patients sont méfiants vis-à-vis de leurs médicaments. Ils essaient parfois la posologie la plus faible possible et expérimentent des arrêts de traitement afin de vérifier l'impact sur leur santé.

Cette méfiance vient du fait que les médicaments ont tous et chez chacun une représentation particulière. Celle-ci est due à l'éducation, aux croyances, ainsi qu'aux expériences passées. Ainsi, certains traitements sont jugés inutiles, inefficaces, voire même néfastes (car « chimiques ») ou allant à l'encontre de certaines pratiques culturelles ou religieuses. De nombreux patients croient par exemple que la prise durable d'un traitement va entraîner une dépendance et une diminution d'efficacité, ce qui peut avoir pour conséquence des arrêts momentanés de traitements. Certaines molécules ont également une image négative : l'instauration de l'insuline est pour certains, synonyme de complications ; tout comme les corticoïdes inhalés sont parfois accusés d'être délétères à long terme. Les génériques sont, quant à eux, souvent accusés d'être moins efficaces, et pourvoyeurs d'effets indésirables supplémentaires. Pour certains patients, le fait qu'ils soient moins chers signifie qu'ils sont de moins bonne qualité. Par ailleurs, le nom et la galénique étant différents, certains patients se sentent perdus et ne reconnaissent pas « leur » médicament. Les génériques bouleversent alors le processus de fidélisation construit au fil des ans avec ce « bon traitement, qui leur était compatible »[35, 67].

V.1.6. Le statut socio-économique :

Le statut socio-économique joue également un rôle dans l'observance thérapeutique.

Les patients ayant des revenus modestes sont parfois dans l'incapacité d'acheter certains traitements parce que ceux-ci ne sont pas complètement pris en charge par la sécurité sociale.

La pauvreté affecte indirectement l'observance lorsqu'elle limite l'accès aux soins. Ainsi, dans une étude datant de 1997 portant sur 77 « sans-abri », les auteurs montrent une nette amélioration de leur observance lorsqu'ils sont inclus dans un programme de soins communautaire[29, 35, 55].

V.1.7. Qualité de l'entourage :

L'isolement social, le manque de soutien et les conflits familiaux sont des facteurs de risque d'inobservance. À l'inverse, une famille présente, faisant confiance aux soignants et convaincue de la nécessité du traitement, est gage de meilleure observance. Cependant, si l'entourage peut favoriser l'observance par une attitude positive, il peut, par ses propres croyances et expériences, jouer un rôle néfaste[4].

L'entourage familial a un rôle majeur chez l'enfant car c'est par lui que passe l'acceptation du traitement, et la garantie d'un suivi correct. Ce rôle est moindre chez l'adolescent. Cependant, des difficultés de communication au sein de la famille peuvent entraver l'observance des patients adolescents. À l'inverse, le degré de similitude entre l'opinion de l'adolescent malade et celle de ses parents concernant le niveau de responsabilité de ce dernier face au traitement, est un facteur de bonne observance. De la même manière, les conseils diversement interprétés provenant de professionnels de santé, de l'entourage ou même des médias peuvent être source de confusion et donc d'une mauvaise observance. Parallèlement, le fait de vouloir cacher sa maladie à son entourage peut conduire à une omission volontaire des prises médicamenteuses hors du domicile[55].

V.1.8. Le statut émotionnel :

Une bonne estime de soi influence favorablement l'observance. À l'inverse, la dépression est un facteur bien connu de non-observance du traitement. Di Matteo dans sa méta-analyse récente il a trouvé que les patients souffrant de dépression sont 3 fois plus susceptibles d'avoir une mauvaise observance des médicaments et un mauvais comportement de santé. L'anxiété, quant à elle, peut améliorer ou altérer l'observance des patients. Les patients très anxieux sont souvent non observants. En effet, la prise médicamenteuse rappelle la maladie. Lorsque l'anxiété est trop importante, l'oubli du traitement permet un évitement de la maladie, mécanisme de défense qui contribue à diminuer l'anxiété. À l'inverse, lorsque l'anxiété est absente, la menace représentée par la maladie n'est pas perçue, et la motivation donc l'observance diminuent. Dans la maladie chronique, un sentiment de lassitude peut aussi progressivement s'installer, pouvant conduire à des arrêts de traitements[3, 30].

V.1.9. Les conduites addictives (dépendance alcoolique ou toxicomaniaque) :

Pour la majorité des auteurs, les conduites addictives rendent l'observance aléatoire, qu'il s'agisse de l'alcoolisme ou de la toxicomanie.

A l'inverse, Chesney[55] cite une étude suisse (Broers et al., 1994) mettant en évidence deux points. D'une part, lorsque qu'un patient toxicomane accepte le traitement antiviral, son

observance n'est pas inférieure à celle des autres groupes à risque. D'autre part, les toxicomanes sous méthadone ont une meilleure observance que ceux qui continuent à utiliser de l'héroïne[55].

Cependant, il s'agit dans ce cas de patients toxicomanes bénéficiant d'un suivi médical régulier et sous traitement substitutif, témoignage d'une volonté de sevrage. On ne peut donc pas considérer cette population comme représentative de l'ensemble des toxicomanes.

Evans et Spelmanv[4] citent, quant à eux, une étude de Rosenberg (1974) montrant étonnement que les patients « contraints » au sevrage alcoolique ont une meilleure abstinence que les patients volontaires. Les auteurs suggèrent que des facteurs non liés à la santé interviennent dans la motivation des patients comme, par exemple, le risque de perdre son emploi chez un patient alcoolique[4].

V.1.10. Certains handicaps :

Certains handicaps, comme une surdité ou une amétropie, peuvent contribuer à diminuer l'observance. Cependant, nous pensons que dans ce contexte particulier, la non-observance provient plutôt des difficultés accrues de communication et de compréhension du patient, que directement de son handicap[55].

Il convient d'être particulièrement attentif avec ces patients.

V.2. Les facteurs liés à la maladie :

V.2.1. Le type de la maladie :

La nature de la pathologie est un facteur à prendre en compte. Ce phénomène touche toutes les spécialités et toutes les classes thérapeutiques. Les patients atteints de pathologies psychiatriques sont souvent peu observants, certains du fait d'un sentiment d'incurabilité, d'autres par négation de leur maladie et d'autres par sous-estimation de la gravité de leur pathologie. Cependant, même si de nombreuses études concluent à une observance moindre chez les patients traités pour des troubles psychiatriques que chez ceux traités pour des pathologies qualifiées d'organiques, cette différence ne semble pas si importante, et est en partie attribuable aux méthodes d'investigation de l'observance utilisées[4, 55].

V.2.2. Le caractère symptomatique ou non de la maladie :

Les caractéristiques de la maladie peuvent directement influencer l'observance thérapeutique.

La plupart des auteurs pensent que l'observance est améliorée lorsque la maladie est symptomatique et le traitement curatif, alors que la prise d'un traitement prophylactique, pour une pathologie asymptomatique, est un facteur de moins bonne observance : les patients se traitent d'autant plus facilement qu'ils se sentent immédiatement en danger. A l'inverse il leur est difficile de prendre un traitement au long cours lorsqu'ils se sentent bien[4].

Cependant pour Faloon, l'absence de symptômes pendant plusieurs mois peut améliorer comme ébranler l'observance, soit que le patient se dise que le traitement est efficace, soit qu'il se dise que le traitement n'est peut-être plus nécessaire.

Cette approche de Faloon nous amène à considérer un nouveau facteur, celui du délai de latence entre arrêt du traitement et l'émergence des symptômes. Si ce délai est long, le patient fera difficilement le lien entre l'arrêt du traitement et la décompensation, ce qui altère la qualité de son observance[55].

V.2.3. La gravité de la maladie :

Plus le patient a le sentiment que la maladie est grave ou sévère ou qu'elle entrave sur la vie sociale plus le traitement est bien observé. Par exemple : les patients atteints d'une insuffisance cardiaque ou d'une pathologie coronarienne ont une meilleure observance du traitement de l'HTA du fait d'une prise de conscience de la gravité de leur maladie.

La gravité de la maladie compterait moins que la perception qu'en a le patient. Si ce dernier n'a pas conscience cette gravité, l'observance thérapeutique en est diminuée[35].

V.2.4. La durée de la maladie :

La durée de la maladie joue également un rôle important. En effet, la majorité des auteurs trouvent que dans les pathologies chroniques, l'observance diminue progressivement avec le temps[4].

V.3. Les facteurs liés au traitement médicamenteux :

V.3.1. La complexité de l'ordonnance et caractéristiques galéniques des médicaments :

La complexité du traitement est un facteur de mauvaise observance. Pour être suivie convenablement, une prescription doit être claire et simple à comprendre. Plus celui-ci est complexe moins bonne sera l'observance[35].

Lorsque le tableau clinique le permet, la simplification du schéma thérapeutique doit être l'objectif premier[63].

V.3.1.1. Nombre total de médicaments à prendre par le patient quotidiennement :

L'observance est inversement corrélée au nombre de médicaments prescrits, un nombre important de médicaments à prendre par jour aura un impact négatif sur l'observance au traitement médicamenteux. Au-delà de trois médicaments différents, l'observance diminue d'une façon importante et entraîne des interactions médicamenteuses susceptibles de créer des résistances et d'augmenter les effets secondaires. 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[3, 33, 55].

V.3.1.2. 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.

Les schémas thérapeutiques prévoyant deux doses quotidiennes ou plus sont associés à une moindre observance que ceux prévoyant une prise quotidienne unique, sans doute parce qu'il existe davantage de possibilités d'oublier une dose ou de la prendre au mauvais moment. Certains

patients suppriment d'eux même certaines prises pour rendre le traitement plus adapté à leur vie quotidienne. Selon Anderson et Kirk, le nombre de prises par jour, aurait une importance bien plus significative sur l'observance que le nombre total de comprimés pris dans la journée. En d'autres termes, il est plus facile pour le patient de prendre 20 comprimés en une fois que 5 comprimés en trois ou quatre fois dans la journée..., Il est donc primordial de prendre en compte leur avis pour éviter d'imposer trop de contraintes au patient[33, 67].

V.3.1.3. 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, mais elle apparaît aussi comme la plus coercitive, elle est donc la moins bien acceptée à long terme[68].

V.3.1.4. 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 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[69].

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

Blackwell 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[70].

V.3.1.5. 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[33].

V.3.2. L'efficacité du traitement :

Le rôle de l'efficacité du traitement est complexe. En effet, il peut s'agir de l'efficacité ressentie par le patient, de l'efficacité perçue par le médecin ou encore de la normalisation biologique. Ces différentes modalités de perception divergent bien souvent !

L'efficacité ressentie par le patient a une grande influence sur l'observance du traitement. Elle peut la renforcer comme la diminuer.

Un long délai d'action d'un médicament comme en psychiatrie, où le délai d'action des traitements est souvent supérieur à trois semaines. Cela peut être une source de non-observance, chez un patient imparfaitement informé.

Enfin, le caractère curatif ou préventif du traitement joue un rôle important dans l'observance. Blackwell relie les défauts d'observance au côté prophylactique du traitement[4, 29].

V.3.3. La tolérance du traitement :

D'après diverses études, 1/4 à 2/3 des patients qui stoppent leur traitement citent les effets secondaires comme la première raison de leur mauvaise observance[63]. Donc, La tolérance peut être considérée comme la raison principale expliquant une mauvaise observance. La stratégie thérapeutique est à adapter au cas par cas, avec comme idée directrice la plus grande efficacité compatible avec la meilleure qualité de vie possible[3].

Les effets neurologiques (akathisie, dyskinésie aiguë et tardive), endocriniens (prise de poids, aménorrhée), sexuels (impuissance, frigidité, anorgasmie...) et sédatifs des neuroleptiques classiques sont fréquemment mis en avant dans les causes d'arrêt du traitement.

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[35].

V.3.4. Le type de molécule :

D'après certaines études les antipsychotiques de seconde génération ont un taux d'observance plus élevé par rapport aux antipsychotiques classiques parce que les patients auraient d'une part moins d'effets indésirables avec ces médicaments et d'autre part une meilleure qualité de vie.

Toutefois les traitements antipsychotiques ne sont pas dénués d'effets indésirables ils peuvent être cause d'hypotension orthostatique, de sédation, de prise de poids, d'effets anticholinergiques.

Pour améliorer l'observance, certains arguments sont en faveur de l'utilisation d'un NAP. La simplification du schéma thérapeutique, l'obligation des visites dans les structures médicales de proximité assurent une meilleure observance et facilitent la prise en charge globale du patient. L'équipe soignante est informée de l'interruption du traitement.

L'utilisation d'un NAP permet d'éliminer avec certitude un problème d'observance caché par le patient et responsable d'une rechute.

Selon Shooler[71], les patients traités par NAP seraient plus observants (27% d'interruption de traitement) que les patients bénéficiant d'un traitement oral (42% d'interruption) du fait de la suppression de la contrainte journalière à prendre un traitement.

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.

Marder[72] conclut que l'utilisation de NAP peut être une stratégie effective pour améliorer l'observance thérapeutique.

Buchanan[73] n'a trouvé aucune différence entre l'observance des Neuroleptiques pris par voie orale et celle des NAP dans une étude de cohorte incluant 33 patients suivis sur deux ans, 22 patients étant traités par NAP, 11 patients étant traités par neuroleptiques oraux.

