HAL
open science

Les symptômes négatifs de la schizophrénie mesurés à l'aide de la SNS influencent-ils de manière négative l'observance thérapeutique dans cette pathologie ?

Emmanuelle Nicolas

To cite this version:

Emmanuelle Nicolas. Les symptômes négatifs de la schizophrénie mesurés à l'aide de la SNS influencent-ils de manière négative l'observance thérapeutique dans cette pathologie ?. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03033849

HAL Id: dumas-03033849

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03033849

Submitted on 1 Dec 2020

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

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

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE : 2019-2020 N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

Par :
NICOLAS Emmanuelle
NEE LE 29/01/1992 A AMIENS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE **21/10/2020**

LES SYMPTOMES NEGATIFS DE LA SCHIZOPHRENIE MESURES A L'AIDE DE LA SNS INFLUENCENT-ILS DE MANIERE NEGATIVE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE DANS CETTE PATHOLOGIE ?

Président du jury : Monsieur le Professeur Olivier Guillin
Directeur de thèse : Madame le Docteur Maud Rotharmel
Membres du jury : Monsieur le Professeur Fabrice Bauer,
Monsieur le Professeur Vincent Laudenbach

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I – **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME** HCN Cardiologie

Mme Gisèle **APTER** Havre Pédopsychiatrie

Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR** HCN Chirurgie plastique

Mr Jean-Marc **BASTE** HCN Chirurgie Thoracique

Mr Fabrice **BAUER** HCN Cardiologie

Mme Soumeya **BEKRI** HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mr Ygal **BENHAMOU** HCN Médecine interne

Mr Jacques **BENICHOU** HCN Bio statistiques et informatique médicale

Mr Olivier **BOYER** UFR Immunologie

Mme Sophie **CANDON** HCN Immunologie

Mr François **CARON** HCN Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe **CHASSAGNE** HCN Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent **COMPERE** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas **CORNU** HCN Urologie

Mr Antoine **CUVELIER** HB Pneumologie

Mr Jean-Nicolas **DACHER** HCN Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan **DARMONI** HCN Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre **DECHELOTTE** HCN Nutrition

Mr Stéphane **DERREY** HCN Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE** CHB Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET** HCN Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET** SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard **DUBRAY** CHB Radiothérapie

Mr Frank **DUJARDIN** HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique

Mr Fabrice **DUPARC** HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique

Mr Eric **DURAND** HCN Cardiologie

Mr Bertrand **DUREUIL** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mme Hélène **ELTCHANINOFF** HCN Cardiologie

Mr Manuel **ETIENNE** HCN Maladies infectieuses et tropicales

Mr Thierry **FREBOURG** UFR Génétique

Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)* HCN Anatomie - Neurochirurgie

Mr Jean François **GEHANNO** HCN Médecine et santé au travail

Mr Emmanuel **GERARDIN** HCN Imagerie médicale

Mme Priscille **GERARDIN** HCN Pédopsychiatrie

M. Guillaume **GOURCEROL** HCN Physiologie

Mr Dominique **GUERROT** HCN Néphrologie

Mr Olivier **GUILLIN** HCN Psychiatrie Adultes

Mr Claude **HOUDAYER** HCN Génétique

Mr Fabrice **JARDIN** CHB Hématologie

Mr Luc-Marie **JOLY** HCN Médecine d'urgence

Mr Pascal **JOLY** HCN Dermato – Vénéréologie

Mme Bouchra **LAMIA** Havre Pneumologie

Mme Annie **LAQUERRIERE** HCN Anatomie et cytologie pathologiques

Mr Vincent **LAUDENBACH** HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Joël **LECHEVALLIER** HCN Chirurgie infantile

Mr Hervé **LEFEBVRE** HB Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry **LEQUERRE** HCN Rhumatologie

Mme Anne-Marie **LEROI** HCN Physiologie

Mr Hervé **LEVESQUE** HCN Médecine interne

Mme Agnès **LIARD-ZMUDA** HCN Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves **LITZLER** HCN Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand **MACE** HCN Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David **MALTETE** HCN Neurologie

Mr Christophe **MARGUET** HCN Pédiatrie

Mme Isabelle **MARIE** HCN Médecine interne

Mr Jean-Paul **MARIE** HCN Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc **MARPEAU** HCN Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane **MARRET** HCN Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE** HCN Epidémiologie

Mr Pierre **MICHEL** HCN Hépato-gastro-entérologie

M. Benoit **MISSET** *(détachement)* HCN Réanimation Médicale

Mr Marc **MURAINE** HCN Ophtalmologie

Mr Christophe **PEILLON** HCN Chirurgie générale

Mr Christian **PFISTER** HCN Urologie

Mr Jean-Christophe **PLANTIER** HCN Bactériologie - Virologie

Mr Didier **PLISSONNIER** HCN Chirurgie vasculaire

Mr Gaëtan **PREVOST** HCN Endocrinologie

Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)* HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence

Mr Vincent **RICHARD** UFR Pharmacologie

Mme Nathalie **RIVES** HCN Biologie du développement et de la reproduction

Mr Horace **ROMAN** *(disponibilité)* HCN Gynécologie - Obstétrique

Mr Jean-Christophe **SABOURIN** HCN Anatomie – Pathologie

Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie

Mr Guillaume **SAVOYE** HCN Hépato-gastrologie

Mme Céline **SAVOYE–COLLET** HCN Imagerie médicale

Mme Pascale **SCHNEIDER** HCN Pédiatrie

Mr Lilian **SCHWARZ** HCN Chirurgie Viscérale et Digestive

Mr Michel **SCOTTE** HCN Chirurgie digestive

Mme Fabienne **TAMION** HCN Thérapeutique

Mr Luc **THIBERVILLE** HCN Pneumologie

Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)* CHB Hématologie et transfusion

M. Gilles **TOURNEL** HCN Médecine Légale

Mr Olivier **TROST** HCN Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale

Mr Jean-Jacques **TUECH** HCN Chirurgie digestive

Mr Benoît **VEBER** HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre **VERA** CHB Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric **VERIN** Les Herbiers Médecine Physique et de Réadaptation

Mr Eric **VERSPYCK** HCN Gynécologie obstétrique

Mr Olivier **VITTECOQ** HC Rhumatologie

Mme Marie-Laure **WELTER** HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH** HCN Nutrition

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** HCN Bactériologie – Virologie

Mr Emmanuel **BESNIER** HCN Anesthésiologie - Réanimation

Mme Carole **BRASSE LAGNEL** HCN Biochimie

Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS** HCN Chirurgie Vasculaire

Mr Gérard **BUCHONNET** HCN Hématologie

Mme Mireille **CASTANET** HCN Pédiatrie

Mme Nathalie **CHASTAN** HCN Neurophysiologie

Mr Moïse **COEFFIER** HCN Nutrition

Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie

Mr Joël **LADNER** HCN Épidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire

M. Florent **MARGUET** HCN Histologie

Mme Chloé **MELCHIOR** HCN Gastroentérologie

Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)* HCN Virologie

Mr Gaël **NICOLAS** UFR Génétique

Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mme Laëtitia **ROLLIN** HCN Médecine du Travail

Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique

Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie

Mr David **WALLON** HCN Neurologie

Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH) Pharmacologie

Mr Thierry **BESSON** Chimie Thérapeutique

Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite) Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUS** Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI** Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR** Chimie Organique

Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH) Parasitologie

Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite) Toxicologie

Mr Michel **GUERBET** Toxicologie

Mme Christelle **MONTEIL** Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH) Microbiologie

Mr Rémi **VARIN** (PU-PH) Pharmacie clinique

Mr Jean-Marie **VAUGEOIS** Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et Minérale

Mr Frédéric **BOUNOURE** Pharmacie Galénique

Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS** Chimie Organique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** Physiologie

Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)** Statistiques

Mme Elizabeth **CHOSSON** Botanique

Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB** Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Cécile **CORBIERE** Biochimie

Mme Nathalie **DOURMAP** Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUC** Pharmacologie

Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER** Pharmacologie

Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH) Parasitologie

Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA** Chimie analytique

Mme Marie-Laure **GROULT** Botanique

Mr Hervé **HUE** Biophysique et mathématiques

Mme Hong **LU** Biologie

Mme Marine **MALLETER** Toxicologie

M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH) Immunologie

Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT** Chimie analytique

Mr Mohamed **SKIBA** Pharmacie galénique

Mme Malika **SKIBA** Pharmacie galénique

Mme Christine **THARASSE** Chimie thérapeutique

Mr Frédéric **ZIEGLER** Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ** Pharmacie officinale

Mme Caroline **BERTOUX** Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN** Virologie

M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR** Parasitologie

M. Maxime **GRAND** Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON** Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI Physiologie**

Mme Elisabeth **CHOSSON** Botanique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB** Législation et économie de la santé

Mme Isabelle **DUBUS** Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI** Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR** Chimie organique

Mr Loïc **FAVENNEC** Parasitologie

Mr Michel **GUERBET** Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA** Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN** Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS** Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine GénéraleMme

Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN** Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Table des matières

INTRODUCTION

I. Les symptômes négatifs de la schizophrénie :..... 24

A. Évolution de concept de symptomatologie négative dans la schizophrénie..... 24

1. L'apparition du concept de « symptômes négatifs » 24
2. La distinction entre « symptômes négatifs » et « symptômes positifs » 24
3. La place de la symptomatologie négative dans les classifications des maladies 25

B. Définition des symptômes négatifs 26

1. Les affects émoussés : 26
2. L'alogie (pauvreté de la parole) : 26
3. L'avolition (perte de volonté) : 26
4. L'anhédonie (capacité réduite à éprouver ou à anticiper le plaisir) :... 27
5. L'asocialité (retrait social) : 27

C. L'évolution des symptômes négatifs au cours de la vie 28

D. Symptômes négatifs primaires VS symptômes négatifs secondaires 28

E. Les interactions entre les symptômes négatifs et les autres symptômes de la schizophrénie 30

F. Physiopathologie des symptômes négatifs 31

1. Principaux neurotransmetteurs impliqués dans la symptomatologie négative de la schizophrénie 31
2. Dysfonctionnement des circuits neuronaux liés à l'amotivation et à l'anhédonie anticipatoire..... 32
3. Dysfonctionnement des circuits neuronaux liés à l'asocialité..... 33
4. Dysfonctionnement des circuits neuronaux liés à une expression émotionnelle réduite 33

G. L'évaluation des symptômes négatifs 33

1. Les échelles couramment utilisées 33
2. L'échelle SNS 34

H. Traitement des symptômes négatifs 36

1. Les antipsychotiques..... 36
2. Les antidépresseurs 37
3. Médicaments dopaminergiques 37
4. Modulateurs de la voie GABA-Glutamate 37

5. Autres agents pharmacologiques 38
6. La neurostimulation 38
7. Intervention psychosociale 39

II. Observance thérapeutique et schizophrénie. 40

A. Définition de l'observance thérapeutique 40

B. Conséquences d'une mauvaise observance 40

C. Facteurs influençant l'observance 41
1. Facteurs liés au patient et à la maladie 41
2. Facteurs liés aux médicaments 42
3. Facteurs liés à l'environnement social et médical 43

D. Mesure de l'observance thérapeutique 43
1. Parmi les méthodes objectives on peut retrouver 43
2. Parmi les mesures subjectives on peut retrouver 44

E. Observance thérapeutique et symptômes négatifs 45

III. Évaluation du lien entre symptômes négatifs mesurés par la SNS et l'observance thérapeutique mesurée par deux auto-questionnaires, la MARS et la DAI-10 : étude SNSObs. 47

A. Objectifs de l'étude 47

B. Critères d'évaluation principaux et secondaires 47

C. Description de l'étude 48
1. Modalités de recrutement 48
2. Critères d'inclusion 49
3. Critères d'exclusion 49
4. Déroulement de l'étude 49

D. Analyse statistique 50

E. Résultats 50
1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques 50
2. Étude des corrélations 52

IV. Discussion. 56

A. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques : 56

B. Étude du lien entre l'intensité des symptômes négatifs et l'observance : 56

CONCLUSION ET PERSPECTIVES
RESUME

Liste des abréviations

BIS: Birchwood Insight Scale
BNSS: Brief Negative Symptoms Scale
CAINS: Clinical Assesment Interview to Negative Symptoms
CDSS: Calgary Depression Scale of Schizophrenics
CPFDL : Cortex Préfrontal Dosro-Latéral
CIM : Classification Internationnale des Maladies
CRS: Compliance Rating Scale
DAI: Drug Attitude Inventory
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
MAP-SR: The Motivation and Pleasure Scale-Self Report
MARS: Medication Adherence Rating Scale
NMDA: N-méthyl-D-aspartate
NSA-16: Negative Symptoms Assessment 16
NSRS: Negative Symptoms Rating Scale
PANSS: Positive And Negative Syndrom Scale
SANS: Scale for Assessment of Negative Symptoms
SNS: Self-evaluation of Negative Symptoms
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

Liste des Figures

Figure 1 Les différents symptômes négatifs et leur domaine (42) 27
Figure 2 Symptômes négatifs secondaires et primaires (47)..... 29
Figure 3 Interrelation entre les symptômes négatifs et les autres dimensions de la schizophrénie 30
Figure 4 Les trois facteurs mis en évidence lors de l'analyse en composante principale de la MARS (141)..... 53

Liste des tableaux

Tableau 1 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques. 51
Tableau 2 Diagnostics cliniques. 52
Tableau 3 Corrélation entre MARS et DAI. 52
Tableau 4 corrélation entre facteur 1 de la MARS et CRS totale..... 53
Tableau 5 Corrélation entre MARS et SNS..... 54
Tableau 6 Corrélation entre DAI et SNS. 54
Tableau 7 Corrélation entre CRS et SNS. 54
Tableau 8 Corrélation entre SNS et BIS..... 55
Tableau 9 Corrélation entre SNS totale et PANSS négative. 55
Tableau 10 Corrélation entre SNS et CDSS. 55

Annexes

Annexe 1 : MARS……. 61
Annexe 2 : DAI……. 62
Annexe 3 : SNS……. 63
Annexe 4 : BIS…….. 64
Annexe 5 : PANSS…… 65
Annexe 6 : CDSS…….. 66

Introduction :

La schizophrénie est un trouble complexe et multifactoriel dont la prévalence moyenne au cours de la vie est légèrement inférieure à 1%. (1). Les symptômes négatifs ont été reconnus comme une des caractéristiques essentielles de la schizophrénie dès les premières descriptions de ce trouble (2). Comparativement aux symptômes positifs de la schizophrénie, les antipsychotiques actuellement disponibles sont moins efficaces sur les symptômes négatifs, ce qui contribue fortement au mauvais pronostic fonctionnel (3).

L'observance thérapeutique est essentielle dans la prise en charge des maladies mentales et en particulier de la schizophrénie. Elle se définit comme le suivi effectif par le patient des prescriptions médicales. L'observance thérapeutique est dite acceptable quand 80% de la dose prescrite est suivie sur une période de 18 mois (4). Plusieurs études concordent à démontrer les effets délétères d'une faible observance thérapeutique sur le pronostic, la mortalité, la morbidité et le coût associés à la schizophrénie (5).
Il existe différentes stratégies afin d'évaluer l'observance thérapeutique. On peut utiliser des méthodes dites subjectives ou des méthodes dites objectives. Parmi les méthodes subjectives, on retrouve les auto-questionnaires qui mesurent l'observance des malades et la perception qu'ils peuvent avoir de l'intérêt du traitement et les hétéro-questionnaires où le médecin prenant en charge le patient va évaluer son observance (6). Parmi les méthodes objectives, on peut citer l'usage de piluliers électroniques enregistrant chaque prise et son horaire ou la mesure des concentrations sanguines du produit administré (7). Il n'existe pas une méthode de référence de mesure de l'observance, chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients. Il est recommandé d'utiliser plusieurs outils d'évaluation différents. (6),(8), (9).
De nombreux facteurs influencent l'observance, qu'ils soient liés au patient et à la maladie, aux médicaments ou encore à l'environnement social et familial du patient (10), (11), (12), (13). Parmi les facteurs les mieux documentés, on retrouve : l'attitude et les croyances du patient à l'égard de la maladie et des médicaments, la sévérité des symptômes positifs, l'abus de substance, des conduites antisociales, un traitement complexe, ses effets indésirables, une faible conscience de la maladie et une relation médecin-malade de mauvaise qualité.

Les associations entre l'observance et la symptomatologie négative sont peu étudiées alors qu'on la retrouve chez près de 50% des patients souffrant de schizophrénie et qu'elle est associée à un mauvaise pronostic fonctionnel (14), (15). Un des hypothèses explicatives à ce manque de données est que nous n'avions pas encore d'outil de mesure avec de bonnes qualités psychométriques, rapide et utilisable en pratique clinique courante afin d'évaluer l'intensité de la symptomatologie négative de la schizophrénie. Cette échelle, existe désormais, il s'agit la Self-report Negative Symptoms (SNS) (16) dont la traduction française a été validée (17). Dans ce travail, nous avons voulu étudier les liens entre l'observance des patients mesurée à l'aide d'auto et hétéro-questionnaires et leur symptomatologie négative évaluée par la SNS.
Après un bref rappel sur les symptômes négatifs et l'observance thérapeutique dans la schizophrénie, nous présenterons les résultats d'une étude analytique et prospective menée dans une population de patients schizophrènes suivis en hôpital de jour sur Rouen. Nous

discuterons ensuite les résultats obtenus et essaierons d'en dégager des pistes d'amélioration pour la prise en charge de nos patients.

I. Les symptômes négatifs de la schizophrénie :

A. Évolution de concept de symptomatologie négative dans la schizophrénie.

1. L'apparition du concept de « symptômes négatifs »

La distinction entre symptômes négatifs et symptômes positifs a été introduite pour la première fois par Sir John Russel Reynolds (1828-1896) dans sa description des manifestations de l'épilepsie (18). Les symptômes négatifs font référence à une perte des propriétés vitales entrainant une paralysie, une anesthésie ou un coma, tandis que les symptômes positifs font référence à un excès des propriétés vitales comme les spasmes, les convulsions, les hallucinations et les délires (19).

2. La distinction entre « symptômes négatifs » et « symptômes positifs »

En 1896, Kraepelin (1856-1914), sous la dénomination de démence précoce, réunit un groupe de maladies dégénératives qui commencent à l'adolescence et évoluent vers la démence (19).
Il a été le premier à donner une description complète de ce que nous définissons actuellement comme des symptômes négatifs. En effet, il va définir des caractéristiques fondamentales à ces démences précoces qui comprennent : des déficits cognitifs tels que le déficit de l'attention ou la pauvreté idéique d'une part et un déficit dans l'expérience émotionnelle d'autre part qui se traduit par : une apparence négligée, une absence de plaisir (anhédonie), absence de désir pour les activités, une faible motivation, une perte du contrôle de l'élan et de la volonté (20). Il en résulte, une indifférence au monde extérieur et un manque d'intérêt pour l'environnement, ce qui renforce la pauvreté mentale. Les patients sont également indifférents à eux-mêmes y compris à leur santé physique ce qui entraine une diminution de la sensation de douleur et une mauvaise hygiène (18).

Eugen Bleuler (1854-1924) en 1911 dans son ouvrage Dementia praecox propose le terme de schizophrénie qui signifie étymologiquement parlant « scission de l'esprit » (21). Il suggère de réunir un ensemble de troubles sous le sceau d'un mécanisme commun, la dissociation. Ces troubles d'aspects cliniques variés sont caractérisés par : un affaiblissement des fonctions logiques affectant l'intégration cognitive, une diminution en qualité et en quantité des relations interpersonnelles et des distorsions de la vie affective à l'origine de l'ambivalence, du repli autistique et du négativisme (18). Eugen Bleuler va préciser que l'anticipation à ressentir des émotions est altérée dans la schizophrénie mais que la capacité à les ressentir ne l'est pas (22). Il distingue les symptômes fondamentaux, constants et nécessaires au diagnostic (dissociation, émoussement affectif, ambivalence) et englobant les symptômes négatifs, des symptômes accessoires (délire, hallucinations, catatonie…) plutôt positifs (19).
A la même époque, Kurt Schneider fait des phénomènes hallucinatoires et délirants, dits de premier rang, des éléments pathognomoniques de la schizophrénie, plaçant ainsi les symptômes négatifs au second plan (23). Cette classification influencera de manière conséquente le DSM III (24).

3. La place de la symptomatologie négative dans les classifications des maladies

Les guides destinés au diagnostic des maladies psychiatriques vont voir le jour au XXème siècle.
En 1980, Timothy J. Crow (25) réunit toutes les connaissances établies sur la schizophrénie au sein d'un modèle bisyndromique et décrit deux types de schizophrénie appelé type I et type II. Le type I se définit cliniquement par une symptomatologie positive. Dans le type II, la symptomatologie négative est dominante avec : émoussement affectif, avolition, pauvreté de la parole. Ces symptômes sont chroniques et irréversibles, et évoluent vers l'appauvrissement des capacités intellectuelles. Ils présentent également une mauvaise réponse aux neuroleptiques. L'hypothèse psychopathologique sous-jacente est celle d'une diminution de la masse cellulaire en association avec des modifications structurales cérébrales. Abrahms et Taylor, la même année, limitent les symptômes négatifs à la pauvreté du discours dans le DSM III (26).

Nancy Andreasen, en 1982, dans la continuité des travaux de Crow, élabore un modèle qui définit une symptomatologie positive et une symptomatologie négative. Ceci permet de distinguer trois formes cliniques : une forme où la symptomatologie positive prédomine, une autre où la symptomatologie négative est prépondérante et une troisième où coexiste de manière à peu près équivalente les deux types de symptomatologie. A partir de ce modèle, elle propose deux outils d'évaluation : la SANS « Scale of the Assesment of Negative Symptoms » pour les symptômes négatifs (27) et la SAPS la « Scale for the Assessment of Positive Symptoms » pour les symptômes positifs (28). Elle décrit les symptômes négatifs de la manière suivante: alogie, avolition, anhédonie, repli, émoussement des affects (27).

En 1987 Kay complète ces échelles en modifiant quelques critères et en y intégrant une troisième dimension de psychopathologie générale. Il crée de cette manière la PANSS « Positive And Negative Symptoms Scale » (29). La modification du DSM III la même année permet d'ajouter l'émoussement affectif et l'avolition à la symptomatologie négative de la schizophrénie (30).

Carpenter et ses collaborateurs, en 1988, différencient les symptômes négatifs primaires qui sont inhérents au seul processus schizophrénique, des symptômes négatifs secondaires qui eux peuvent être dus à des causes extrinsèques tels que l'humeur dépressive, les effets des médicaments, l'isolement social, les autres symptômes comme les hallucinations et les comorbidités comme la prise de toxique ou la dépression. Il propose alors un sous type de schizophrénie qu'il dénomme « déficitaire » (31).

En 1992, la CIM 10 différencie la schizophrénie hébéphrénique en notifiant la présence de symptômes négatifs (32).