En résumé, les études sont controversées sur les effets bénéfiques des NAP Dans l'observance médicamenteuse mais cette alternative thérapeutique doit être gardée à l'esprit car elle a comme avantage de permettre de repérer plus rapidement l'interruption d'un traitement et donc d'intervenir avant que la rechute n'apparaisse.

V.3.5. La durée du traitement :

La durée du traitement est un facteur déterminant de l'observance[3].

Dans les pathologies chroniques, l'utilisation continue et prolongée d'un traitement médicamenteux a un effet négatif sur l'adhésion au traitement médicamenteux[4].

Dans les pathologies aiguës, La durée du traitement et la régularité des prises entrent en jeu. En effet, plus un traitement est court, meilleure sera l'observance (par exemple l'antibiothérapie dans les cystites). Cependant, plus le traitement est court, plus un oubli est préjudiciable[35].

V.3.6. Le coût du traitement :

Le coût du traitement influence aussi l'observance.

Le degré de prise en charge par le système de soins à son importance. Selon certaines études, le comportement est différent selon que la prise en charge est totale, partielle ou nulle. Le patient sera beaucoup plus réticent à prendre son traitement quand il doit participer financièrement.

Une autre étude américaine a montré que l'observance des traitements prescrits après un infarctus du myocarde était meilleure quand ceux-ci étaient totalement pris en charge. Cependant, la gratuité n'implique pas forcément une totale observance. En effet, dans cette étude, malgré une prise en charge complète des traitements, l'observance n'était estimée qu'à 49 %. Une autre étude, concernant uniquement les hypolipémiants, corrobore ces résultats[4].

V.3.7. La bonne connaissance du traitement :

La bonne connaissance du traitement est un facteur influençant l'observance. Savoir à quoi sert le médicament que le patient prend, quels sont les risques s'il arrête, s'il existe des interactions avec l'alimentation ou d'autres médicaments est un facteur déterminant. Cette connaissance dépend des capacités du patient à se souvenir des informations et des relations avec les professionnels de santé. En effet ; ces derniers ont un rôle très important dans l'éducation thérapeutique du patient en lui permettant d'acquérir les connaissances nécessaires sur son traitement[35].

V.4. Les facteurs liés au médecin et au système de soins :

L'organisation de la consultation a un impact sur l'observance. Tout d'abord le délai d'obtention du rendez-vous, la facilité d'accès au cabinet et l'accueil du patient sont des éléments clés. De plus la ponctualité du médecin et le temps d'écoute accordé au patient sont des facteurs déterminants dans l'observance. En effet, un patient ayant attendu une heure le médecin et ne s'étant pas senti écouté lors du rendez-vous sera moins observant. C'est un mécanisme de mécontentement vis-à-vis du médecin mais qui pénalise uniquement le patient[3].

Le médecin devra rester vigilant lors de l'établissement de la prescription et le pharmacien lors de la dispensation de l'ordonnance, notamment en ce qui concerne la posologie, les interactions médicamenteuses, le non-respect des contre-indications, pouvant être à l'origine de conséquences néfastes pour le patient. De même, les principaux effets indésirables du traitement devront être expliqués au patient, pour que celui-ci ne s'inquiète pas s'ils surviennent et qu'il connaisse la conduite éventuelle à tenir[74].

V.5. Les facteurs liés à la relation médecin-malade :

La relation médecin—patient est au cœur de la problématique de l'observance. Lors de la prescription initiale, la conviction du médecin des bienfaits du traitement est essentielle. Plus le patient a confiance en son thérapeute, meilleure sera l'adhésion thérapeutique. Une attitude empathique et bienveillante semble améliorer l'alliance thérapeutique et donc l'observance. À l'inverse, un médecin jugé trop directif par son patient peut entraîner chez lui une réaction de rejet vis-à-vis de ce traitement imposé[63].

En revanche, la simplicité de la prescription et la qualité de l'information délivrée au patient concernant sa pathologie et son traitement améliorent les taux d'observance. En effet, le manque d'information est au cœur du problème : 50 % des diabétiques non insulino-dépendants ne connaissent pas le nom de leurs médicaments, et 70 % ne connaissent pas les indications des différentes prescriptions. En cours de traitement, la fréquence des visites de suivi est un facteur positif. On constate d'ailleurs souvent un effet « blouse blanche » avec amélioration des prises dans les cinq jours qui précèdent et qui suivent la consultation. A contrario, les délais d'obtention de rendez-vous, l'attente avant les consultations et les consultations trop courtes pour réaliser une réelle éducation thérapeutique ont des effets néfastes sur l'observance thérapeutique. Quand l'inobservance est déjà manifeste, le médecin peut éprouver un sentiment d'agacement, de

frustration ou d'échec face à des patients n'utilisant pas tous les moyens mis à leur disposition. Le médecin risque donc de s'épuiser et de finalement résumer la consultation à une simple délivrance d'ordonnances[56].

VI. Les méthodes de mesures de l'observance thérapeutique :

L'observance est un phénomène dynamique, jamais définitivement acquis, qui doit être apprécié tout au long du traitement, et particulièrement en cas d'échec thérapeutique. De mauvais résultats malgré l'augmentation des posologies, des plaintes fréquentes d'effets secondaires, un traitement plus complexe, sont des signes d'alerte devant pousser les soignants à dépister un problème d'observance. Toutefois, il est souvent difficile pour les médecins de dépister l'inobservance. En effet, son identification est délicate, et nécessite une approche subtile et non culpabilisante. Mais au-delà de cette difficulté, les médecins ont souvent tendance à penser qu'une fois la prescription établie, celle-ci sera forcément appliquée, sans même envisager que le patient pourrait ne pas adhérer à cette proposition thérapeutique. Cependant, devant l'ampleur du phénomène, il paraît impératif d'essayer de l'évaluer[31, 75].

On peut classer les méthodes d'évaluation de l'observance thérapeutique en deux catégories : les méthodes directes et les méthodes indirectes.

VI.1. Les méthodes directes :

- Le dosage des concentrations d'un médicament ou de son métabolite dans le sang ou les urines. Ces dosages ne sont possibles que pour une faible proportion de traitements. Par ailleurs, ils reflètent surtout la prise récente, et ont pour inconvénients d'être onéreux et invasifs. De plus, il existe une variabilité intra- et interindividuelle des concentrations plasmatiques en médicament[76];
- Le dosage d'un marqueur biologique. Les inconvénients sont très proches de ceux rencontrés lors de l'utilisation du dosage de concentrations médicamenteuses. Initialement, la fonction première de ces dosages n'était pas de vérifier l'observance du patient, mais d'adapter la posologie du traitement ;
- La surveillance directe de la prise médicamenteuse. Cette méthode est fiable mais inutilisable en ambulatoire[44].

VI.2. Les méthodes indirectes :

- L'entretien direct avec le patient. C'est une méthode simple, mais très dépendante de la manière dont les questions sont posées. Ainsi, l'habileté de l'interviewer à établir un climat de confiance et à questionner le patient sans émettre de jugement conditionnera l'objectivité des réponses. Cette méthode peut donc sous-estimer de façon importante la mauvaise observance. Cependant, quand l'interrogatoire est effectué dans un climat de confiance, et centré sur les difficultés du patient, il constitue le premier pas vers une amélioration de l'observance ;

- Les questionnaires patients. Cette méthode implique aussi une certaine objectivité du patient vis-à-vis de sa prise médicamenteuse. Les questions doivent donc être les plus neutres possible, et les questionnaires adaptés aux différentes pathologies[44, 75],

Voici quelques questionnaires ont été proposés par certain. Leur usage est cependant limité à l'étude de l'observance de patients psychotiques :

- ✓ La Drug Attitude Inventory (DAI) [77, 78]: C'est l'échelle la plus connue dans le domaine de l'observance. La DAI apprécie l'attitude et les impressions subjectives par au Traitement ressentie par les patients souffrant de troubles psychotiques.

Il s'agit d'un auto-questionnaire à trente items dans sa version originale (DAI-30). Les patients cotent chaque item sur une échelle analogique en 6 points (Le score de 0 à 5 correspond à une perception négative du traitement, 5 Correspond à une perception positive de celui-ci, le score total pouvant aller de 0 à 150).

Il existe une version plus courte comportant 10 items : la DAI-10.

La DAI évalue l'attitude des patients vis-à-vis du médicament et Néglige la composante comportementale associée au phénomène d'observance.

Ces critiques sont à l'origine de la réalisation d'un nouveau questionnaire d'observance médicamenteuse, le « medication Rating Scale » (MARS).

- ✓ La MAQ (Modifiable Activity Questionnaire)[79]

- ✓ La MARS (Medication Adherence Rating Scale) (Annexe 2)[80, 81] : Il s'agit d'un auto-questionnaire construit à partir des items issus de la DAI-10 et de la « Médication Adhérence Questionnaire » (MAQ). La MARS est une échelle comportant 10 items auxquels les sujets répondent par Oui ou Non. Les questions se rapportent au comportement du patient concernant son Traitement d'une part et aux perceptions subjectives par rapport au traitement D'autre part.

Les trois principaux composants de la variance sont à souligner :

- La composante comportementale de l'adhésion ;
- L'attitude du sujet concernant la prise médicamenteuse ;
- Les effets secondaires associés à l'attitude du patient envers les Psychotropes.

La MARS apparaît comme un outil présentant une bonne fiabilité, ainsi Qu'une bonne validité. Elle tient compte de la complexité du comportement D'observance.

Les avantages sont la rapidité de la passation, la facilité d'utilisation en Clinique comme en recherche (auto-questionnaire à 10 items induisant des Réponses par oui ou par non) et son faible coût.

Le résultat semi-quantitatif à la MARS introduit une graduation de l'observance ce qui rend mieux compte de la réalité clinique du phénomène.

- ✓ Le ROMI (Rating Of Medication Influences)[72] : est un hétéro questionnaire de 20 items, il est administré en 20 à 30 minutes. Chaque question est cotée sur une échelle semi-quantitative de 1 (pas d'influence sur l'observance) à 3 (lien important avec l'observance thérapeutique).

Selon le ROMI, les sujets observants ont un score significativement plus élevé pour l'item « crainte d'une ré hospitalisation » par rapport aux sujets non observants.

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

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

- Le contrôle des renouvellements d'ordonnances. Cela nécessite une étroite collaboration entre médecins et pharmaciens. Par ailleurs, cette méthode ne reflète que le paramètre « achat du traitement prescrit » ;
- Le MEMS (Medication Event Monitoring System)[75] est une méthode de mesure fiable et précise. Le MEMS utilise des piluliers électroniques. Ils permettent de savoir la date et l'heure de chaque ouverture du pilulier. Ils ont pour inconvénients de ne pas renseigner sur la véritable prise (l'ouverture du pilulier n'étant pas synonyme de prise du médicament) et d'être inadaptés aux traitements multiples. De plus, ils coûtent très chers et donc ne sont utilisés que lors des essais cliniques. Cependant, leur utilisation comme méthode de référence peut aider, dans certaines situations délicates, à mettre en évidence une mauvaise observance ;
- le décompte des comprimés restants. Cette méthode, à priori simple, n'est pas très sensible, le patient pouvant manipuler les comprimés. De plus, elle installe un climat de suspicion, le patient voyant sa parole mise en doute. Cependant, elle semble être une meilleure méthode d'évaluation de l'observance que le contrôle du renouvellement d'ordonnances ou les rapports quotidiens faits par les patients[82].

En résumé, aucune méthode n'est idéale et l'utilisation préférentielle d'une technique par rapport à une autre dépend surtout du contexte. La combinaison de plusieurs méthodes représente une alternative, qui, lorsqu'elle est possible, semble donner les meilleurs résultats.

VII. Les conséquences de mauvaise observance :

La mauvaise observance au traitement est la première cause d'échec du traitement pharmacologique dans la maladie chronique. Les conséquences sont variables, 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. Mais environ un quart des hospitalisations relatives à des problèmes de médicaments est liée à une non-observance[83].

L'OMS affirme que “ résoudre le problème de la non-observance thérapeutique serait plus efficace que l'avènement de n'importe quel nouveau progrès médical ou découverte biomédicale.

Elle affirme que l'observance amènerait une baisse des dépenses par une diminution des interventions telles que les hospitalisations, les soins d'urgence...liées à une non-observance.

VII.1. Conséquences 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.

VII.2. Conséquences pour l'entourage et pour l'organisation :

La mauvaise compliance 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 récidive 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.

VII.3. Conséquences économiques :

La conséquence économique n'est pas des moindres que ce soit pour le système de soins ou l'industrie pharmaceutique. Les quantités de médicaments non consommés, les moyens financiers dépensés en explorations conduisant à des stratégies thérapeutiques non suivies, le coût des complications découlant de l'inobservance sont des pertes majeures pour la société.

Aux Etats-Unis, en 2005, le nombre de décès évitables liés à la non-observance est de 125 milles et la non-observance est la quatrième cause de décès juste après l'AVC (Accident Vasculaire Cérébral) La dépense supplémentaire par patient est de 2 milles dollars par an.

Et en 2009, le coût des dépenses supplémentaire dû à la non-observance est estimé à 290 milliards de dollars.

En Europe, la non-observance est responsable de plus de 200 milles décès par an et a un coût estimé à 125 milliards d'Euros[84].

C'est pourquoi la non observance thérapeutique est un problème de santé publique. Elle empêche les systèmes de santé dans le monde entier d'atteindre leurs objectifs sanitaires.

VIII. Quelles solutions pour améliorer l'observance ?

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

Le choix du traitement par les neuroleptiques à action prolongé (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 inclus 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[63].