Le DSM 5, en 2015, intègre les symptômes négatifs dans les 5 domaines de la schizophrénie (33). La Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity (ou l'échelle clinique de l'évaluation des dimensions de la sévérité des symptômes psychotiques) permet de coter les huit dimensions qui comprennent les cinq symptômes du critère A de la schizophrénie

(hallucinations, délire, désorganisation du discours, comportement psychomoteur anormal et symptômes négatifs) ainsi que la manie, la dépression et l'altération des fonctions cognitives, de 0 (absent) à 4 (sévère) (34).

B. Définition des symptômes négatifs

Les symptômes négatifs ont été reconnus comme des caractéristiques essentielles de la schizophrénie depuis les premières descriptions de ce trouble. Ils sont fréquemment observés. En effet, deux grandes études rétrospectives transversales impliquant plus de 1000 personnes atteintes de schizophrénie, ont rapporté que plus de 50% des participants à l'étude avaient au moins un symptôme négatif (35) (36). De plus, ces symptômes sont associés à des résultats fonctionnels médiocres et représentent une charge importante pour les personnes atteintes de schizophrénie, leurs familles et les systèmes de soins de santé (37). Par ailleurs, aucune thérapeutique n'apparait efficace pour les traiter (38).
Ce manque d'interventions thérapeutiques efficaces et l'incohérence des résultats des recherches concernant les fondements neurobiologiques des symptômes négatifs ont mis en évidence la nécessité de reconceptualiser cette dimension. En 2005, le *National Institute of Mental Health-Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (NIMH-MATRICS) a mis en place une conférence de consensus sur le thème des signes négatifs dans la schizophrénie. Cette conférence a validé cinq sous- domaines de signes négatifs : l'émoussement des affects, l'alogie (diminution de l'expressivité verbale), l'asociabilité, l'anhédonie et l'avolition (diminution de la motivation).
Il existe désormais un large consensus sur le fait que ces symptômes puissent être regroupés en deux domaines : avolition/apathie et expression diminuée. Le domaine de l'avolition/apathie comprend l'avolition, l'asocialité et l'anhédonie. Le domaine d'expression diminuée se compose de l'affect émoussé et de l'alogie (39), (40), (41), (3).

1. Les affects émoussés :

Il s'agit d'une réduction de l'intensité et de la portée de l'expression émotionnelle qui se manifeste par des modes de communication vocaux et non verbaux, notamment l'intonation (prosodie), l'expression faciale, les gestes des mains et les mouvements du corps.

2. L'alogie (pauvreté de la parole) :

C'est une diminution de la quantité du discours, avec une réduction du discours spontané et une perte de la fluidité de la conversation.

3. L'avolition (perte de volonté) :

Elle se définit par une diminution de l'initiation et de la persistance d'une activité orientée vers un objectif en raison d'une motivation réduite.

4. L'anhédonie (capacité réduite à éprouver ou à anticiper le plaisir) :

L'attente d'une récompense, d'une expérience récréative ou d'un autre plaisir est plus nettement et systématiquement altérée (anhédonie anticipatoire) que l'appréciation de l'expérience elle-même (anhédonie consommatoire).

5. L'asocialité (retrait social) :

Elle se définit comme une diminution de l'intérêt, de la motivation et de l'appréciation des interactions sociales avec les autres, comme la famille et les amis. On retrouve également une perte d'intérêt pour les relations intimes (sexuelles) indépendantes de tout problème somatique. Pour les enfants, elle peut correspondre à une perte d'intérêt pour le jeu en commun (3), (38).

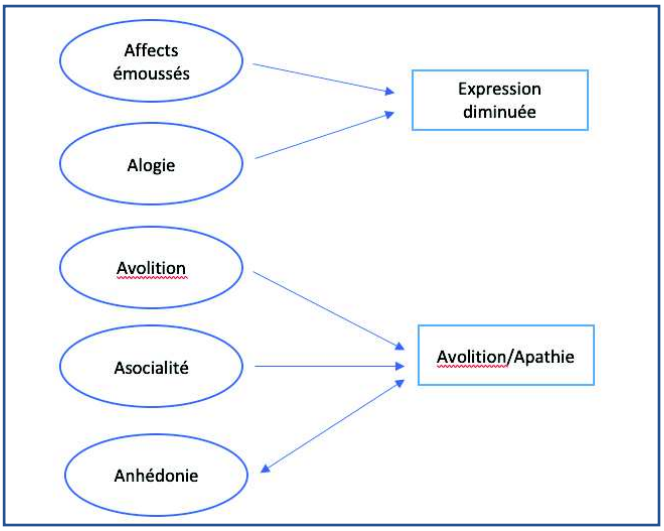

Figure 1 Les différents symptômes négatifs et leur domaine (42)

Ce regroupement des symptômes négatifs en deux dimensions distinctes présentent deux intérêts :

- Chaque dimension est associée de façon différente à l'évolution de la maladie et aux autres composantes psychopathologiques. Ainsi, dans l'étude de Strauss et ses collaborateurs portant sur près de 200 patients atteints de schizophrénie, le facteur avolition-apathie était associé à un taux augmenté d'admission à l'hôpital, à un moins bon fonctionnement social et à une plus mauvaise cognition sociale par rapport au domaine de déficit expressif (43).

- Chaque dimension répond de façon différente aux interventions thérapeutiques et nécessiterait donc des évaluations distinctes (38).

C. L'évolution des symptômes négatifs au cours de la vie

Les symptômes négatifs évoluent avec le patient et peuvent être présents à tous les stades de la maladie. Ils peuvent être les premiers symptômes observés pendant la phase prodromique (44), ou pendant le premier épisode de schizophrénie (45) ou encore être présents à un stade avancé de la maladie. Enfin, ils peuvent persister malgré l'amélioration des symptômes positifs (46).

Dans une étude longitudinale de 2015, Ventura et ses collaborateurs ont montré que les premiers symptômes négatifs vont rester assez stables au cours de la première année et qu'ils vont être prédicteur du fonctionnement quotidien à 12 mois. De plus, la sévérité des symptômes négatifs évalués pendant cette première année est liée à celle des symptômes négatifs évalués 8 ans plus tard, ce qui montre une certaine stabilité même sur de longues périodes (14). Malgré une forte stabilité de ces symptômes négatifs, 24% des patients vont connaître au moins une période d'exacerbation des symptômes dans cette étude.

D. Symptômes négatifs primaires VS symptômes négatifs secondaires

Les symptômes négatifs sont un groupe hétérogène de symptômes qui peuvent différer en termes d'étiologie, d'évolution et de traitement.
Les symptômes négatifs primaires sont considérés comme partie intégrante de la physiopathologie ou du « processus schizophrénique ». Les symptômes négatifs secondaires peuvent être la conséquence de symptômes positifs, d'effets secondaires des antipsychotiques ou de substances comme le cannabis, d'une dépression comorbide ou de facteurs environnementaux (38).
Une distinction entre ces symptômes négatifs primaires et secondaires est d'une importance essentielle en matière de diagnostic et de thérapeutique (47), (48), (49).

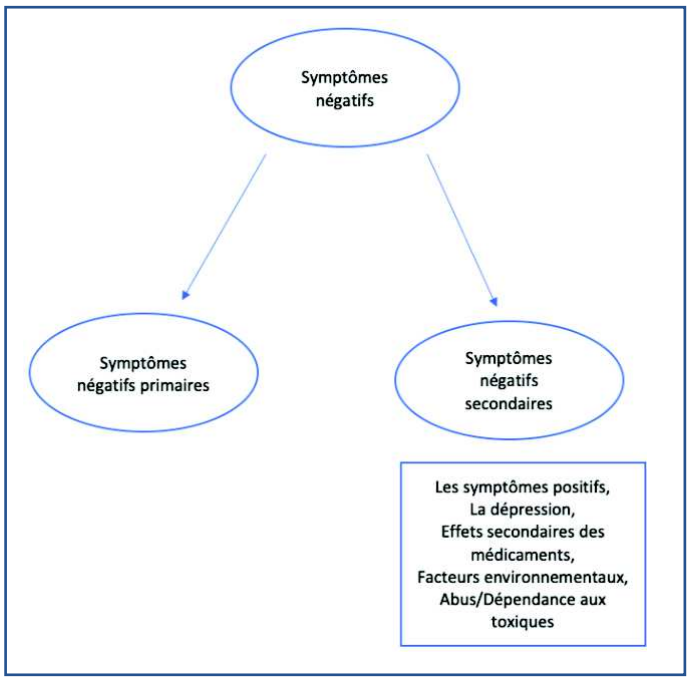

Figure 2 Symptômes négatifs secondaires et primaires (47)

Il existe plusieurs conditions pouvant être à l'origine de symptômes négatifs secondaires (47) (48) :

- **<u>Les symptômes positifs :</u>**

Des idées délirantes de persécution ou des hallucinations peuvent conduire à des symptômes négatifs comme le retrait social (47).

- **<u>La dépression :</u>**

Certaines caractéristiques spécifiques de la dépression, telles que le manque d'énergie, de motivation, la diminution de l'intérêt pour l'environnement et les activités et le ralentissement psychomoteur peuvent se confondre avec les symptômes négatifs. La dépression est plus spécifiquement associée à la tristesse de l'humeur, aux troubles du sommeil, à l'autodépréciation, le désespoir et la culpabilité pathologique. Pour aider au diagnostic différentiel entre dépression et symptômes négatifs de la schizophrénie, l'échelle de dépression de Calgary serait la plus pertinente (50).

- **<u>Les médicaments :</u>**

Les effets secondaires des traitements antipsychotiques ont longtemps été considérés comme une cause importante de symptômes négatifs secondaires. Des effets secondaires sédatifs, extrapyramidaux avec diminution de l'expressivité mais également des effets sur la motivation peuvent apparaitre. La temporalité entre l'apparition des symptômes et l'initiation ou l'augmentation du dosage des antipsychotiques peuvent donner des indices diagnostiques précieux. Les antipsychotiques atypiques sont moins responsables d'effets secondaires extrapyramidaux que les antipsychotiques typiques (51). De plus, parmi les antipsychotiques atypiques, c'est la clozapine qui serait le moins pourvoyeur de ce type d'effet secondaire et la risperidone qui en serait le plus pourvoyeur. (52)

- **Les facteurs environnementaux :**

Une stimulation sociale insuffisante ou même la privation sociale pendant l'hospitalisation psychiatrique peut causer des symptômes négatifs secondaires (53). Ces symptômes négatifs secondaires peuvent être diagnostiqués par l'observation des symptômes pendant les changements opérés dans le programme d'activités.

- **L'abus/dépendance aux toxiques :**

L'utilisation nocive des toxiques est l'une des comorbidités les plus fréquentes de la schizophrénie. Elle touche près de la moitié des patients à un moment donné de leur vie (54). Un trouble chronique de l'utilisation du cannabis peut entraîner un syndrome amotivationnel qui se confondra avec les symptômes négatifs primaires. La recherche et la quantification des consommations de toxiques ainsi que l'observation de l'évolution des symptômes suite à une abstinence peuvent fournir des indications diagnostiques.

La symptomatologie de la schizophrénie est complexe et en plus de la distinction entre symptômes négatifs primaires et secondaires, les différents symptômes de cette pathologie apparaissent interdépendants.

E. Les interactions entre les symptômes négatifs et les autres symptômes de la schizophrénie

Afin d'illustrer ces interactions, Millan et ses collaborateurs proposent la modélisation suivante de la symptomatologie (3) :

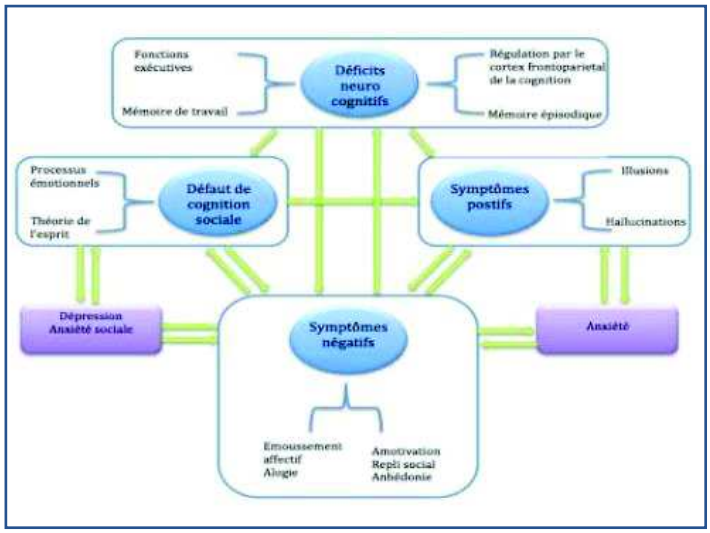

Figure 3 Interrelation entre les symptômes négatifs et les autres dimensions de la schizophrénie

Selon cette modélisation, tous les autres symptômes schizophréniques influencent les symptômes négatifs et réciproquement, les symptômes négatifs pouvant aggraver le reste de la symptomatologie. Ainsi, les troubles de la cognition sociale sont fortement liés aux

symptômes négatifs. Par exemple, le retrait social est à la fois une caractéristique de la symptomatologie négative et une conséquence d'une cognition sociale défectueuse. D'autre part, un manque de motivation à s'engager dans des contacts sociaux renforcera les déficits de la cognition sociale (3). Une altération des fonctions exécutives peut également contribuer à l'avolition tout comme une altération de la récupération du stock lexical serait à l'origine de l'alogie (38). On peut également noter qu'une cognition sociale altérée peut aggraver (ou être la cause) des symptômes positifs (paranoïa et délires) en raison d'une interprétation erronée et hâtive des actions et des intentions des autres (3).

Des études sont encore nécessaires afin de mieux comprendre les limites entre symptômes négatifs et les troubles cognitifs. Le degré de chevauchement entre la neurocognition et les symptômes négatifs de la schizophrénie, a été estimé comme étant faible (55). De plus, une étude concernant les symptômes négatifs et neurocognitifs de la schizophrénie n'a pas retrouvé de relation longitudinale entre ces deux domaines de symptômes (56). Concernant la relation entre les symptômes négatifs et la cognition sociale, Sergi et ses collaborateurs sont arrivés à des conclusions similaires, à savoir qu'une relation faible existe, bien que les symptômes négatifs semblent être distincts à la fois de la cognition sociale et de la neurocognition (57).

F. Physiopathologie des symptômes négatifs

1. Principaux neurotransmetteurs impliqués dans la symptomatologie négative de la schizophrénie

L'hypothèse principale sur l'origine de la schizophrénie est fondée sur un neurotransmetteur, la dopamine (58).
Selon Weinbeger, une hyperactivité dopaminergique sous corticale est associée à la symptomatologie positive et une hypoactivité dopaminergique préfrontale est liée à la fois à la symptomatologie négative et aux troubles cognitifs (59). Plus précisément, en ce qui concerne la symptomatologie négative, c'est la « voie dopaminergique mésocorticale », prenant son origine dans les corps cellulaires de l'aire tegmentale ventrale et qui se projette sur les aires du cortex préfrontal, qui est impliquée (58).
De nombreux scientifiques pensent que les symptômes cognitifs et certains symptômes négatifs peuvent être dus à un déficit de l'activité dopaminergique des projections mésocorticales allant vers le cortex préfrontal dorso-latéral et que les symptômes affectifs et d'autres symptômes négatifs seraient dus à un déficit de l'activité dopaminergique des projections mésocorticales allant vers le cortex préfrontal ventromédian (60), (58).

Depuis quelques années, un autre neurotransmetteur, le glutamate, joue un rôle clé dans les théories physiopathologiques de la schizophrénie. L'hypothèse actuelle repose sur l'existence d'un dysfonctionnement de l'activité des récepteurs glutaminergiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate) dans la schizophrénie, secondaire à des anomalies de la mise en place des synapses glutaminergiques NMDA durant le développement (58). En effet, il a été observé, que

l'utilisation chez des sujets sains, d'antagonistes des récepteurs NMDA tels que la PCP (phencyclidine) ou la kétamine qui rendent hypofonctionnels les récepteurs NMDA pouvaient induire des symptômes positifs mais également cognitifs et négatifs de la schizophrénie. Les anti NMDA augmentent la transmission du glutamate en réduisant l'effet inhibiteur du GABA, et c'est la libération du glutamate qui donne cette symptomatologie (60). L'hypothèse glutamatergique pourrait également expliquer l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie en tant que conséquence en aval d'un hypofonctionnement des récepteurs NMDA. C'est-à-dire que les projections glutaminergiques qui communiquent avec le réseau dopaminergique, peuvent, par l'intermédiaire d'un hypofonctionnement des récepteurs NMDA, soit entrainer une hyperactivité mésolimbique dopaminergique considérée comme étant liée à l'émergence des symptômes positifs, soit une diminution de dopamine dans le cortex préfrontal constituant la base de la théorie biologique des symptômes négatifs de la schizophrénie (58).

Enfin, un autre neurotransmetteur semble avoir son importance dans la symptomatologie des symptômes négatifs, il s'agit de l'acétylcholine. Des perturbations des récepteurs muscariniques et nicotiniques de l'acéthylcholine ont été impliquées (61). En effet, la nicotine dont il a été montré qu'elle augmentait la libération de dopamine (62) peut réduire les symptômes négatifs en corrigeant l'hypodopaminergie corticale (63). Plusieurs auteurs ont rapporté que les patients schizophrènes ayant une disponibilité plus faible des récepteurs β2 nicotiniques de l'acétycholine présentaient des symptômes négatifs plus importants (64), (65).

2. Dysfonctionnement des circuits neuronaux liés à l'amotivation et à l'anhédonie anticipatoire

La perte de motivation et l'anhédonie peuvent impliquer un fonctionnement défaillant de la voie dopaminergique mésolimbique et pas seulement de la voie dopaminergique mésocorticale (58).
En effet, plusieurs scientifiques ont confirmé le rôle de la dopamine sous-corticale dans les symptômes négatifs, en particulier l'activité de la dopamine dans le striatum (61). Plusieurs études, notamment celle de Gregory P. Strauss et ses collaborateurs, ont montré que l'amotivation et l'anhédonie anticipatoire sont sous-tendues par une altération des circuits fronto-striataux impliqués dans le système de récompense (66). Ces anomalies contribuent à réduire le comportement de recherche d'objectifs et de plaisir dans la schizophrénie (3).
De plus, des travaux d'imagerie ont retrouvé une moindre activation du striatum ventral lors d'une tache d'anticipation d'une récompense, chez les patients schizophrènes comparativement à des sujets sains (67). Cependant, aucune différence n'était retrouvée concernant l'activation du cortex médian orbitofrontal lors de la récompense entre les patients schizophrènes et les sujets sains. Ces résultats confirment le fait que le plaisir ressenti lors d'une activité est davantage préservé dans la schizophrénie que la capacité à anticiper un plaisir lors d'une activité future (68).

3. Dysfonctionnement des circuits neuronaux liés à l'asocialité

En ce qui concerne les dysfonctionnements des circuit neuronaux liés à l'asocialité, les structures sont moins bien connues et moins bien délimitées. Cependant, dans la mesure où l'asocialité est en partie expliquée par un manque de motivation sociale on peut supposer que l'asocialité implique les mêmes mécanismes que ceux observés pour l'amotivation et l'anhédonie anticipatoire (3).
Par ailleurs, Millan et ses collaborateurs ont émis l'hypothèse que la perturbation d'un réseau modulé par l'ocytocine incorporant le gyrus temporal supérieur, le gyrus frontal inférieur, le cortex préfrontal et le cortex insulaire peut contribuer au retrait social dans la schizophrénie (3). L'ocytocine favorise également le comportement social et la motivation sociale par des actions dans le noyau accumbens et l'amygdale (69).

4. Dysfonctionnement des circuits neuronaux liés à une expression émotionnelle réduite

Il existe également un manque de modèles pour le domaine de l'expression diminuée (3). Pour ce qui est de l'alogie, des altérations dans les réseaux participant à l'élaboration de la parole comme le cortex préfrontal, le cortex temporal, pariétal et occipital semblent probables mais les mécanismes la sous-tendant sont encore incompris (70).

G. L'évaluation des symptômes négatifs

1. Les échelles couramment utilisées

L'évaluation des symptômes négatifs apparait autant importante que celle de la symptomatologie positive. Cependant, la symptomatologie négative est moins évidente à évaluer car elle est moins bruyante, peut être confondue ou sous-évaluée. Dans une revue des instruments d'évaluation des symptômes négatifs, C.Mach et S.Dollfus recensent douze instruments d'évaluation unidimensionnels permettant de les évaluer (71).

Seulement cinq de ces douze instruments traitent des cinq signes cliniques consensuels des symptômes négatifs et tous sont des hétéro-questionnaires (38), (71), (72). C'est cinq échelles sont : la Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) (27), la Negative Symptoms Rating Scale (NSRS) (73), la Negative Symptoms Assessment 16 (NSA-16) (74), la Brief Negative Symptoms Scale (BNSS) (75) et la Clinical Assesment Interview to Negative Symptoms (CAINS) (76).

Des outils plus récents, comme la Brief Negative Symptoms Scale (BNSS) et le Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS), ont amélioré l'évaluation. Cependant, ces échelles sont basées sur les évaluations des observateurs et visent à quantifier la gravité des symptômes négatifs grâce à un entretien semi-structuré avec des questions et des réponses. Par conséquent, ces échelles ne permettent pas aux patients d'autoévaluer leurs

sentiments et leurs expériences, même si les évaluations des expériences internes concernant l'asocialité et l'avolition sont néanmoins prises en compte (77).

Du fait de son utilisation fréquente en recherche et de son statut de gold-standard, il est également important de parler de la PANSS (Positive And Negative Syndrom Scale) (29),(78),(79). Il s'agit d'une échelle multidimensionnelle dont la passation prend du temps, qui ne permet pas d'explorer de façon optimale tous les aspects de la symptomatologie négative et qui exige que l'évaluateur soit entrainé à sa réalisation.

Finalement, un des principal constat de la revue des instruments d'évaluation de C.Mach et S. Dollfus (71) était l'absence d'instrument d'autoévaluation permettant une évaluation par le sujet de l'ensemble des cinq domaines des symptômes négatifs de la schizophrénie. En effet, le seul auto-questionnaire existant est la MAP-SR dérivé du CAINS (The Motivation and Pleasure Scale-Self Report), simple d'usage mais permettant d'évaluer seulement l'anhédonie, l'avolition et le retrait social. Pourtant, un instrument d'auto-évaluation permettant d'évaluer les cinq domaines des symptômes négatifs serait une source d'économie en temps et en coût et augmenterait l'implication du patient dans sa prise en charge (80). En effet, l'autoévaluation permet de rendre acteur le patient et ainsi d'établir une meilleure alliance avec lui, il permet également aux patients de mieux repérer et de mieux connaitre leurs symptômes (81). C'est dans ce contexte qu'a été élaborée la self-evaluation of negative symptoms ou autoévaluation des symptômes négatifs (SNS).