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[85].

Il faut noter que plusieurs études ont mis en évidence que les patients préfèrent souvent les antipsychotiques à longue durée d'action. 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.

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)[86].

D'après Fenton et al, 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.

VIII.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[35].

De plus, la monothérapie à la dose minimale efficace peut raisonnablement être recommandée comme un standard. 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. 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.

VIII.3. Éducation 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 »[87].

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.

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[3].

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.

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[42].

VIII.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 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 détaille 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[88].

VIII.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[63].

VIII.6. Le rôle du pharmacien dans l’amélioration de l’observance :

VIII.6.1. 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.

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[89].

VIII.6.2. 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 coupes comprimés sont d'autres moyens d'aide à la prise médicamenteuse.

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[89],

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[77].

VIII.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[89].

VIII.8. Autres mesures financières :

VIII.8.1. L'allègement 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.

VIII.8.2. 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[87].

Partie Pratique

I. Objectifs de l'étude :

I.1. Objectif principal :

Evaluer et comparer l'observance thérapeutique chez les patients sous antipsychotiques classiques versus atypiques au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen.

I.2. Objectif secondaire :

Déterminer les facteurs de risque de la mauvaise observance.

II. Population et méthodes :

II.1. Type d'étude :

Pour atteindre notre objectif nous allons recruter des patients sous antipsychotiques classiques et atypiques.

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle à visée analytique.

II.2. Durée et lieu d'étude :

L'étude et le recrutement des patients a été menée au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, sur une période s'étalant du Septembre 2021 au Avril 2022.

II.3. Population de l'étude :

II.3.1. Critères d'inclusion :

- Age : entre 18 et 65 ans.
- Patients volontaires et coopérants.
- Malade sous antipsychotiques.
- Malade déjà mis sous traitement neuroleptique au moins durant 6 mois.

II.3.2. Critères de non inclusion :

- Patients non consentants non coopérants.
- Age moins de 18 ans et plus de 65 ans.

- Association d'antipsychotiques classiques et atypiques.
- Patients sous antipsychotiques classiques sédatifs seulement.
- Patients sous antipsychotiques à action prolongée (NAP).

II.4. Déroulement de l'étude :

Notre étude va se dérouler en deux étapes, sélection de la population selon les critères d'inclusion et de non inclusion, et le recueil des données suivant une fiche de renseignement et un auto-questionnaire.

II.4.1.Sélection de la population :

A l'accueil des patients, sous traitement antipsychotiques atypiques ou classique (chef de file Haloperidol), suivis en ambulatoire, nous proposons à ces patients ce travail de recherche. En leur révélant le protocole de la recherche.

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

II.4.2.Recueil des données :

II.4.2.1. Fiche de renseignement : (Annexe 1)

Pour chaque patient une fiche a été établie comportant les données suivantes :

- a-** Les caractéristiques sociodémographiques du patient.
- b-** Les antécédents personnels et familiaux du patient.
- c-** Le type de la pathologie.
- d-** La Prise en charge thérapeutique :
 - Le type d'antipsychotique.
 - Le Nombre d'antipsychotiques.
 - Fréquence de prise.
 - Les autres traitements associés.

II.4.2.2. Auto questionnaire : (Annexe 2)

L'observance était évaluée par un Auto Questionnaire : MARS (Medication Adherence 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.

Chaque réponse " non " est cotée " 1 " et chaque " oui " est cotée " 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 cotée "0".

Score obtenu et observance :

>5 : bon observant

<5 : non-observant

L'analyse de l'étude s'est déroulée selon les étapes citées ci-dessous :

- Conception de la méthodologie
- Elaboration de l'outil de recherche
- Collecte de données
- Analyse de données
- Interprétation et rédaction
- Communication des résultats

II.5. Analyses et statistiques :

L'analyse statistique est effectuée en utilisant :

- Le logiciel **SPSS v25** 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.

Partie Pratique

- b-** La force d'association entre la non observance et les différents facteurs prédictifs, pour chaque type de traitement, 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 $p < 0,05$.

Résultats et analyses

I. Description de la population :

Notre échantillon final se compose de 86 patients sous traitement antipsychotique, dont 34 sous traitement classique et 52 sous traitement atypique.

Nous allons d'abord faire une description des 86 patients réunis :

I.1. Répartition des cas selon les caractéristiques sociodémographiques

I.1.1. Répartition de la population selon l'âge :

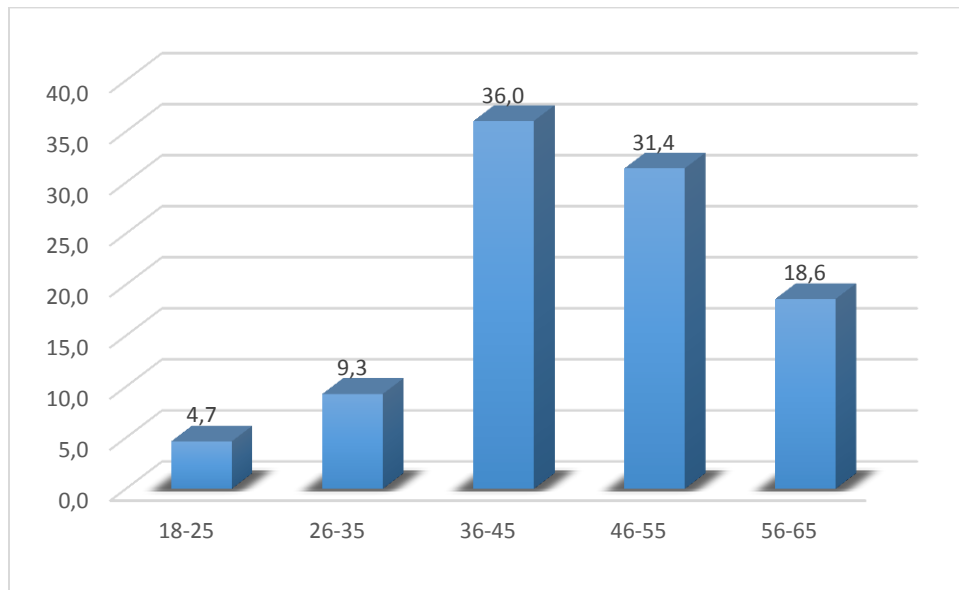


Figure 15 : Répartition de la population selon l'âge.

L'âge moyen de notre population est de 44.6 ans avec la tranche d'âge prédominante : 36-45 ans (31cas). Le plus jeune patient est âgé de 21 ans et le plus âgé est de 65 ans.

I.1.2. Répartition de la population selon le sexe :

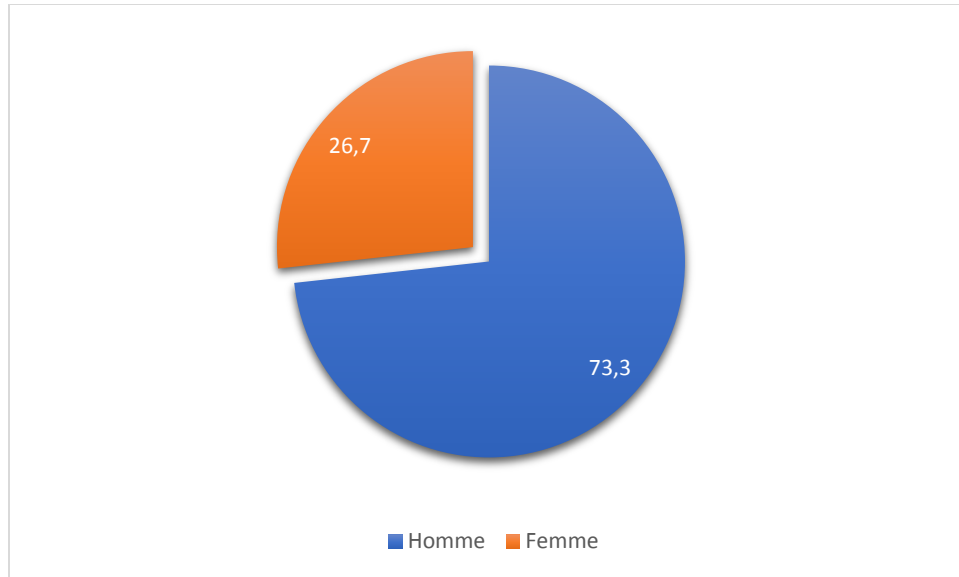


Figure 16 : Répartition de la population selon le sexe.

La répartition de la population de notre étude selon le sexe des patients a montré une prédominance masculine de 73.3% et 26.7% de femmes, soit 63 hommes et 23 femmes, avec un sexe -ratio de 2.75.

I.1.3. Répartition de la population étudiée selon le statut matrimonial :

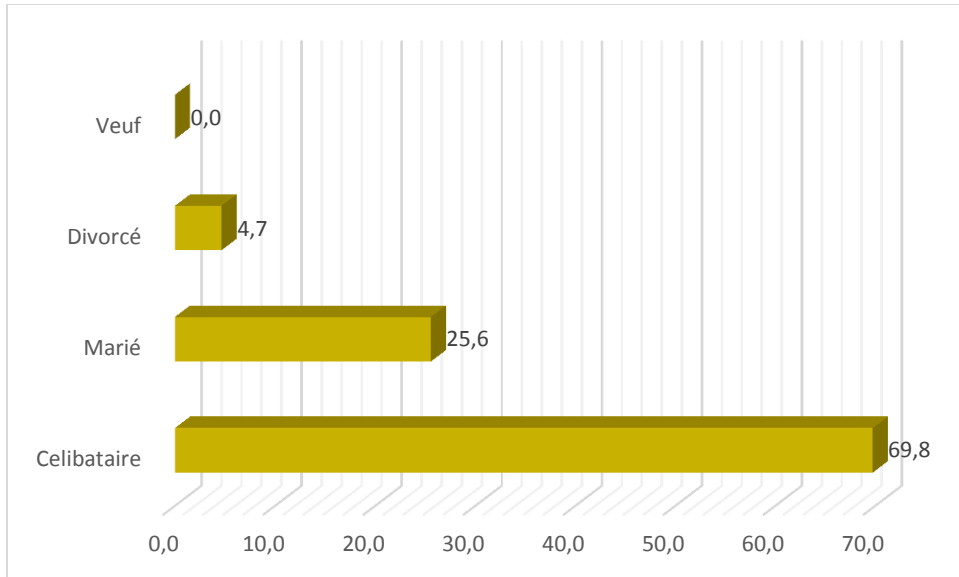


Figure 17 : Répartition de la population étudiée selon le statut matrimonial.

Dans notre échantillon, La majorité des patients étaient célibataires : 60 patients soit 69.8% de la population, 25.6% étaient mariés (22cas) et 4.7 % étaient divorcés (4cas).

I.1.4. Répartition de la population selon Le niveau d’instruction :

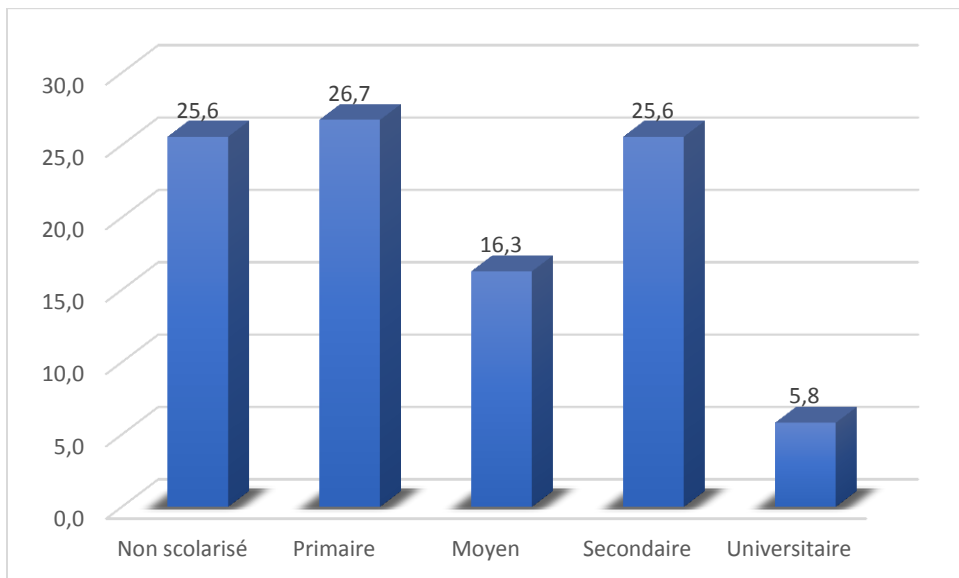


Figure 18 : Répartition de la population selon Le niveau d’instruction.

22 des patients jamais scolarisés, soit (25.6%), 23 (26.7%) avaient fait des études primaires, 14 patients (16.3%) avaient fait des études en moyen, 22 (25.6%) avaient été jusqu'aux études secondaires avec ou sans obtention de baccalauréat, et seuls 5 (5.8%) avaient suivi un cursus supérieur.