2. L'échelle SNS

La SNS se compose de 20 items soit quatre items pour chaque sous-score que sont : l'alogie, le retrait social, l'anhédonie, la diminution du ressenti émotionnel et l'avolition. L'analyse factorielle montre que les cinq dimensions des symptômes négatifs se regroupent en deux dimensions, la première couvrant une dimension "apathie" et la seconde une dimension "émotionnelle", ce qui est conforme à la littérature qui soutient une structure à deux facteurs pour les symptômes négatifs. Deux études ont confirmé les bonnes propriétés psychométriques de cette échelle (16), (81), notamment en termes de sensibilité et spécificité (77).

La SNS a différentes particularités (16),(81),(82) : tout d'abord, afin que les items soient compréhensibles par le plus grand nombre de patients et afin de se rapprocher au mieux de l'expérience subjective de ces derniers concernant la symptomatologie négative, leur verbatim a été recueilli donnant lieu à la plupart des items de la SNS. De plus, le ressenti des patients est pris en compte. Classiquement, l'émoussement affectif s'évalue sur l'expression émotionnelle (gestuelle, mimique, tonalité de la voix) et le ressenti émotionnel n'est pas considéré comme faisant partie de la définition. Les outils d'hétéro-évaluation n'en tiennent pas compte, or il est important de l'évaluer compte tenu de son altération fréquente chez les patients qui présentent des symptômes négatifs. Avec la SNS, outre l'auto-évaluation de l'expression émotionnelle, le ressenti des patients est évalué par la joie ou la tristesse

présentées dans différentes situations où ces émotions sont attendues. Cette échelle permet donc d'explorer la diminution de l'émotionnalité en termes de ressenti du patient mais également d'expression émotionnelle. De plus, il a été mentionné que l'item 1 de la CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenics) qui mesure spécifiquement l'humeur dépressive (la tristesse) n'était pas corrélé avec le sous-score diminution du ressenti émotionnel de la SNS. Cela laisse supposer que les patients réussissent à différencier l'humeur dépressive et l'indifférence affective.

Dans la SNS, un score inférieur ou égal à 12 correspond à une symptomatologie négative peu sévère, un score compris entre 13 et 26 à une symptomatologie négative moyennement sévère et un score supérieur à 26 à une symptomatologie négative très sévère.
La SNS permet également de fixer un seuil d'intensité des symptômes négatifs au-delà duquel ils peuvent être liés à la dimension négative de la schizophrénie (seuil fixé à 7) comme le montre l'étude de Dollfus et ses collaborateurs sur la spécificité et la sensibilité de la SNS (77). En effet, cette étude, comparant des sujets sains avec des patients atteints de schizophrénie retrouve qu'un score total à la SNS > 7 est associé à une probabilité de 87,8% que les symptômes négatifs soient liés à la dimension négative de la schizophrénie et qu'en revanche un score <7 est associé à une probabilité de 91,4% que les symptômes ne soient pas des symptômes négatifs pathologiques liés à la schizophrénie. Cela suggérait qu'en dessous du seuil de 7 le niveau de gravité des symptômes signalés avec la SNS, pourrait être considéré comme non pathologique chez les sujets sains ou comme très léger chez les patients atteint de schizophrénie. Des études supplémentaires sont nécessaires, dans un groupe plus large de patients avec et sans symptômes négatifs, afin de confirmer que ce seuil à la SNS puisse discriminer les deux groupes de patients atteints de schizophrénie. De plus, dans cette même étude, la SNS a été utilisée chez des patients à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, il n'était pas possible d'extrapoler le seuil pathologique de 7 dans une population plus jeune et en particulier chez les patients à un stade précoce de la maladie. D'autres études sur la détection des symptômes négatifs avec la SNS chez des sujets à haut risque de psychose ou lors d'un premier épisode psychotique seraient d'un grand intérêt (77).

<u>Les points forts de cette échelle sont donc :</u>

- Facilité de réponse : c'est un auto-questionnaire dont les items prennent leur origine de verbatim de patients et donc compréhensibles par le plus grand nombre.
- Auto-évaluation rapide en moins de 5 minutes ;
- Exploration des 5 domaines selon les définitions reconnues internationalement ;
- Bonnes qualités psychométriques ;
- Bonne sensibilité et spécificité ;
- Distinction entre les déficits de motivation, de plaisir et des émotions des patients indépendamment de leur humeur dépressive.

H. Traitement des symptômes négatifs

1. Les antipsychotiques

L'efficacité des antipsychotiques de première génération sur les symptômes négatifs de la schizophrénie a été étudiée à travers plusieurs études (51). Lorsque les études retrouvaient une efficacité sur les symptômes négatifs, celle-ci était en fait liée à une diminution de la symptomatologie positive et il s'agissait donc d'une efficacité sur les symptômes négatifs secondaires et non primaires (83). De plus, les antipsychotiques de première génération peuvent également induire des symptômes négatifs secondaires comme les symptômes extrapyramidaux (84).

Des études ont également comparé les antipsychotiques de première et de seconde génération sur l'efficacité du traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie (51). Une efficacité supérieure des antipsychotiques de seconde génération par rapport à ceux de première génération a dans un premier temps été supposée. Cependant il s'avère que l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération sur la symptomatologie négative est également liée à une action sur les symptômes négatifs secondaires et que leur supériorité par rapport à ceux de première génération est en fait due à une moindre induction de symptômes extrapyramidaux, un meilleur profil cognitif et à une activité antidépressive pour certains antipsychotiques de seconde génération (51). Par exemple, une récente étude de 2018 (85) a montré que l'efficacité de l'amisulpride sur les symptômes négatifs de la schizophrénie semble en fait due à une amélioration des symptômes négatifs secondaires, notamment grâce à son action sur l'humeur dépressive. De plus, cette supériorité des antipsychotiques de seconde génération sur les antipsychotiques de première génération diminue lorsque des doses faibles d'antipsychotiques de première génération sont utilisées (86) (87).

En ce qui concerne la clozapine, son efficacité sur la diminution des symptômes négatifs semble, de même, surtout être due à une meilleure efficacité sur les symptômes positifs et une moindre induction de symptômes extrapyramidaux par rapport aux autres antipsychotiques de première et de seconde génération (51).

Un essai, randomisé en double aveugle de 26 semaines chez des adultes présentant une schizophrénie évoluant depuis plus de deux ans, stables cliniquement et présentant des symptômes négatifs, a retrouvé que la cariprazine, qui est un agoniste partiel des récepteurs D3 et D2 de la dopamine avec une liaison préférentielle aux récepteurs D3 ainsi qu'un agoniste partiel du récepteur 5HT1A de la sérotonine (88), (89), était plus efficace que la risperidone pour le traitements des symptômes négatifs de la schizophrénie. De plus, cette amélioration des symptômes négatifs chez les patients ayant reçu de la cariprazine semble s'être produite indépendamment de l'amélioration des autres symptômes connus pour affecter les symptômes négatifs (88).

2. Les antidépresseurs

Plusieurs classes d'antidépresseurs ont été analysées comme traitements adjuvants des antipsychotiques dans la prise en charge de la symptomatologie négative.
Leurs effets semblent être modérés et doivent être interprétés à la lumière de plusieurs limites méthodologiques, notamment la difficulté inhérente de différencier les éventuelles dépressions intercurrentes des symptômes négatifs, et ainsi de savoir si l'amélioration concerne les symptômes négatifs primaires ou secondaires (90), (91), (69).

3. Médicaments dopaminergiques

L'utilisation de psychostimulants pour le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie est fondée sur l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie (58).
Une méta-analyse de 2013 s'est intéressée à l'efficacité des principaux psychostimulants utilisés dans le traitement de la symptomatologie négative et notamment de la D-amphétamine, du méthylphenidate ainsi que du modafinil (93). Pour la D-amphétamine et le méthylphénidate, des études retrouvaient une efficacité significative mais sans pouvoir conclure s'il s'agissait d'une efficacité sur les symptômes négatifs primaires ou secondaires. Concernant le modafinil les résultats des études étaient contradictoires. Une autre méta-analyse plus récente, datant de 2019, montrait que dans l'ensemble, l'ajout d'un médicament pro dopaminergique n'a pas entrainé une réduction significative des symptômes négatifs (94). Concernant le risque d'exacerbation des symptômes positifs, celui-ci était faible lorsque les patients étaient stabilisés cliniquement et qu'ils bénéficiaient d'un traitement antipsychotique efficace sur les symptômes positifs (51).

4. Modulateurs de la voie GABA-Glutamate

Plusieurs agents modulant l'activité des récepteur NMDA ont été étudiés dans le traitement de la schizophrénie et en particulier dans le traitement des symptômes négatifs (51).
Les études sur la D-cyclosérine et la glycine qui sont des agonistes du site glycine du récepteur NMDA ont retrouvé des effets bénéfiques sur les symptômes négatifs mais avec des résultats parfois contradictoires ou peu significatifs (95), (96).
En ce qui concerne la mémantine, antagoniste de faible affinité non compétitif du récepteur NMDA, les résultats des études sont contradictoires, certaines retrouvant un efficacité sur les symptômes négatifs de la schizophrénie et d'autre pas (51). Il en est de même pour la lamotrigine, anticonvulsivant diminuant la libération de glutamate en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants sur les neurones présynaptiques (51), pour qui certaines études ne retrouvaient aucune efficacité contre placebo (97) et d'autres au contraire, quand la lamotrigine était associée à la clozapine, retrouvaient une efficacité. Cependant la présence de symptômes dépressifs n'était pas systématiquement contrôlée pouvant donc être un facteur de confusion pour la différenciation entre symptômes négatifs primaires et secondaires (98).

5. Autres agents pharmacologiques

L'ocytocine semble jouer un rôle dans les comportements sociaux et la cognition sociale. Des taux bas d'ocytocine plasmatique et dans le liquide céphalorachidien ont été retrouvés chez les patients schizophrènes ayant des symptômes négatifs sévères (51). Cependant, les études retrouvent des résultats contradictoires sur l'effet de l'ocytocine pour l'amélioration des symptômes négatifs (51), (99).
La minocycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Les effets de la minocycline sur les symptômes négatifs sont attribués à ses propriétés anti-inflammatoires ainsi qu'à sa capacité à moduler la signalisation glutamatergique via les récepteurs NMDA (51). Une récente méta-analyse a démontré un bénéfice de la minocycline dans huit essais contrôlés randomisés, bien que la plus grande étude à ce jour n'ait montré aucun bénéfice pour la minocycline en cas de symptômes négatifs, ce qui était le principal résultat de l'étude (100), (101). D'autres études sur d'autres anti-inflammatoires et notamment les anti-inflammatoires stéroïdiens ont été réalisées mais les résultats étaient mitigés selon les études incluses et l'efficacité semblaient concerner davantage les patients en phase précoce de la maladie (102).
Plusieurs études sont en cours, utilisant des agonistes (partiels) des récepteurs nicotiniques alpha-7 comme la bradanicline ou l'encénicline en plus des antipsychotiques, ciblant les symptômes cognitifs et négatifs. Des résultats récents ne confirment pas l'efficacité de la bradanicline pour les symptômes négatifs (103).