I.1.5. Couverture sociale :

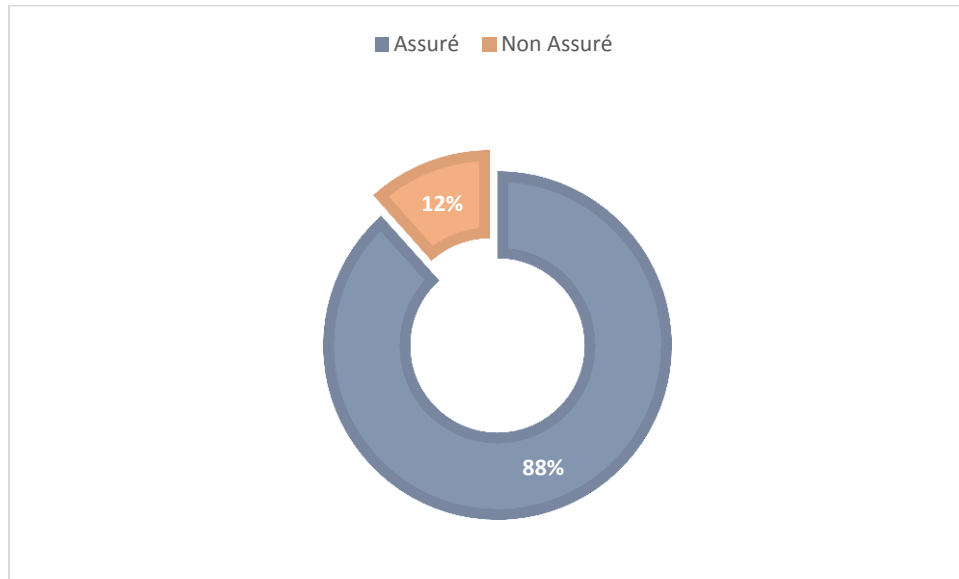


Figure 19 : Répartition de la population selon la couverture sociale.

La majorité des patients ; 76 (88.4%) étaient assurés ; tandis que 10 (11.6%) n'étaient pas assurés.

I.2. Répartition des cas selon les antécédents :

I.2.1. Antécédents somatiques :

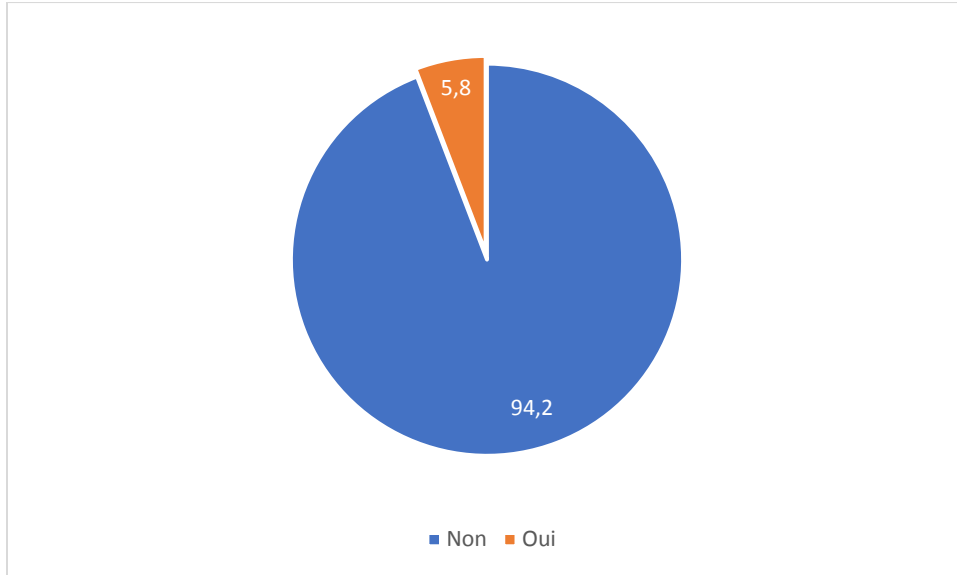


Figure 20 : Répartition des cas selon les antécédents somatiques.

Dans notre échantillon, 5 patients avaient des antécédents pathologiques soit 5.8%, contre 81 patients qui n'en avaient pas soit 94.2%.

I.2.2. Antécédents Chirurgicaux :

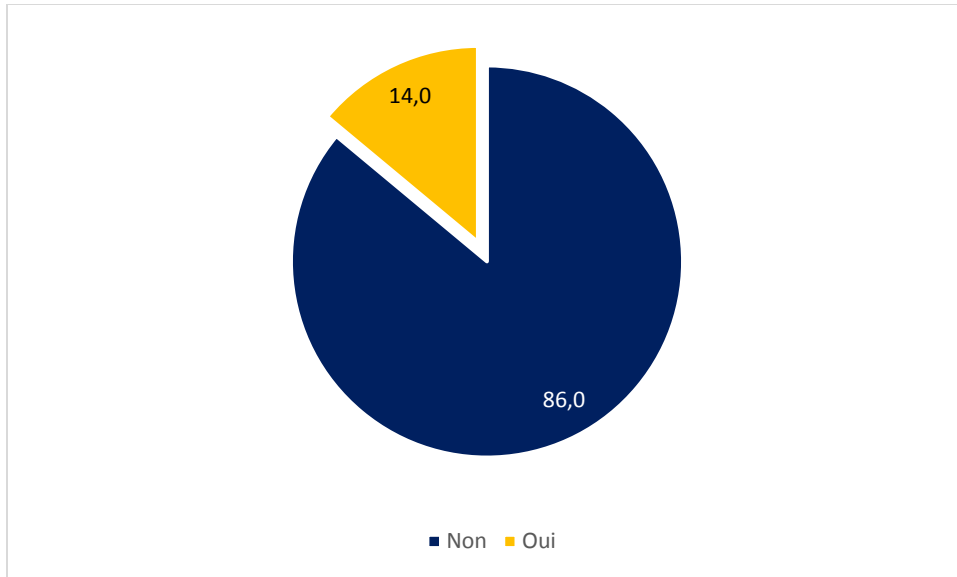


Figure 21 : Répartition des cas selon les antécédents chirurgicaux.

Dans notre échantillon, 12 patients avaient des antécédents chirurgicaux soit 14% de notre échantillon, contre 74 patients qui n'en avaient pas soit 86% de notre échantillon.

I.2.3. Habitudes Toxiques De La Population :

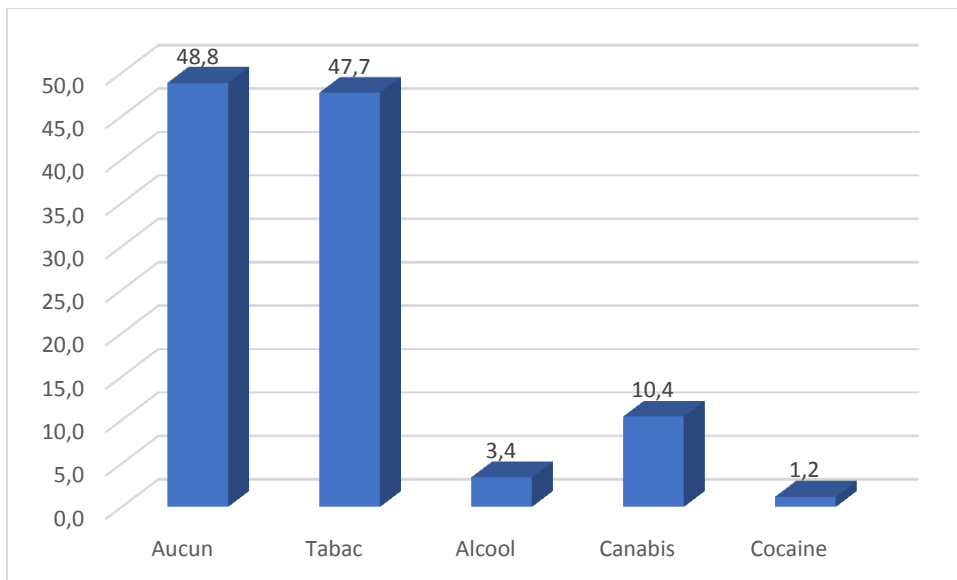


Figure 22 : Répartition des cas selon les habitudes toxiques.

Dans notre échantillon, 42 de nos patients ne consommaient pas de substances toxiques soit 48.8% contre 44 patients consommaient des toxiques soit un taux de 51.2% de notre population, en prenant considération que certains patients consomment 2 ou plusieurs toxiques à la fois.

I.3. Répartition des cas selon les données cliniques :

I.3.1. Le diagnostic :

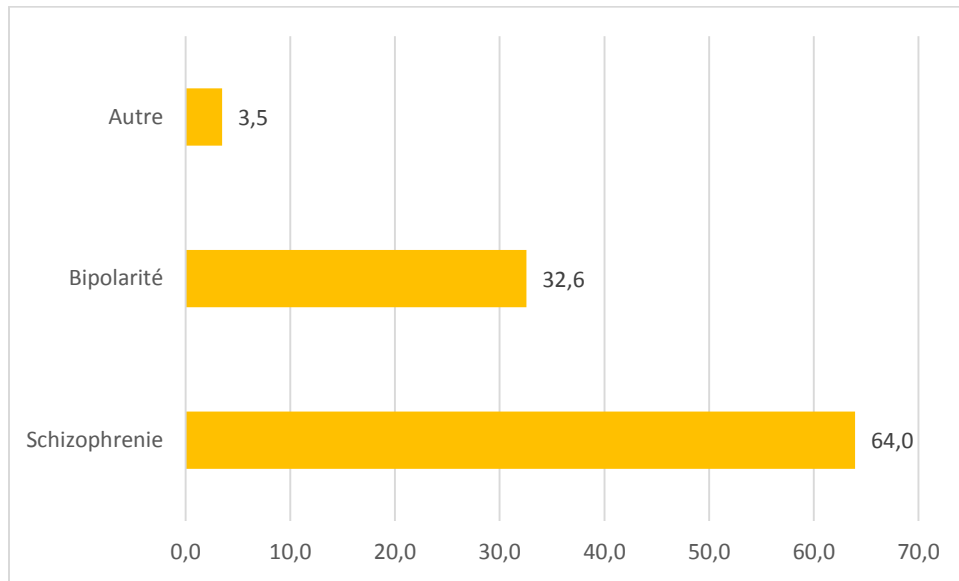


Figure 23 : Répartition des cas selon le diagnostic.

Dans notre échantillon, c'est la schizophrénie qui prédomine avec un taux de 64% (55 cas), suivie par la bipolarité qui est présente chez 32.8% de la population (28 cas)

I.3.2. Le nombre d'hospitalisations antérieurs :

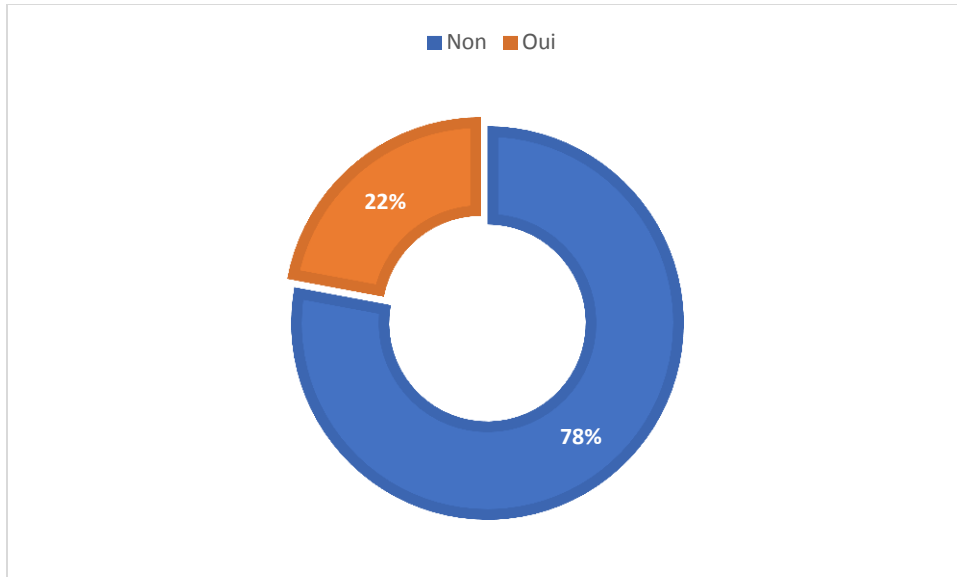


Figure 24 : Répartition des cas selon le nombre d'hospitalisations antérieurs.

Au moins une hospitalisation antérieure a été retrouvée chez 22.1% (19 cas) de nos patients contre 77.9% (67 cas) qui n'ont subi aucune hospitalisation antérieure.

I.3.3. Antécédents psychiatriques familiaux :

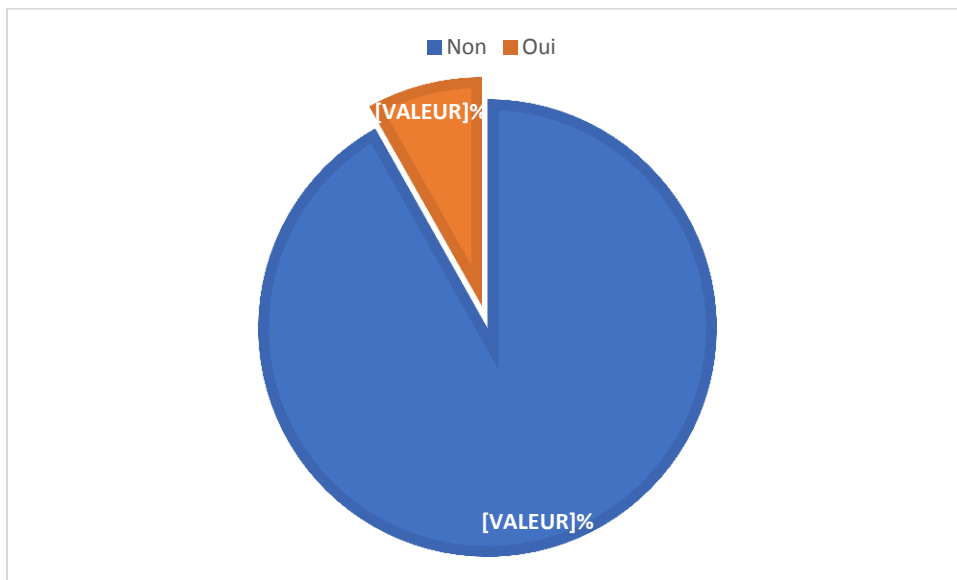


Figure 25 : Répartition des cas selon les antécédents psychiatriques familiaux.

Des antécédents psychiatriques familiaux avaient été retrouvés chez 8.1% des patients (7 cas).

I.4. Répartition des cas selon la prise en charge thérapeutique :

I.4.1. Type de neuroleptiques utilisés :

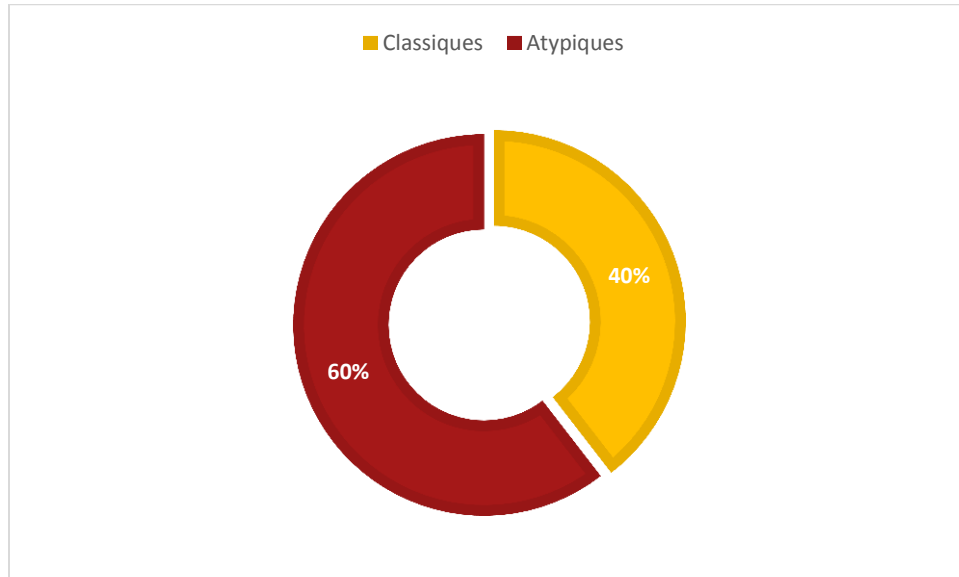


Figure 26 : Répartition des cas selon le type de neuroleptique utilisé.

Les antipsychotiques atypiques ont été prescrits chez 52 patients soit 60% de notre population, tandis que les antipsychotiques classiques ont été prescrits chez 34 patients soit 40% de la population.

- Concernant les antipsychotiques classiques on prend en considération que l'Haloperidol qui est la seule molécule classique encore utilisée dans le traitement de fond des psychoses, les autres sont utilisées juste comme traitements adjuvants.
- Cependant, on a un large choix de molécules atypiques, parmi elles : Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole. Qui sont les plus utilisées actuellement. Et d'autres un peu moins répandus comme : Quetiapine, Loxapine, Amisulpiride...

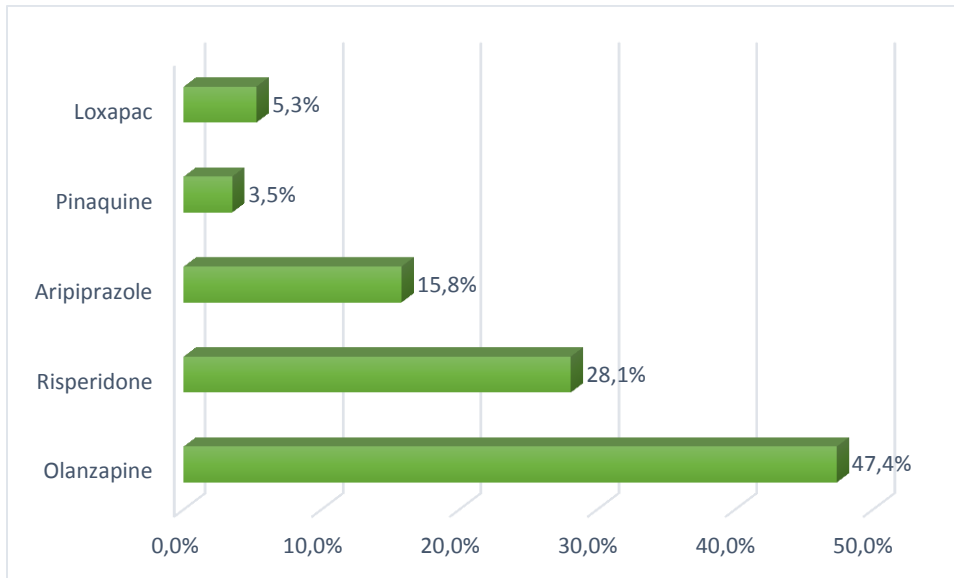


Figure 27 : Répartition des cas selon le médicament utilisé.

I.4.2. Nombre de neuroleptiques utilisés :

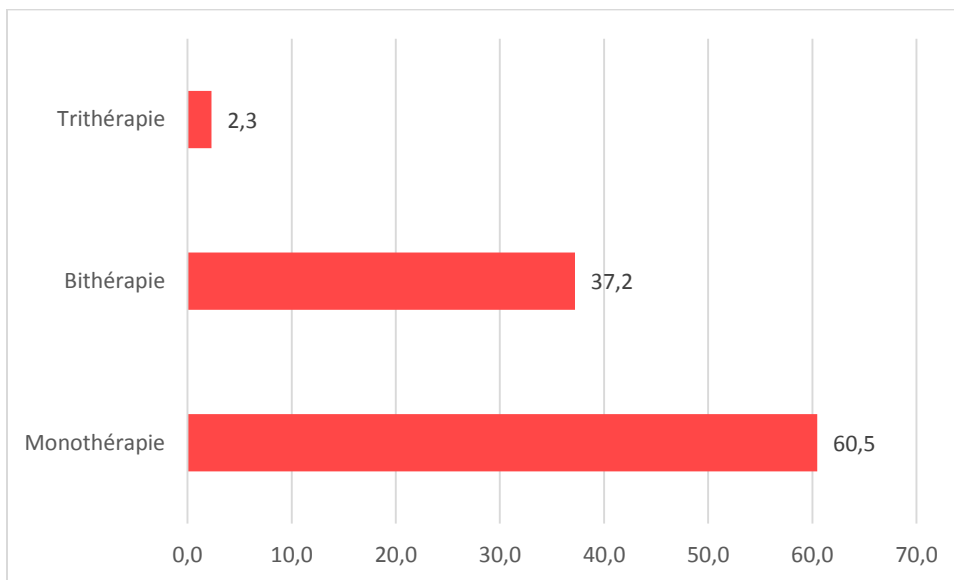


Figure 28 : Répartition des cas selon le nombre de neuroleptiques utilisés.

La monothérapie a été prescrite chez 52 patients soit 60.5% de notre population, suivie par la bithérapie qui a été prescrite dans 37.2% des cas.

I.4.3. Nombre de prise par jour :

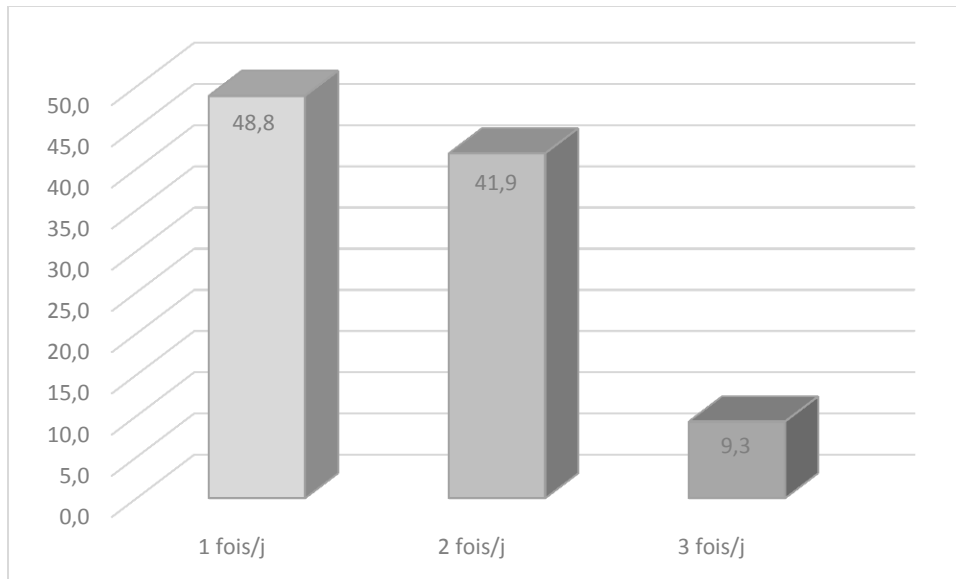


Figure 29 : Répartition des cas selon le nombre de prise par jour.

Dans notre échantillon, 42 patients prenaient une seule prise par jour soit 48.8% de notre population, 36 cas soit 41.1% qui prenaient deux prises et 8 cas soit 9.3% qui prenaient une seule prise.

I.4.4. Médicaments associés :

Tableau 3 : Répartition des cas selon les médicaments associés.

	<i>Effectif</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Antidépresseurs</i>	11	8.9%
<i>Anxiolytiques</i>	14	11.4%
<i>Antiparkinsoniens</i>	21	17.1%
<i>Thymorégulateurs</i>	22	17.9%

Les neuroleptiques sédatifs ont été prescrits chez 55 patients soit 44.7% de notre population, les thymorégulateurs ont été prescrits chez 22 patients soit 17.9%, les antiparkinsoniens chez 21 patients soit 17.1%, les anxiolytiques chez 14 patients soit 11.4% et les antidépresseurs chez 11 patients soit 8.9%.

I.5. Évaluation de l'observance chez la population :

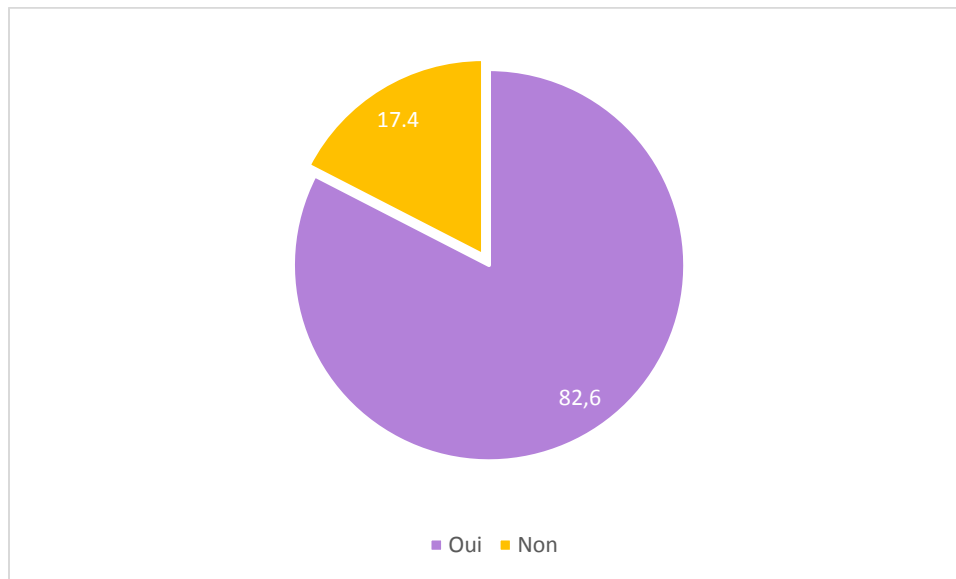


Figure 30 : Répartition des cas selon l'observance.

Notre échantillon se répartit avec une prédominance nette des observants avec 71 patients soit 82.6% de notre population contre 15 patients non observants soit 17.4% de la population.

II. Analyse bivariée :

II.1. Relation entre l'observance thérapeutique et le type de neuroleptiques utilisés :

Tableau 4 : Relation entre l'observance thérapeutique et le type de neuroleptiques utilisés.

		Observant		P-value
		Oui	Non	
Traitement	Classiques	26 (76,5%)	8 (23,5%)	0.256
	Atypiques	45 (86,5%)	7 (13,5%)	

Les patients sous antipsychotiques classiques (Haloperidol) sont à 76.5% observants, contre 23.5% non observants, alors que le taux d'observance est de 86.5% chez les patients sous antipsychotiques atypiques, et celui de non observance est de 13.5%. Néanmoins, la comparaison de l'observance chez les patients sous traitement classique et atypique ne montre pas de relation statistique significative : P-value = 0.256 > 0.05.

III. Analyse multivariée :

III.1. Relation entre l’observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le profil sociodémographique :

III.1.1. Relation entre l’observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et l’âge :

Tableau 5 : Relation entre l’observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et l’âge.