6. La neurostimulation

Les études utilisant la neurostimulation non invasive pour améliorer les symptômes négatifs de la schizophrénie ont généralement ciblé le cortex préfrontal dorsolatéral. En effet, ces études se fondent sur les résultats de la neuroimagerie qui ont montré une réduction de l'activité de cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) chez les patients présentant des symptômes négatifs (104). Ainsi, le but du traitement est l'augmentation de l'excitabilité du CPFDL. Bien que de nombreux points restent à élucider concernant le rôle précis des différentes zones et leurs connexions, le cortex préfrontal dorso-latéral peut être considéré un centre clé dans le réseau frontostriatal qui permet la planification, la sélection, la préparation et l'évaluation des actions.
Les résultats de la méta-analyse d'essais contrôlés de Aleman et ses collaborateurs (105) montrent que la neurostimulation non invasive peut améliorer les symptômes négatifs chez les patients atteints de schizophrénie. Des analyses tirées de cette étude ont suggéré, pour la rTMS, que des protocoles avec un stimulation à haute fréquence contenant plus de 7500 stimuli par semaine à une intensité supérieure à ≥100% du seuil moteur, pourraient être plus efficaces que d'autres protocoles. Le traitement pourrait être plus efficace pour les jeunes patients dont la durée de la maladie est plus courte. Dans cette méta-analyse, les preuves sont plus solides pour la rTMS que pour la tDCS, sûrement du au petit nombre d'études réalisées à ce moment sur la tDCS.
En 2019, Valiengo et ses collaborateurs ont réalisé un important essai contrôlé randomisé sur le tDCS afin d'étudier l'efficacité de ce traitement sur les symptômes négatifs de la

schizophrénie. (106). Cet important essai clinique randomisé a révélé que 5 jours (10 séances) de stimulation anodale du cortex préfrontal dorsolatéral gauche étaient associés à une réduction faible mais statistiquement et cliniquement significative des scores des symptômes négatifs chez les patients schizophrènes qui présentait une symptomatologie négative importante. Les bénéfices se sont étendus sur une période de 6 semaines et ont persisté pendant 12 semaines.

7. Intervention psychosociale

Ces interventions peuvent être classées en 3 catégories : les interventions axées sur les compétences, les interventions psychologiques individuelles et les interventions familiales (38).

L'intervention axée sur les compétences la plus étudiée est l'entraînement aux compétences sociales. Des études ont montré que l'entraînement aux compétences sociales était associé à une amélioration des symptômes négatifs (99). Dans sa méta analyse Turner a montré qu'elle était d'une efficacité supérieure aux autres interventions (107), bien que les études incluses présentent des limites méthodologiques, telles que la taille réduite des échantillons, le manque de standardisation des évaluations des symptômes négatifs et les suivis courts (99). Une autre intervention axée sur les compétences est la remédiation cognitive. Il a été montré dans l'étude de Eack et ses collaborateurs que la remédiation cognitive combinée à des techniques qui visent à améliorer les aptitudes sociales ou la résolution de problème a pu avoir des effets prometteurs sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (108).

Les interventions familiales diffèrent par leurs caractéristiques et leurs méthodes, mais elles consistent généralement à apporter un soutien à la famille et à faire appel aux familles comme acteurs thérapeutiques (99). Les études sur les interventions familiales seules ou en associations avec d'autres interventions ont montré une amélioration sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (109).

En ce qui concerne les interventions psychologiques individuelles, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) a été la plus étudiée. Les auteurs concluent que la TCC peut permettre d'améliorer les symptômes négatifs de la schizophrénie mais que d'autres études sont encore nécessaires pour confirmer ces résultats (110), (99). En effet, les études étaient surtout basées sur les symptômes positifs comme résultats primaires et les symptômes négatifs étaient relégués au second plan. Quelques études ont porté principalement sur l'effet de la TCC sur les symptômes négatifs et notamment celle de Grant et ses collaborateurs (111), qui se sont appuyés sur des études empiriques qui ont montré que les symptômes négatifs étaient associés à des croyances dysfonctionnelles (par exemple : « Trouver de nouveaux amis ne vaut pas l'énergie que j'aurais à investir »), à de faible attente de réussite (112) ainsi qu'à une faible estime de soi (113). Ils ont alors utilisé une approche cognitive pour remettre en question ces croyances dans un essai contrôlé randomisé de 60 patients souffrant de schizophrénie avec des symptômes négatifs importants. Une amélioration a été constatée pour l'apathie et l'avolition mais pas pour l'anhédonie, l'affect émoussé et l'alogie (111).

Enfin, certaines données suggèrent que le fait de combiner plusieurs interventions différentes donnent de meilleurs résultats que d'utiliser une seule intervention (38), (99).

II. Observance thérapeutique et schizophrénie.

A. Définition de l'observance thérapeutique

En 1976, Sackett et Haynes, proposent une première définition de l'observance comme étant « le degré de coïncidence entre le comportement d'une personne et les conseils donnés par le médecin » (114).
En 2003, l'OMS, dans un rapport sur l'observance, donne la définition suivante « la mesure avec laquelle les comportements d'une personne devant prendre un médicament, suivre un régime alimentaire et/ou changer de mode de vie correspondent aux recommandations convenues avec un professionnel de santé » (115).
Dans la littérature, le vocabulaire médical fournit plusieurs termes nuançant cette notion. En effet, les termes « d'observance » et de « compliance » (un anglicisme) suggèrent une approche descriptive et globalisante du comportement des patients. Ils impliquent pour le patient une position passive, c'est l'acte de suivre le traitement. Alors que le terme « d'adhésion thérapeutique » désigne la volonté d'engagement forte de l'équipe soignante en partenariat avec le patient. Il s'agit de l'attitude du patient en plus de son comportement, elle implique le patient dans une participation active à son traitement. Il s'agit là de deux notions finalement complémentaires (5).
De nombreux auteurs définissent une observance thérapeutique comme acceptable quand 80% des prescriptions sont correctement suivies sur une durée de 18 mois (116),(4), (117).
Dans le cas des traitements médicamenteux, l'observance peut être totale, nulle ou partielle et peut varier sur plusieurs paramètres comme la posologie, l'horaire, la durée, les modalités de prise ou les prises associées (5).

B. Conséquences d'une mauvaise observance

La non-observance des médicaments est un problème dans toutes les maladies chroniques. Une revue systématique de 39 études a fait état d'un taux moyen de non-observance des médicaments dans la schizophrénie de 41%. Cependant quand l'analyse s'est limitée aux 5 études les plus rigoureuses sur le plan méthodologique le taux de non-observance est passé à 50%. (118)

Une mauvaise observance va avoir des conséquences sur :

- Les patients : avec une diminution de la qualité de vie, un risque accru de suicide (119), un abus de substance ainsi qu'un moins bon pronostic (8). En effet, il a été montré que les rechutes sont associées à une diminution de la réponse au traitement voire à une aggravation du processus de la maladie, et peuvent ainsi nuire à la confiance en soi, aux liens sociaux et aux possibilités d'emploi d'un individu (8).

- La société : les patients présentant une mauvaise observance sont plus susceptibles d'être violents (119).

- Le système de soins et le traitement : avec un plus grand recours aux soins psychiatriques d'urgences, aux hospitalisations, aux rendez-vous ambulatoires (119). De plus, la dissimulation d'une mauvaise observance par le patient peut conduire à un changement inapproprié de traitement ou conclure à tort à une résistance thérapeutique (8).

C. Facteurs influençant l'observance

Les problèmes liés à une mauvaise observance thérapeutique sont fréquemment rencontrés et ont stimulé la recherche sur les facteurs possibles qui sous-tendent ce comportement afin de fournir une base empirique au développement d'interventions visant à l'améliorer.

Les différentes études ont communément distingué trois catégories :
- Les facteurs liés au patient et à la maladie,
- Les facteurs liés aux médicaments,
- Les facteurs liés à l'environnement médical et social.

1. Facteurs liés au patient et à la maladie

- Attitude et croyance à l'égard des médicaments : Les croyances et les attitudes générales à l'égard de la santé et de la prise de médicaments sont associées à l'observance du traitement (120). Une attitude positive vis-à-vis des médicaments est systématiquement associée à une meilleure observance (121).

- L'insight : La majorité des travaux montrent qu'un faible niveau d'insight est associé à une mauvaise observance médicamenteuse (13), (122), (123). Les patients ayant une bonne conscience de leur trouble sont plus observants au traitement prescrit (124). L'insight peut être subdivisé en trois catégories : la conscience des symptômes, la conscience de la maladie et la conscience d'un besoin de traitement. L'observance aux traitements semble être influencer davantage par les deux derniers sous-types (125), (126), (119).

- Sévérité des symptômes : Une plus grande sévérité des symptômes positifs a été régulièrement associée à une diminution de l'observance des traitements, tandis que leur amélioration a été associée à une meilleure observance (127).

- Troubles cognitifs : Dans l'étude d'Ahmed El-Missiry et ses collaborateurs, parmi les troubles cognitifs les plus liés à une faible observance thérapeutique, sont retrouvés les fonctions exécutives et la mémoire verbale (10). Cependant, d'autres travaux ont montré que les sujets présentant un meilleur fonctionnement cognitif ne se sont pas montrés plus observant (121). D'autres travaux doivent être réaliser afin de mieux comprendre ce lien.

- Les toxiques : L'abus de substances est très répandu chez les patients atteints de schizophrénie (environ 50% de ces patients rencontrent à un moment de leur maladie des problème d'addiction) (128) et est fortement associé à la non-adhésion (119). En effet, le risque de non adhésion est multiplié par treize chez les patients atteints de schizophrénie et consommant des toxiques, par rapport aux patients qui n'en consomment pas (120).

- La dépression : Les résultats de l'étude de David Misdrahi et ses collaborateurs, retrouvent que le trouble dépressif est davantage présent parmi les patients qui ont une mauvaise observance aux traitements (129).

- Les variables démographiques des patients : notamment l'âge, le sexe, la classe sociale et l'origine ethnique ne montrent pas de relation constante avec l'observance des antipsychotiques (8).

2. Facteurs liés aux médicaments

- Antipsychotiques typiques vs atypiques : Les résultats des études sont discordants du fait des facteurs de confusion (119).

- Forme orale ou forme injectable : L'utilisation de médicaments injectables s'est révélée efficace pour prévenir la non-observance dans des études avec un suivi de 1 à 7 ans. Avec les formes injectables, la non-observance est directement perceptible par le refus de l'injection et/ou le fait de ne pas se présenter aux rendez-vous médicaux, ce qui permet au médecin d'agir en conséquence. Néanmoins, certaines études montrent que, même avec les médicaments injectables les taux de non-observance restent relativement élevés (120).

- Les effets indésirables des médicaments : Toutes les études n'ont pas retrouvé d'association entre les effets indésirables des médicaments et l'observance au traitement (121), (119). Cependant lorsque cette association est retrouvée, les effets secondaires fréquemment rapportés par les patients et les plus incriminés dans le défaut d'observance sont : les symptômes extrapyramidaux, la sédation, le ralentissement cognitif, les effets secondaires métaboliques et endocriniens, la prise de poids et les dysfonctions sexuelles (130).

- Les régimes médicamenteux complexes : peuvent réduire la probabilité d'observance dans divers domaines de la maladie. Le nombre de prise quotidienne et la complexité de la prescription médicamenteuse sont le plus souvent cités comme facteurs pouvant nuire à l'observance (131). La simplification du régime de traitement peut améliorer l'observance, bien que cette stratégie puisse être inefficace si d'autres obstacles à l'observance, en particulier des attitudes négatives à l'égard des médicaments, persistent (8).

3. Facteurs liés à l'environnement social et médical

- Environnement du patient : En fonction de ses croyances et de ses connaissances sur les médicaments, l'environnement social et familial, peut de manière positive mais aussi négative, influencer le patient sur la prise de ses traitements (126), (119), (132).
  De plus, il a été montré que des problèmes financiers et des problèmes de logement étaient liés à une mauvaise observance thérapeutique tandis qu'un soutien familial et social ainsi qu'une plus grande activité sociale étaient liés à une meilleure observance des traitements (119).