Traitement			Observant		Odds Ratio (Intervalle de confiance)	P-value
			Oui	Non		
Classiques	Age	18-25	1 (100,0%)	0 (0,0%)		0,568
		26-35	1 (100,0%)	0 (0,0%)		
		36-45	7 (87,5%)	1 (12,5%)		
		46-55	8 (61,5%)	5 (38,5%)		
		56-65	9 (81,8%)	2 (18,2%)		
Atypiques	Age	18-25	3 (100,0%)	0 (0,0%)		0,009
		26-35	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0.054 (0.008 – 0.358)	
		36-45	21 (91,3%)	2 (8,7%)		
		46-55	13 (92,9%)	1 (7,1%)		
		56-65	5 (100,0%)	0 (0,0%)		

Il y a une relation significative entre l'observance et l'âge dans le groupe de patients sous traitement Atypiques P-value = 0.009, elle réside dans le fait que l'âge de 26-35 ans soit un facteur de risque de mauvaise observance avec 57.1% de non observants, alors que toutes les autres tranches d'âge ont plus de 90% d'observance.

III.1.2. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le sexe :

Tableau 6 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le sexe.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	Sexe	Homme	19 (79,2%)	5 (20,8%)	0,666
		Femme	7 (70,0%)	3 (30,0%)	
Atypiques	Sexe	Homme	34 (87,2%)	5 (12,8%)	1,000
		Femme	11 (84,6%)	2 (15,4%)	

- Parmi les patients sous antipsychotiques classiques :

Un taux d'observance de 70% chez les femmes et 79.2% chez les hommes, cependant, la relation entre l'observance et le sexe n'est pas significative : P-value = 0.66 > 0.05

- Dans le groupe de patients sous antipsychotiques atypiques :

Le taux d'observance chez les femmes est de 84.6% et chez les hommes il est de 87.2%, mais la relation entre l'observance et le sexe n'est pas significative : P-value = 1

III.1.3. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le statut matrimonial :

Tableau 7 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le statut matrimonial.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	Statut matrimonial	Célibataire	19 (76,0%)	6 (24,0%)	0,852
		Marié	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
		Divorcé	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Atypiques	Statut matrimonial	Célibataire	31 (88,6%)	4 (11,4%)	0,038
		Marié	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
		Divorcé	0 (0,0%)	1 (100,0%)	

La seule signification se trouve dans le groupe de patients sous Atypiques, Cependant, ce résultat est faussé par le fait d'avoir un seul patient divorcé. Par conséquent, on ne trouve pas de corrélation entre le statut matrimonial et l'observance thérapeutique des antipsychotiques dans notre étude.

III.1.4. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le niveau d'instruction :

Tableau 8 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le niveau d'instruction.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	Niveau scolaire	Non scolarisé	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0.724
		Primaire	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
		Moyen	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
		Secondaire	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
		Universitaire	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Atypiques	Niveau scolaire	Non scolarisé	8 (100,0%)	0 (0,0%)	0.232
		Primaire	12 (85,7%)	2 (14,3%)	
		Moyen	9 (69,2%)	4 (30,8%)	
		Secondaire	12 (92,3%)	1 (7,7%)	
		Universitaire	4 (100,0%)	0 (0,0%)	

La comparaison de la distribution de niveau d'instruction entre les patients observants et les non observants ne montre aucune différence statistiquement significative.

III.1.5. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et la couverture sociale :

Tableau 9 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et la couverture sociale.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	Assurance	Assuré	24 (77,4%)	7 (22,6%)	0.675
		Non assuré	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Atypiques	Assurance	Assuré	39 (86,7%)	6 (13,3%)	0.945
		Non assuré	6 (85,7%)	1 (14,3%)	

La couverture sociale n'a aucun rapport avec l'observance thérapeutique.

III.2. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les antécédents :

III.2.1. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les antécédents somatiques :

Tableau 10 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les antécédents somatiques.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	ATCD Pathologique	Oui	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0.314
		Non	23 (74,2%)	8 (25,8%)	
Atypiques	ATCD Pathologique	Oui	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0.569
		Non	43 (86,0%)	7(14,0%)	

Les antécédents somatiques n'ont aucun rapport avec l'observance thérapeutique.

III.2.2. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les antécédents chirurgicaux :

Tableau 11 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les antécédents chirurgicaux.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	ATCD Chirurgicaux	Oui	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0.314
		Non	23 (74,2%)	8 (25,8%)	
Atypiques	ATCD Chirurgicaux	Oui	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0.820
		Non	37 (86,0%)	6 (14,0%)	

Les antécédents chirurgicaux n'ont aucun rapport avec l'observance thérapeutique.

III.2.3. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et la consommation de toxique :

Tableau 12 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et la consommation de toxique.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	ATCD Toxicologique	Oui	11 (84,6%)	2 (15,4%)	0.378
		Non	15 (71,4%)	6 (28,6%)	
Atypiques	ATCD Toxicologique	Oui	26 (83,9%)	5 (16,1%)	0.494
		Non	19 (90,5%)	2 (9,5%)	

Parmi les 86 patients de notre échantillon, 51.2% consommaient des substances toxiques (tabac, cannabis, alcool, ...), 8.1% avaient une mauvaise observance du traitement, parmi eux, 15.4%

sont sous Haloperidol et 16.1% sont sous Atypiques. Ce résultat était statistiquement non significatif.

III.2.3.1. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et la nature des substances toxiques consommées :

Tableau 13 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et la nature des substances toxiques consommées.

				Observant		P-value
				Oui	Non	
Traitement	Classiques	Tabac	Oui	11 (84.6%)	2 (15.4%)	0.378
			Non	15 (71.4%)	6 (28.6%)	
	Atypiques	Tabac	Oui	23 (82.1%)	5 (17.9%)	0.316
			Non	22 (91.7%)	2 (8.3%)	
		Alcool	Oui	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0.482
			Non	42 (85.7%)	7 (14.3%)	
		Cannabis	Oui	8 (88.9%)	1 (11.1%)	0.820
			Non	37 (86.0%)	6 (14.0%)	
		Cocaïne	Oui	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0.690
			Non	44 (86.3%)	7 (13.5%)	

Le type de toxique consommé n'a pas l'air d'influencer sur l'observance thérapeutique pour aucun des deux types de traitement.

III.3. Relation entre l’observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les données cliniques :

III.3.1. Relation entre l’observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le diagnostic :

Tableau 14 : Relation entre l’observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le diagnostic.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	Diagnostic	Schizophrénie	25 (75,8%)	8 (24,2%)	0.573
		Autre	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Atypiques	Diagnostic	Schizophrénie	19 (86,4%)	3 (13,6%)	0.290
		Bipolarité	25 (89,3%)	3 (10,7%)	
		Autre	1 (50,0%)	1 (50,0%)	

La schizophrénie est la pathologie majoritaire avec 64% suivie par la bipolarité qui représente 32.6%, cependant l’observance chez les bipolaires est meilleure à 89.3% tandis que l’observance dans la schizophrénie revient moins bonne sous antipsychotiques classiques à 75.8% contre 86.4% sous atypiques. Mais pas de relation significative.

III.3.2. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le nombre d'hospitalisations antérieures :

Tableau 15 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le nombre d'hospitalisations antérieures.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	Hospitalisation	Oui	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0.675
		Non	24 (77,4%)	7 (22,6%)	
Atypiques	Hospitalisation	Oui	13 (81,3%)	3 (18,8%)	0.456
		Non	32 (88,9%)	4 (11,1%)	

Dans notre échantillon 19 patients ont subi au moins une hospitalisation antérieure, mais la relation reste non significative entre l'observance thérapeutique et le nombre d'hospitalisation pour les deux groupes de patients.

III.3.3. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les antécédents psychiatriques familiaux :

Tableau 16 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les antécédents psychiatriques familiaux.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	ATCD familiaux	Oui	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0.573
		Non	25 (75,8%)	8 (24,2%)	
Atypiques	ATCD familiaux	Oui	6 (100,0%)	0 (0,0%)	0.304
		Non	39 (84,8%)	7 (15,2%)	

III.4. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et la prise en charge thérapeutique :

III.4.1. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le nombre de neuroleptiques utilisés :

Tableau 17 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le nombre de neuroleptiques utilisés.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	Nombre	Monothérapie	1 (25%)	3 (75%)	0.033
		Bithérapie	24 (82.8%)	5 (17.2%)	
		Trithérapie	1 (100%)	0 (0.0%)	
Atypiques	Nombre	Monothérapie	42 (87,5%)	6 (12,5%)	0.546
		Bithérapie	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
		Trithérapie	1 (100,0%)	0 (0,0%)	

Les patients sous monothérapie classique, c'est-à-dire sous Halopéridol seul, sont à 75% non observants. L'indice de Pearson indique que la prise d'Halopéridol seule, sans neuroleptiques sédatifs, est un facteur de risque de non Observance médicamenteuse.

Quant au traitement Atypique, la monothérapie reste la prescription la plus fréquente, avec 87.5% d'entre eux qui sont bons observants, et un taux moins bon d'observance pour la bithérapie avec 33.3% de non observance. Mais la relation demeure non significative.

III.4.2. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le nombre de prise par jour :

Tableau 18 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et le nombre de prise par jour.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	Fréquence d'administration	1 fois/j	9 (81,8%)	2 (18,2%)	0.823
		2 fois/j	13 (72,2%)	5 (27,8%)	
		3 fois/j	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
Atypiques	Fréquence d'administration	1 fois/j	29 (93,5%)	2 (6,5%)	0.085
		2 fois/j	13 (72,2%)	5 (27,8%)	
		3 fois/j	3 (100,0%)	0 (0,0%)	

Dans le traitement sous Haloperidol, la prise biquotidienne est la plus fréquente, et aussi celle avec le plus haut taux de non observance avec 27.8%. Ce pourcentage est équivalent à la non observance de la prise biquotidienne des Atypiques.

III.4.3. Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les médicaments associés :

Tableau 19 : Relation entre l'observance thérapeutique, le type de neuroleptiques utilisés et les médicaments associés.

Traitement			Observant		P-value
			Oui	Non	
Classiques	Antidépresseurs	Oui	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0.675
		Non	24 (77,4%)	7 (22,6%)	
	Anxiolytiques	Oui	5 (100,0%)	0 (0,0%)	0.179
		Non	21 (72,4%)	8 (27,6%)	
	Antiparkinsoniens	Oui	11 (84,6%)	2 (15,4%)	0.378
		Non	15 (71,4%)	6 (28,6%)	
	Thymorégulateurs	Oui	4 (100,0%)	0 (0,0%)	0.238
		Non	22 (73,3%)	8 (26,7%)	
Atypiques	NLP sédatifs	Oui	21 (84,0%)	4 (16,0%)	0.455
		Non	24 (88,9%)	3 (11,1%)	
	Antidépresseurs	Oui	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0.291
		Non	39 (88,6%)	5 (11,4%)	
	Anxiolytiques	Oui	9 (100,0%)	0 (0,0%)	0.193
		Non	36 (83,7%)	7 (16,3%)	
	Antiparkinsoniens	Oui	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0.931
		Non	38 (86,4%)	6 (13,6%)	
	Thymorégulateurs	Oui	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0.178
		Non	31 (91,2%)	3 (8,8%)	

Résultats et analyses

Parmi notre population, il y a plusieurs patients qui prennent un ou plusieurs médicaments adjuvants :

Dans le groupe de patients sous Haloperidol, notre étude a montré une corrélation entre le fait de prendre un neuroleptique sédatif et la bonne observance thérapeutique : $P = 0.033$ et $OR = 15,000$.

Par contre dans le groupe traité par les Atypiques, on ne trouve aucune relation significative avec la prise de n'importe quel traitement adjuvant et l'observance thérapeutique.

Discussion

I. Limites de l'étude :

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

La taille réduite de notre échantillon et surtout celle du groupe de patients traités par l'Halopéridol ne permettent pas d'aboutir à des résultats probants.

Notre étude a porté uniquement sur des patients suivis en ambulatoire. De plus, certains patients, notamment ceux traités par neuroleptiques classiques ne se présentent pas toujours pour renouveler leur ordonnance, c'est un membre de leur famille qui se présente généralement à leur place.

II. Discussion des résultats :

II.1. Étude de l'observance :

Dans notre échantillon, nous avons trouvé un taux de bonne observance chez 82.6% des patients.

Cependant, en comparant l'Haloperidol aux antipsychotiques atypiques on observe un taux de bonne observance de 76,5% pour l'Haloperidol et 86.5% pour les atypiques, mais cette différence n'est pas significative.

Ce résultat concorde avec l'étude de Csernansky et al.[46] Réalisée en 2002 chez 397 patients schizophrènes sous rispéridone ou halopéridol. Les résultats de cette étude n'ont mis en évidence aucune différence significative entre les deux groupes concernant les taux de bonne observance.

Dans une autre étude multicentrique prospective, contrôlée, en double insu réalisée par Silva de Lima et al.[46] qui ont randomisé 197 patients atteints de schizophrénie à qui ils ont prescrit de l'olanzapine ou un neuroleptique classique. L'observance médicamenteuse a été évaluée par un comptage d'unités pendant neuf mois. Les taux de bonne observance obtenus n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes (olanzapine : 92,1 % et neuroleptique classique : 90,7 %).

II.2. Étude des facteurs prédictifs de la mauvaise observance :

II.2.1. Les facteurs liés au patient :

➤ L'âge :

Pour les patients sous neuroleptiques conventionnels, notre étude n'a pas trouvé une corrélation significative entre l'âge et la mauvaise observance ($p > 0,05$), au contraire des atypiques où nous avons trouvé une relation avec la mauvaise observance spécifiquement pour les patients âgés de 26 à 35 ans.

À cette période l'individu entre dans une phase de séparation-individuation, tout en recherchant la conformité au groupe, l'expérience de la maladie et de la dépendance au traitement est particulièrement difficile, comme le montre l'étude d'Alvin en 2000.

En 2017 Sridhar et al.[86] avait trouvé que les patients non observants étaient plus jeunes que les patients observants (32.36 ± 7.59 vs 37.69 ± 11.59 $P=0.01$).

➤ Le sexe :

Dans notre étude, pour les deux types de traitements (Antipsychotiques classiques et atypiques), le sexe des patients n'avait pas d'influence sur la qualité de l'observance médicamenteuse ($p > 0,05$), même si on remarque que l'observance chez les hommes est un petit peu meilleure par rapport aux femmes.

Ces résultats sont similaires avec les études réalisées par Muma et al. (1995); Singh et al. (1996).

➤ Le statut matrimonial :

Notre étude a montré que les patients mariés étaient les mieux observants, mais le résultat n'est pas significatif.

Une étude marocaine réalisée en 2016 sur 153 patients atteints de schizophrénie n'a pas trouvé de relation non plus entre le statut marital et l'observance.[63]

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

Par contre Lenin RK et al en 2015 ont trouvé que les patients mariés sont moins observants que les célibataires.

➤ **Le niveau d'instruction :**

La relation entre l'observance et le niveau d'instruction ne montre aucune signification dans les deux groupes de patients. Même si les universitaires sont dans notre étude les plus observants, la répartition est hétérogène, et on trouve que même les patients non scolarisés restent assez bons observants.

L'étude tunisienne réalisée par K. Hichem et al en 2016 confirme le résultat de notre étude.

➤ **L'assurance sociale :**

La majorité des patients sont couverts par l'assurance médicale, il est donc normal de ne trouver aucune relation significative avec l'observance.

Pourtant, le coût des antipsychotiques atypiques les plus prescrits est très élevé, et les patients n'ayant pas d'assurance ne peuvent généralement pas s'en procurer, ce qui favorise la mauvaise observance ou carrément l'abandon du traitement.

➤ **Les habitudes toxiques :**

L'alcool-dépendance et l'utilisation même isolée de cannabis sont des facteurs de risque de non observance souvent retrouvés dans la littérature.

Dans notre étude, les résultats de l'analyse de la relation entre l'observance et les habitudes toxiques, ainsi que la relation entre l'observance et le type de substance toxique consommé, n'étaient pas statistiquement significatifs.

II.2.2. Les facteurs liés à la maladie :

➤ **Le type de la maladie :**

La schizophrénie est la pathologie majoritaire dans notre échantillon, suivie par la bipolarité, et en ce qui concerne l'observance thérapeutique, les schizophrènes sont un peu moins bons observants que les bipolaires.

II.2.3. Les facteurs liés au traitement :

➤ **Le nombre de neuroleptiques :**

L'observance chez les patients sous Haloperidol seul est mauvaise à 75%, l'association d'un neuroleptique classique sédatif est donc un facteur protecteur de la mauvaise observance

Par contre, chez les patients sous traitement atypique, la bithérapie est un facteur favorisant la mauvaise observance.

Corruble et Hardy[3] en 2003, 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.

En revanche, Wenger et al et Duran[4] et al en 2001, n'ont pas trouvé de relation entre la complexité du traitement et l'observance thérapeutique.

➤ **Le nombre de prises :**

On observe une diminution de l'observance pour les 2 prises par jour et 3 prises par jour, par rapport à la prise unique, même si le petit échantillon ayant 3 prises par jour ne permet pas de conclure que plus le nombre de prises augmente, plus l'observance est mauvaise.

C'est ce qui fait que l'indice de Pearson ne soit pas significatif.

Selon Anderson et Kirk en 2001, le nombre de prises par jour, aurait une importance bien plus significative sur l'observance que le nombre total de comprimés pris dans la journée. En d'autres termes, il est plus facile pour le patient de prendre 20 comprimés en une fois que 5 comprimés en trois ou quatre fois dans la journée

➤ **Les médicaments associés :**

Les patients sous un ou plusieurs médicaments adjuvants sont nombreux, et cela n'a pas l'air d'influencer sur l'observance thérapeutique, sauf pour le cas des anxiolytiques qui sont des facteurs de bonne observance pour les deux types de traitements.

➤ **Les effets secondaires :**

Les effets secondaires les plus rapportés par les patients sont surtout l'effet sédatif, qui est l'effet indésirable prédominant et dans les deux groupes de patients. Le vomissement pour l'Haloperidol, et la prise de poids pour l'Olanzapine.

Recommandation :

- La prescription d'antipsychotiques atypiques pour les nouveaux malades, et essayer de faire switcher les anciens malades sous neuroleptiques classiques.
- La simplification des prises, la monothérapie antipsychotique.
- Le recours adapté aux traitements adjuvants (anxiolytiques, et neuroleptiques sédatifs avec Haloperidol).
- Le rappel constant au malade de la posologie par le médecin et le pharmacien.
- Le recours adapté aux traitements correcteurs pour réduire les effets secondaires
- Les antipsychotiques à libération prolongée pour faciliter l'observance.
- Informer les familles des patients sur la maladie pour une meilleure participation dans la prise en charge de leurs tiers.
- Expliquer l'action et l'utilité du traitement et les éventuels effets secondaires, et la prise de décision médicale partagée
- La prise en charge psycho-éducative

Conclusion

Conclusion

Le type de neuroleptique ne semble pas influencer l'observance au traitement. En revanche, les neuroleptiques conventionnels génèrent d'avantage d'effets extrapyramidaux, effets pouvant potentiellement influencer sur l'observance et par conséquent la qualité de vie subjective des patients.

La mauvaise observance thérapeutique, en particulier chez les malades psychiatriques, est un problème majeur de santé publique. Ce phénomène est 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.

La non observance n'est pas toujours liée aux effets du traitement. L'amélioration de l'observance en psychiatrie repose, non seulement sur la rationalisation de l'ordonnance, mais aussi sur un partenariat médecin-malade qui doit favoriser l'alliance thérapeutique et sur l'implication des proches du patient et son pharmacien, qui doit faire respecter la posologie indiquée et alarmer sur les risques d'une éventuelle inobservance.

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

Bibliographie

1. M.Stahl, S., *Psychopharmacologie essentielle*. 2013.
2. Quenet, B., *Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques: quelles différences entre les deux générations de traitements*. 2013.
3. Corruble, E. and P. Hardy, *Observance du traitement en psychiatrie*. Encyclopédie médicochirurgicale, 2003: p. 37-860.
4. Desbrus-Qochih, A. and P. Cathébras, *Obéir ou adhérer? L'observance thérapeutique en question*. Médecine & Longévité, 2012. **4**(3-4): p. 111-122.
5. Chast, F., *Neurosédation : la chlorpromazine*. 2005.
6. Frisch, C., *L'évolution des essais cliniques de phase 2:«les preuves de concept» en schizophrénie*. 2014, Université de Lorraine.
7. Tasseti, P., *Complications orales des médicaments neuroleptiques*. 2015, Université de Lorraine.
8. ZAKI, A., *Les présentations atypiques du syndrome malin au neuroleptique*. 2020.
9. Guillard-Bouhet, N., et al., *Comparaison de la réadaptation psychosociale et de la qualité de vie des schizophrènes sous neuroleptique classique ou atypique*. L'Encéphale, 2005. **31**(6): p. 653-665.
10. Franck, N. and F. Thibaut, *Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques*. EMC-Psychiatrie, 2005. **2**(4): p. 282-299.
11. Costentin, J., *Bases sémantiques et pharmacologiques d'une nouvelle classification des antipsychotiques*. PSN, 2009. **7**(1): p. 31-34.
12. Granger, B., *La psychiatrie d'aujourd'hui: du diagnostic au traitement*. 2002: Odile Jacob.
13. Lévy-Soussan, P., *Psychiatrie.: Edition 2001-2002*. 2000: De Boeck Secundair.
14. Pillon, F. and O. Chambin, *La schizophrénie et sa thérapeutique antipsychotique*. Actualités Pharmaceutiques, 2008. **47**(470): p. 23-27.
15. Franck, N., F. Fromager, and F. Thibaut, *Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques*. EMC-Psychiatr, 2015. **12**: p. 1-17.
16. Professeur, J., *Senon*. Les neuroleptiques-Faculté de médecine-Université de Poitiers, 2002.
17. Corruble, E., *Effets cardio-vasculaires des antipsychotiques: synthèse pour le clinicien*. L'Encéphale, 2007. **33**: p. 27-30.
18. Plaze, M., *Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques*. L'Encéphale, 2008. **34**: p. S237-S241.
19. Drici, M. and M. Benoit, *Traitement antipsychotique et syndrome du QT long acquis médicamenteux*. La lettre du pharmacologue, 1999. **13**(9): p. 225-229.
20. Montastruc, J., H. Bagheri, and J. Senard, *Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique: diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses*. Lettre Pharmacol, 2000. **14**(7): p. 164-169.
21. Pissot, L., *Effets indésirables des antipsychotiques: cas particuliers du syndrome métabolique*. 2014.
22. Xiberas, X., et al., *Extrastriatal and striatal D2 dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia*. The British Journal of Psychiatry, 2001. **179**(6): p. 503-508.
23. Nasrallah, H., *Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles*. Molecular psychiatry, 2008. **13**(1): p. 27-35.
24. Bilodeau, I., *Guide d'utilisation de la clozapine*. 2019: Département clinique de pharmacie du Centre intégré universitaire de santé
25. Costentin, J., *Pharmacothérapie pratique à l'officine: l'essentiel*. 2004: Elsevier Masson.
26. Potaufeu, J., et al., *Étude coût-efficacité du pamoate d'olanzapine: analyse en miroir sur un an*. L'Encéphale, 2019. **45**(3): p. 232-238.

Bibliographie

27. Gourion, D., *Place de la quétiapine dans le traitement pharmacologique de l'épisode aigu de dépression bipolaire*. L'information psychiatrique, 2011. **87**(4): p. 329-335.
28. Durand, D.V., et al., *Dorosz: Guide pratique des médicaments, 2009e éd.* 2008, Maloine.
29. Misdrahi, D. and F. Baylé, *Observance thérapeutique et psychiatrie*. Mise au point: actualité psy, 2002.
30. Brown, M.T., et al., *Medication adherence: truth and consequences*. The American journal of the medical sciences, 2016. **351**(4): p. 387-399.
31. Bellamy, L., *L'observance thérapeutique: Mesurer, comprendre, intervenir*. Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, 2010. **96**(1): p. 8-11.
32. Ankri, J., D. Le Désert, and J. Henrard, *Comportements individuels face aux médicaments: de l'observance thérapeutique à l'expérience de la maladie, analyse de la littérature*. Santé publique (Vandoeuvre-lès-Nancy), 1995(4): p. 427-441.
33. Chastaing, M., L. Misery, and M. Schollhammer, *À propos de l'adhésion au traitement dans les dermatoses chroniques*. La Revue de médecine interne, 2011. **32**(5): p. 314-318.
34. Jacquin, P. and M. Levine, *Poor adherence in chronic conditions during adolescence: understand in order to act*. Archives de Pédiatrie: Organe Officiel de la Société Française de Pédiatrie, 2007. **15**(1): p. 89-94.
35. Zahouani, A. and F. Missat, *Evaluation de l'observance thérapeutique chez les diabétiques au niveau du service de médecine interne CHU Tlemcen*. 2016, Tlemcen.
36. Magar, Y., *Comment améliorer l'observance chez nos patients?* Revue Française d'Allergologie, 2009. **49**: p. S57-S59.
37. Misdrahi, D., et al., *Compliance in schizophrenia: predictive factors, therapeutical considerations and research implications*. L'Encephale, 2002. **28**(3 Pt 1): p. 266-272.
38. Cramer, J.A., et al., *Medication compliance and persistence: terminology and definitions*. Value in health, 2008. **11**(1): p. 44-47.
39. Organization, W.H., *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. 2003: World Health Organization.
40. Lamouroux, A., A. Magnan, and D. Vervloet, *Compliance, observance ou adhésion thérapeutique: de quoi parlons-nous?* 2005, Elsevier Masson. p. 31-34.
41. Reach, G., *Clinique de l'observance: l'exemple des diabètes*. 2006: John Libbey Eurotext.
42. Simon, D., et al., *Education thérapeutique: prévention et maladies chroniques*. 2020: Elsevier Health Sciences.
43. Brown, M.T. and J.K. Bussell. *Medication adherence: WHO cares?* in *Mayo clinic proceedings*. 2011. Elsevier.
44. Osterberg, L. and T. Blaschke, *Adherence to medication*. New England journal of medicine, 2005. **353**(5): p. 487-497.
45. Phan, S.V., *Medication adherence in patients with schizophrenia*. The International Journal of Psychiatry in Medicine, 2016. **51**(2): p. 211-219.
46. Palazzolo, J. *Observance médicamenteuse et rechutes dans la schizophrénie: des neuroleptiques classiques aux APAP*. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2009. Elsevier.
47. Castro, D., C. Zoute, and J. Le Rohellec. *Adhésion au traitement prescrit et traits de personnalité dans une population de patients atteints de schizophrénie*. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2004. Elsevier.
48. Reach, G., *Application de la théorie causale de l'action à l'analyse de la non-observance thérapeutique*. La Presse médicale (1983), 2000. **29**(35): p. 1939-1946.
49. Breen, R. and J.T. Thornhill, *Noncompliance with medication for psychiatric disorders*. CNS drugs, 1998. **9**(6): p. 457-471.
50. Salzman, C., *Medication compliance in the elderly*. The Journal of clinical psychiatry, 1995.

Bibliographie

51. Munzenberger, N., et al., *Approche psychosociale de l'observance thérapeutique et de l'adhérence aux essais cliniques chez les patients infectés par le VIH*. ANRS, Paris, 1996.
52. Erhardt, L., *The essence of effective treatment and compliance is simplicity*. American journal of hypertension, 1999. **12**(S6): p. 105S-110S.
53. Dahan, R., et al., *La compliance: mesure de l'adhérence au traitement et au suivi thérapeutique*. Thérapie (Paris), 1985. **40**(1): p. 17-23.
54. Deyo, R.A. and T.S. Inui, *Dropouts and broken appointments: a literature review and agenda for future research*. Medical care, 1980: p. 1146-1157.
55. Bureau, M., *L'observance thérapeutique: ses facteurs et ses enjeux*. 2001, UHP-Université Henri Poincaré.
56. Charpentier, A., M. Goudemand, and P. Thomas, *L'alliance thérapeutique, un enjeu dans la schizophrénie*. L'Encéphale, 2009. **35**(1): p. 80-89.
57. Alvin, P., *L'adolescent et sa «compliance» au traitement*. Enfances Psy, 2004(1): p. 46-51.
58. Alvin, P., *L'adolescent et l'observance au traitement*. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2000. **13**(4): p. 225-229.
59. Marder, S.R., *Overview of partial compliance*. Journal of Clinical Psychiatry, 2003. **64**: p. 3-9.
60. Marron, E., B. Reneses, and J. Lopez-lbor, *What is the profile of the noncompliant patient? A study in outpatient services*. Poster presented at the APA, 2004: p. 2-6.
61. Quiniou, M., *Intérêt des audits de pratique professionnelle dans l'amélioration du réseau ville-hôpital: exemple de patient recevant de la clozapine*. 2016.
62. Passerieux, C., F. Caroli, and E. Giraud-Baro, *Les personnes atteintes de schizophrénie et la rechute*. L'encéphale, 2009. **35**(6): p. 586-594.
63. HALIOUA, B., et al. *Étude de l'observance thérapeutique chez 181 patients atteints de psoriasis en France*. in *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2019. Elsevier Masson.
64. Brunner, R., et al., *Predictors of adherence in the women's health initiative calcium and vitamin D trial*. Behavioral Medicine, 2009. **34**(4): p. 145-155.
65. Sanjobo, N., J.C. Frich, and A. Fretheim, *Barriers and facilitators to patients' adherence to antiretroviral treatment in Zambia: a qualitative study*. SAHARA-J: Journal of Social Aspects of HIV/AIDS, 2008. **5**(3): p. 136-143.
66. Hyre, A.D., et al., *Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting*. The Journal of Clinical Hypertension, 2007. **9**(3): p. 179-186.
67. Bubalo, J., et al., *Medication adherence: pharmacist perspective*. Journal of the American Pharmacists Association, 2010. **50**(3): p. 394-406.
68. Folefack Tengomo, G., *Les déterminants de la non observance à la thérapie antiretrovirale par les patients adultes infectés par le VIH et suivis au CNHU de Cotonou*. 2003.
69. Scheen, A. and D. Giet, *Non compliance to medical therapy; causes, consequences, solutions*. Revue medicale de Liege, 2010. **65**(5-6): p. 239-245.
70. Blackwell, B., *Treatment adherence*. The British Journal of Psychiatry, 1976. **129**(6): p. 513-531.
71. Schooler, N.R., *Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics*. Journal of Clinical Psychiatry, 2003. **64**: p. 14-17.
72. Weiden, P., et al., *Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 1994. **20**(2): p. 297-310.
73. Buchanan, A., *A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia*. Psychological medicine, 1992. **22**(3): p. 787-797.
74. Hilleret, M.-N. and J.-P. Zarski, *Peut-on favoriser et évaluer l'observance thérapeutique?* Hépatogastro & Oncologie Digestive, 2009. **16**(2): p. 46-53.
75. Farmer, K.C., *Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice*. Clinical therapeutics, 1999. **21**(6): p. 1074-1090.

Bibliographie

76. Feinstein, A.R., *On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance*. Archives of internal medicine, 1990. **150**(7): p. 1377-1378.
77. Hogan, T.P., A. Awad, and R. Eastwood, *A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity*. Psychological medicine, 1983. **13**(1): p. 177-183.
78. Bonsack, C., et al., *La perception subjective de l'effet des neuroleptiques chez des patients schizophrènes ambulatoires: une étude transversale*. L'Encéphale (Paris), 1998. **24**(4): p. 315-323.
79. Morisky, D.E., L.W. Green, and D.M. Levine, *Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence*. Medical care, 1986: p. 67-74.
80. Thompson, K., J. Kulkarni, and A. Sergejew, *Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses*. Schizophrenia research, 2000. **42**(3): p. 241-247.
81. Cramer, J.A. and R. Rosenheck, *Compliance with medication regimens for mental and physical disorders*. Psychiatric services, 1998. **49**(2): p. 196-201.
82. Lee, J.K., et al., *How should we measure medication adherence in clinical trials and practice?* Therapeutics and clinical risk management, 2007. **3**(4): p. 685.
83. De Hert, M. and J. Detraux, *Facteurs influençant la compliance Au traitement médicamenteux chez les patients schizophrènes*. Neurone, 2015. **20**(6): p. 1-6.
84. Delaunay, K. and L. Vidal, *Le sujet de l'observance. L'expérience de l'accès aux traitements antiretroviraux de l'infection à VIH en Côte d'Ivoire*. Sciences sociales et santé, 2002. **20**(2): p. 5-29.
85. Preskorn, S.H., M.J. Burke, and G.A. Fast, *Therapeutic drug monitoring: Principles and practice*. Psychiatric Clinics of North America, 1993. **16**(3): p. 611-645.
86. Young, J.L., et al., *Medication adherence failure in schizophrenia: a forensic review of rates, reasons, treatments, and prospects*. Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online, 1999. **27**(3): p. 426-444.
87. Aniss, M.L., *POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE*.
88. Gasman, I., *Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte*. 2009: Elsevier Masson.
89. Kopp-Bigault, C., *Etude exploratoire des déterminants psychosociaux et psychopathologiques à l'oeuvre dans les phénomènes suicidaires en pays Centre Ouest Bretagne: perspectives pour une prévention du suicide et des tentatives de suicide en pays COB et en Bretagne*. 2017, Strasbourg.

Annexes

Annexe 1

Fiche d'exploitation :

Observance thérapeutique

I- Identité :

I-1- Nom et Prénom :.....

1-6 Date de l'enquête :

I-2- Age:.....

1-7 N de Tél :

I-3- Sexe :

1-8 Medecin traitant :

I-4- Adresse :.....

I-5- Etat civil : 1-célibataire : 2-marié : 3-divorcé : 4-veuf:

II- Niveau socio économique :

II-1- Assurance : oui - non

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

5-Universitaire

II-3- Vit avec : 1-seul : 2- parents: 3- mère: 4- père : 5- femme: 6- membre de la famille:

7- institution : 8- sans abris :

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

III.ATCD :

A -ATCD personnels :

3-1-a-Médicaux : a- non : b- oui : ...

.....

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

Annexes

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 antérieur : a- non b- oui

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

IV-DIAGNOSTICS :

1- Schizophrénie :

4- TOC :

2- bipolarité :

5- autre :

3- troubles dépressifs:

IV - TRAITEMENT ACTUEL :

1-Neuroleptiques :

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

B- type:

a- N. classiques :

b- N. atypiques :

C - Forme galénique du médicament :

.....

D - Fréquence d'administration

.....

2-Médicaments associés :

1- neuroleptiques sédatifs :

2- Antidépresseurs :

3- anxiolytiques :

4- antiparkinsoniens :

5-thymorégulateurs:

Annexe 2

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

Résumé

Évaluation et comparaison de l'observance thérapeutique chez les patients sous antipsychotiques classiques versus atypiques au niveau du service de psychiatrie CHU Tlemcen, et déterminer les facteurs de risque de la mauvaise observance.

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle à visée analytique. Sur 86 patients sous antipsychotiques classiques et atypiques.

L'étude et le recrutement des patients a été menée en ambulatoire, au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, sur une période s'étalant du Septembre 2021 au Avril 2022, à l'aide d'un questionnaire collectant les informations liées aux données caractéristiques sociodémographiques du patient, ses antécédents personnels et familiaux, le type de la pathologie, et la Prise en charge thérapeutique

Notre étude a montré une moins bonne observance pour les patients sous antipsychotiques classiques, et encore plus en monothérapie, pour les femmes, schizophrènes, ceux ayant plus d'une prise par jour, pour les patients sous atypiques âgés de 26 à 35 ans. Par contre, on déduit une meilleure observance des patients mariés, sous bithérapie classiques, et chez ceux qui associent un anxiolytique dans les deux populations.

La non observance n'est pas toujours liée aux effets du traitement. L'amélioration de l'observance en psychiatrie repose, non seulement sur la rationalisation de l'ordonnance, mais aussi sur un partenariat médecin-malade qui doit favoriser l'alliance thérapeutique et sur l'implication des proches du patient et son pharmacien, qui doit faire respecter la posologie indiquée et alerter sur les risques d'une éventuelle inobservance.

Mots clés : observance, antipsychotiques, neuroleptiques, classiques, atypiques, psychiatrie.

Abstract

Evaluation and comparison of therapeutic compliance among patients under conventional versus atypical antipsychotics at the level of the psychiatry department of the University Hospital of Tlemcen, and to determine the risk factors of poor compliance.

This is an observational cross-sectional study with analytical aims. The study was conducted on 86 patients under conventional and atypical antipsychotics.

The study and the recruitment of the patients was carried out in ambulatory, at the level of the service of psychiatry of the CHU Tlemcen, over a period extending from September 2021 to April 2022, using a questionnaire collecting information related to the sociodemographic characteristics of the patient, his personal and family history, the type of the pathology, and the therapeutic Management

Our study showed poorer compliance for patients on conventional antipsychotics, and even more so for monotherapy, for women, schizophrenics, those taking more than one dose per day, and for patients on atypical drugs aged 26 to 35 years. On the other hand, we deduced a better compliance in married patients, in those on classical dual therapy, and in those who combine an anxiolytic in both populations.

Non-adherence is not always related to the effects of the treatment. Improving compliance in psychiatry depends not only on rationalizing the prescription, but also on a doctor-patient partnership that must promote the therapeutic alliance and on the involvement of the patient's family and his or her pharmacist, who must ensure that the indicated dosage is respected and alert the patient to the risks of possible non-compliance.

Keywords : Adherence, antipsychotic, neuroleptic, classic, atypic, psychiatry.

ملخص

تقييم ومقارنة الامتثال العلاجي لدى المرضى الذين يتناولون مضادات الذهان التقليدية مقابل مضادات الذهان غير التقليدية على مستوى قسم الطب النفسي في المستشفى الجامعي لتلمسان، وتحديد عوامل الخطر لضعف الامتثال.

هذه دراسة مقطعية قائمة على الملاحظة بهدف تحليلي. على 86 مريضا تحت مضادات الذهان الكلاسيكية وغير التقليدية.

تم إجراء دراسة وتوظيف المرضى في العيادات الخارجية، على مستوى قسم الطب النفسي في مستشفى تلمسان، على مدى فترة تمتد من سبتمبر 2021 إلى أبريل 2022، باستخدام استبيان يجمع المعلومات المتعلقة بالبيانات الاجتماعية والديموغرافية الخاصة بالمستشفى. المريض وتاريخه الشخصي والعائلي ونوع علم الأمراض والإدارة العلاجية

أظهرت دراستنا امتثالاً ضعيفاً للمرضى الذين يتناولون مضادات الذهان التقليدية، وأكثر من ذلك بالنسبة للعلاج الأحادي، والنساء، ومرضى الفصام، والذين يتناولون أكثر من جرعة واحدة يوميًا، والمرضى الذين يتناولون أدوية غير نمطية تتراوح أعمارهم بين 26 و 35 عامًا. من ناحية أخرى، استنتجنا توافقاً أفضل في المرضى المتزوجين، في المرضى الذين يخضعون للعلاج المزدوج الكلاسيكي، والذين يجمعون بين مزيل القلق في كلا المجموعتين. لا يرتبط عدم الالتزام دائماً بآثار العلاج. إن تحسين الامتثال في الطب النفسي لا يعتمد فقط على ترشيد الوصفات الطبية، ولكن أيضاً على الشراكة بين الطبيب والمريض التي يجب أن تعزز التحالف العلاجي وعلى مشاركة أقارب المريض والصيدلي الذي يتعامل معه، والذي يجب عليه ضمان الامتثال للجرعة المحددة والتحذير من مخاطر عدم الامتثال المحتمل.

كلمات السر: الامتثال، مضادات الذهان، مضادات الذهان، الكلاسيكية، غير النمطية، الطب النفسي.