- Une relation médecin-malade de qualité : Une meilleure alliance thérapeutique et une plus grande confiance dans le médecin sont indirectement liés à une meilleure observance en raison d'une meilleure attitude envers les médicaments (121). Il est donc important de prêter attention aux craintes que le patient peut avoir concernant les thérapeutiques et de le renseigner sur les probables effets indésirables qu'il peut rencontrer.

- Les aspects pratiques de la conception des services : peuvent avoir également un impact sur l'observance. La facilité d'accès à un psychiatre, une relation cohérente avec un seul clinicien et la garantie d'un temps suffisant lors des rendez-vous pour discuter des décisions de prescription et de leur place dans le plan de traitement global sont utiles pour promouvoir l'observance (8).

D. Mesure de l'observance thérapeutique

La mesure de l'observance des traitements chez les patients atteints de schizophrénie est très importante compte tenu de taux encore très élevés de non-observance aux traitements dans cette population.
Plusieurs méthodes sont disponibles, il n'existe actuellement pas de méthode dite de référence. Actuellement, deux grandes méthodes sont utilisées pour mesurer l'observance des traitements chez les patients schizophrènes : des méthodes dites objectives et des méthodes dites subjectives (9).

1. Parmi les méthodes objectives on peut retrouver

Le pilulier électronique qui permet l'enregistrement de l'heure des prises. En réalité, les données concernent l'ouverture du pilulier et non la prise effective. Ces techniques restent onéreuses et inadaptées aux prises multiples, la dissimulation restant possible (133), (134).
Le dosage plasmatique des médicaments, mais des différences interindividuelles dans le métabolisme des médicaments peuvent exister (8). De plus les patients peuvent prendre des

doses de charge avant le prélèvement sanguin et peuvent donc être classés à tort comme adhérents. En outre, le prélèvement d'échantillons sanguins représente un instantané dans le temps, ce qui signifie que les résultats peuvent ne pas refléter fidèlement le comportement d'observance dans le temps (9).

2. Parmi les mesures subjectives on peut retrouver

Les auto-questionnaires et les hétéro-questionnaires. Ce sont des moyens peu coûteux. Les auto-questionnaires sont un outil d'évaluation rapide, cependant, l'observance peut être surestimée du fait de la présence d'un biais de déclaration (135), (136). Pour les hétéro-questionnaires, ce risque de surestimation est fréquemment retrouvé et peut être plus important que celui des auto-questionnaires (137), (138).

Parmi les auto-questionnaires on a :

- DAI (Drug Attitude Inventory)

C'est l'une des échelles les plus connues dans le domaine de l'observance. Elle permet d'évaluer l'attitude et les impressions subjectives par rapport au traitement ressenties par les patients souffrant de schizophrénie.
Dans sa version originale elle se présente sous 30 items (139), une version plus courte à 10 items est également disponible (140).
Cependant, cette échelle, néglige la composante comportementale qui est pourtant associée au phénomène d'observance (141). Il s'agit là d'une des critiques à l'origine de la réalisation d'un nouveau questionnaire d'observance médicamenteuse la « Medication Rating Scale » MARS.

- La MARS

C'est un auto-questionnaire construit à partir des items issus de la DAI-10 et de la MAQ « Medication Adherence Questionnaire ». Il s'agit d'une échelle se comportant de 10 items auxquels le sujet répond par « oui » ou par « non » (142).
Les questions tiennent compte des attitudes et des perceptions subjectives du patient concernant son traitement d'une part et du comportement du patient d'autre part (141).
Elle apparait comme un outil présentant une bonne fiabilité ainsi qu'une bonne validité. Elle apparait être la plus adaptée pour mesurer l'observance (129),(143), (144). On retrouve plusieurs avantages, notamment une passation rapide, une utilisation facile en clinique comme en recherche et un faible coût. Le résultat semi-quantitatif permet une graduation de l'observance qui rend mieux compte de la réalité clinique du phénomène (141).

Parmi les hétéro-questionnaires on retrouve :

- CRS

Kemp et ses collaborateurs (1998) ont été les premiers à décrire la CRS (Compliance Rating Scale). Elle évalue l'adhésion aux médicaments sur une échelle de 7 points et est complétée par le psychiatre du patient. Les patients ayant un score supérieur ou égal à 5 sont considérés comme ayant une bonne observance. De nombreuses études emploient la CRS (136), (145), (146).

Il est important de noter que la MARS et la CRS n'évalue pas exactement les mêmes domaines de l'observance. En effet la MARS permet à la fois de mesurer la composante comportementale et l'attitude envers les médicaments, tandis que la CRS permet seulement de mesurer le comportement d'observance des patients.

E. Observance thérapeutique et symptômes négatifs

Les données concernant l'influence des symptômes négatifs sur l'observance des traitements, sont moins nombreuses. Les études disponibles sont pour le moment contradictoires.
Il a été démontré que les personnes atteintes de schizophrénie, qui avaient des scores globaux élevés à la SANS et notamment pour les sous-scores avolition-apathie et alogie, avaient des niveaux plus faibles d'adhésion aux neuroleptiques-retards (147). Parmi les hypothèses avancées par les auteurs ont peut retrouver, entre autres, le fait que les patients souffrant d'avolition, peuvent avoir du mal à se rendre régulièrement aux sites où l'injection de neuroleptiques-retards est effectuée ou encore, que ces patients hésitent à réaliser leur injection car ils estiment que cela n'aide pas à réduire leurs symptômes résiduels (147).
Il a également été montré que des scores plus élevés à la sous-échelle des symptômes négatifs de la PANSS étaient associés à une plus faible observance des antipsychotiques oraux (148).
Daw I. Velligan et ses collaborateurs, dans « The expert consensus guideline series : adherence problems in patients with serious and persistent mental illness » déclarent que : « les symptômes positifs ou négatifs persistants dans la schizophrénie et les symptômes maniaques et idées de grandeur persistants dans le trouble bipolaire sont les composantes symptomatiques les plus importantes reliées aux problèmes de non adhérence dans ces maladies » (149).
D'autres études retrouvent des résultats contradictoires avec ceux précédemment cités. Notamment Rettenbacher et ses collaborateurs retrouvent que les patients présentant une symptomatologie négative plus importantes à la PANSS ont une meilleure observance thérapeutique (150).
De plus, l'étude de Steger et ses collaborateurs retrouve qu'une diminution rapide de la symptomatologie négative, chez des patients après un premier épisode psychotique, est liée à une mauvaise observance thérapeutique (151). Les auteurs énoncent plusieurs hypothèses pouvant expliquer cette association. Les symptômes négatifs, ayant un impact fonctionnel plus important que les symptômes positifs, les patients peuvent associés plus facilement la réduction de ces symptômes négatifs au retour à un fonctionnement normal et alors penser

qu'ils n'ont plus besoin de traitement. Quach et al. montrent d'ailleurs qu'un bon niveau de fonctionnement obtenu après un an de traitement est associé à une moins bonne observance du traitement la deuxième année (152). De plus, il serait possible que la diminution de l'avolition, puisse donner la sensation aux patients d'être davantage capable de pouvoir faire face aux autres symptômes de la maladie et de ce fait d'avoir moins besoin de traitements (151).

Du fait de l'hétérogénéité de ces résultats et des conséquences déplorables d'une mauvaise observance dans la schizophrénie, il nous a paru intéressant d'étudier davantage le lien entre les symptômes négatifs, évalués à l'aide de l'échelle SNS et l'observance aux traitements étudiée à l'aide de deux auto-questionnaires (MARS et DAI) et d'un hétéro-questionnaire (CRS).

III. Évaluation du lien entre symptômes négatifs mesurés par la SNS et l'observance thérapeutique mesurée par deux auto-questionnaires, la MARS et la DAI-10 : étude SNSObs.

A. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le lien entre les symptômes négatifs mesurés par la SNS et l'observance thérapeutique mesurée par deux auto-questionnaires, la MARS et la DAI-10.
Notre hypothèse principale est que l'intensité des symptômes négatifs aura un impact négatif sur l'observance thérapeutique.

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- L'évaluation du lien entre les sous-types de la SNS (repli, émoussement, alogie, avolition et anhédonie) et l'observance thérapeutique.
- L'évaluation du lien entre les symptômes négatifs mesurés par la SNS et l'observance mesurée par leur psychiatre traitant via un hétéro questionnaire, la CRS.
- L'évaluation de l'observance thérapeutique par auto-questionnaires (MARS et DAI-10) et par les psychiatres traitants des patients (CRS).
- L'évaluation du lien entre SNS et l'insight des patients évalué par l'échelle de Birchwood.

Nos hypothèses secondaires sont :

- Parmi les sous-types de la SNS, l'avolition est le plus liée à la mauvaise observance thérapeutique.
- Il existe un impact négatif de l'intensité des symptômes négatifs sur l'observance mesurée via un hétéro-questionnaire (CRS) mais ce lien apparaîtra peut-être moins fort qu'avec des auto-questionnaires, dû à un manque de précision des hétéro-questionnaires.
- Il existe une corrélation entre auto (MARS et DAI-10) et hétéro-questionnaires (CRS).
- Il n'existe pas de corrélation entre SNS et l'échelle de Birchwood (BIS).

B. Critères d'évaluation principaux et secondaires

Le critère de jugement principal est le score à la SNS. Cette échelle évalue les 5 domaines de la symptomatologie négative via 20 items. Les réponses possibles sont « complétement d'accord », « un peu d'accord » et « pas du tout d'accord », et côtés respectivement 2, 1 et 0. Un score inférieur ou égal à 12 correspond à une symptomatologie négative peu sévère ; un score compris entre 13 et 26, une symptomatologie négative moyennement sévère ; et un score supérieur à 26, une symptomatologie négative très sévère.

Les autres critères de jugement principaux sont les scores à la MARS et à la DAI.
La MARS est une échelle composée de 10 items où les réponses possibles sont « oui » et « non » et sont cotées 0 ou 1. Les items portent sur la régularité de la prise du traitement et le ressenti face aux médicaments. Un score supérieur ou égal à 6 correspond à une bonne observance thérapeutique.
La DAI est une échelle composée 10 items où les réponses possibles sont « vrai » ou « faux » et sont cotées +1 ou -1. Les items s'intéressent à la perception et à l'expérience des patients vis-à-vis du traitement. Un score positif correspond à une bonne observance thérapeutique.

Les critères de jugement secondaires sont :

- Le score à la CRS. Il s'agit d'une échelle remplie par un soignant prenant en charge le patient. Il lui est demandé d'évaluer son observance selon les scores suivants : 1. Refus complet ; 2. Refus partiel ; 3. Réticence ; 4. Réticence partielle ; 5. Acceptation passive ; 6. Acceptation modérément active ; 7. Participation active. Un score supérieur ou égal à 5 correspond à une bonne observance.
- Le score à l'échelle d'insight de Birchwood. La BIS évalue l'insight des patients, c'est-à-dire, la conscience des symptômes et de la maladie et le besoin de traitement. Les réponses possibles aux 6 items sont « d'accord », « pas d'accord » et « incertain », cotées 0, 1 ou 2. Un score supérieur ou égal à 9 correspond à bon insight.
- La SCI-PANSS (Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale) : elle permet une évaluation multidimensionnelle de la symptomatologie de la schizophrénie en explorant les 3 dimensions suivantes : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items), à travers un entretien semi-structuré.
- La CDSS (Calgary Depression Scale of Schizophrenics) **:** Elle se compose de 9 items, cotés de 0 à 3, évaluant la dépression spécifiquement dans la schizophrénie, à travers un entretien semi-structuré. Un score supérieur ou égal à 6 correspond à un épisode dépressif caractérisé.

C. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude analytique, prospective et monocentrique.
A noter que cette étude, poursuit le travail qu'avait déjà commencé Lucie-Orianne Plazat en 2018 concernant l'influence des symptômes négatifs sur l'observance thérapeutique.

1. Modalités de recrutement

Les patients recrutés sont des patients pris en charge à l'hôpital de jour Saint Gervais qui est un centre de réhabilitation psychosociale situé au centre-ville de Rouen et dont la file active représente 120 patients.

2. Critères d'inclusion

- Patients avec un diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif selon la CIM-10,
- Patient majeur ayant entre 18 ans et 60 ans,
- Patient capable de comprendre le français oral et écrit,
- Patient capable de donner son consentement libre et éclairé ; ou consentement du tuteur si patient sous mesure de protection,
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.

3. Critères d'exclusion

- Patient non consentant et/ou absence du consentement du tuteur du patient si mesure de protection en cours,
- Patient non affilié à un régime de sécurité sociale,

4. Déroulement de l'étude

Visite d'inclusion V1 (J1) :
Le patient est informé du protocole par son médecin psychiatre lors d'une consultation de suivi à l'HDJ Saint Gervais. Si le patient est d'accord pour participer et qu'il remplit les critères d'éligibilité, le médecin en charge de l'étude recueille le consentement du patient ainsi que celui du tuteur du patient s'il existe une mesure de protection en cours, lors de la visite d'inclusion. Pour les patients sous curatelle, le curateur est informé de la participation au protocole.
Les données sociodémographiques sont recueillies : statut marital, étayage familial, type de logement, niveau d'études,–statut professionnel, mesure de protection, source de revenus, suivi social et présence d'aides à domicile. Un historique de la maladie, des traitements reçus, des antécédents d'hospitalisation et de suivis est effectué avec le patient.
Un rendez-vous est ensuite programmé avec le patient dans les 6 jours qui suivent afin de faire passer aux patients les différentes échelles.

Visite V2 et de fin de recherche (J2+/-6jours) :
Lors de cette visite, le médecin en charge de l'étude informe de nouveau le patient sur les différentes échelles proposées dans le protocole. Les échelles suivantes sont passées :

- Medication Adherence Rating Scale (MARS) **(Annexe 1)**,
- Drug Attitude Inventory – 10 items (DAI-10) ***(*Annexe *2)***,
- Self-evaluation Negative Scale (SNS) ***(*Annexe 3*)***,
- Birchwood Insight Scale (BIS) **(Annexe 4)**,
- Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS) **(Annexe 5)**,
- Calgary Depression Scale of Schizophrenics (CDSS) **(Annexe 6)**.

Le psychiatre remplira la CRS (compliance Rating Scale)
(Annexe 7) la même semaine que la passation des échelles par le patient.

D. Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel SAS (version 9.4) (SAS Institute, Cary, NC).
Une description des caractéristiques des patients a été effectuée pour l'échantillon entier.
Les variables quantitatives ont été résumées sous forme de moyenne, écart-type, médiane et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été résumées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité.
La majeure partie des variables recueillies étant des variables quantitatives discrètes, les associations entre les variables ont été testées par un test de corrélation de Spearman.
Une association a été considérée comme statistiquement significative si le degré de signification (p) était inférieur à 5%.

E. Résultats

1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Cinquante-huit patients ont été inclus du 27 février 2020 au 28 août 2020.
Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de notre population (tableau 1).

	FREQUENCE N	POURCENTAGE %
Sexe : femmes **hommes**	14 44	24,1 75,9
Statut martial :	5 en couple 53 célibataires	8,6 91,4
Statut scolaire :	14 niv < lycée 18 niv lycée 26 niv Ens. Sup	24,1 31 44,8
Foyer/Autonomie :	34 vivent seuls 24 parents/foyer	58,6 41,4
Mode de prise des traitements :	36 par IDE 22 tout seul	62,1 37,9
Mesure de protection :	32 aucune 26 tutelle/curatelle	55,2 44,8
CIM 10 :	20 : F20.0 3 : F20.00 5 : F20.1 18 : F20.9 1 : F25.0 11 : F25.9	34,5 5,2 8,6 31 1,7 19

	Moyenne	Écart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Âge (ans)	40,3	11,1	40,4	19	59
SNS	16,6	7,8	16	3	37
MARS	6,9	2,5	7	0	10
DAI	4,8	4,9	6	-8	10
CRS	5,8	1,2	6	1	7
BIS	7,8	2,2	8	2	11
CDSS	4,2	4,7	2,5	0	19
PANSS NEG	23,1	66,3	23	11	40

Tableau 1 Caractéristiques sociodémographiques et cliniques.

Caractéristiques sociodémographiques :

Notre population est composée d'une majorité d'hommes qui représentent un pourcentage de 75,9% par rapport aux femmes qui représentent quant à elles 24,1% de l'échantillon.
La moyenne d'âge était de 40 ± 11,1 ans [19;59].
Concernant le statut marital, la majorité des patients (91,4%) étaient célibataires alors que seulement 8,6% étaient en couple. Pour ce qui est du niveau scolaire, un plus grand pourcentage de patients avaient atteint l'enseignement supérieur (44,8%) ou un niveau lycée (31%), alors que ceux s'étant arrêtés à un niveau élémentaire/collège représentaient 24,1% de l'échantillon.
Une grande partie des patients vivaient seul (58,6%), tandis qu'une autre partie des patients (41,4%) vivaient soit chez leurs parents soit en foyer.
Concernant la modalité de prise des traitements, 37,9% des patients prenaient leurs médicaments seuls, mais la plus grande majorité, à savoir 62,1%, se faisaient aider d'une infirmière libérale ou d'une infirmière du CMP pour la prise médicamenteuse.

Enfin, il y avait un peu plus de patients sans mesure de protection (55,2%) que de patients sous tutelle ou curatelle (44,8%).

Caractéristiques cliniques :

Nos patients souffraient en majorité de schizophrénie (79,3%) sinon il s'agissait d'un trouble schizo-affectif (20,7%).

F20.0	Schizophrénie paranoïde
F20.00	Schizophrénie paranoïde continue
F20.1	Schizophrénie hébéphrénique
F20.9	Schizophrénie sans précision
F25.0	Trouble schizo-affectif type maniaque
F25.9	Trouble schizo-affectif sans précision

Tableau 2 Diagnostics cliniques.

La symptomatologie négative retrouvée était moyennement sévère avec un score moyen à la SNS de 16,6 ±7,8 [3;37].
En moyenne les patients présentaient une bonne observance à la MARS et à la DAI avec respectivement un score moyen de 6,9 ± 2,5 pour la MARS [0;10] et de 4,8 ± 4,9 pour la DAI [-8;10]. L'observance était également évaluée comme bonne par les psychiatres traitants avec un score moyen à la CRS de 5,8 ± 1,2 [1;7].
Les patients avaient en moyenne un mauvais insight (score moyen de 7,8 ± 2,2 [2;11]) et n'étaient pas déprimés selon le score moyen à la CDSS (score moyen de 4,2 ± 4,7 [0;19]).

2. Étude des corrélations

Corrélation entre MARS et DAI :
Nous avons retrouvé une corrélation importante et significative entre les scores à l'échelle MARS et les scores à l'échelle DAI (rho=0,77788 ; p<0,0001).

Coefficients de corrélation de Spearman, N = 58 Proba > |r| sous H0: Rho=0		
	marstotal	**daitotal**
marstotal **marstotal**	1.00000	0.77788 <.0001
daitotal **daitotal**	0.77788 <.0001	1.00000

Tableau 3 Corrélation entre MARS et DAI.

Corrélation entre MARS/CRS et DAI/CRS :

Une analyse en composante principale de la MARS a mis en évidence 3 facteurs qui déterminent près de 59% de la variance de l'observance thérapeutique (141) :

- **Facteur 1 :** représente le comportement d'observance des médicaments (c'est-à-dire la prise ou non des traitements),
- **Facteur 2 :** représente l'attitude du sujet face à la prise médicamenteuse,
- **Facteur 3 :** représente les effets secondaires négatifs que le patient attribue aux psychotropes et donc l'attitude à l'égard des médicaments psychotropes.

De ce fait, plutôt que de comparer tous les items de la MARS à la CRS, nous avons jugé plus judicieux de sélectionner seulement les quatre premiers items de la MARS qui correspondent au comportement d'observance des médicaments et recouvrant donc le même domaine que celui de la CRS.

Les quatre items correspondants au facteur 1 sont illustrés dans la Figure 4 ci-dessous ;

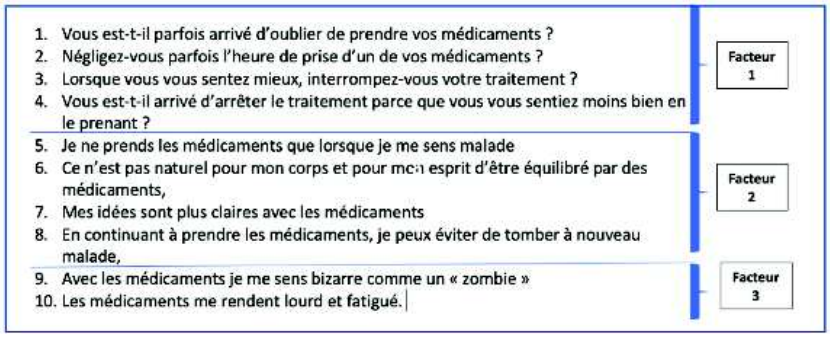

Figure 4 Les trois facteurs mis en évidence lors de l'analyse en composante principale de la MARS (141)

Nous ne retrouvons pas de corrélation entre le facteur 1 de la MARS et la CRS (rho=-0,11034 ; p=0,4013).

Coefficients de corrélation de Spearman, N = 60 Proba > |r| sous H0: Rho=0		
	crs	facteur1
crs crs	1.00000	-0.11034 0.4013
facteur1 facteur1	-0.11034 0.4013	1.00000

Tableau 4 corrélation entre facteur 1 de la MARS et CRS totale.

Concernant la CRS et la DAI aucune corrélation n'est retrouvée (rho=0,13422 ; p=0,3380).

Corrélation entre MARS/SNS, DAI/SNS et CRS/SNS :

Une corrélation négative entre les deux échelles MARS et SNS a été retrouvée significative (rho=-4,1710 ; p=0,0011), avec un effet modéré. Elle montre que plus l'intensité des

symptômes négatifs de la SNS est importante, plus l'observance évaluée par la MARS diminue.

Coefficients de corrélation de Spearman, N = 58 Proba > |r| sous H0: Rho=0		
	marstotal	snstotal
marstotal marstotal	1.00000	-0.41710 0.0011
snstotal snstotal	-0.41710 0.0011	1.00000

Tableau 5 Corrélation entre MARS et SNS.

Cependant, aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre DAI et SNS (rho=-0,25085 ; p=0,0575), ni entre CRS et SNS (rho=-0,16401; p=0,2406).

Coefficients de corrélation de Spearman, N = 58 Proba > |r| sous H0: Rho=0		
	daitotal	snstotal
daitotal daitotal	1.00000	-0.25085 0.0575
snstotal snstotal	-0.25085 0.0575	1.00000

Tableau 6 Corrélation entre DAI et SNS.

Coefficients de corrélation de Spearman, N = 53 Proba > |r| sous H0: Rho=0		
	snstotal	crs
snstotal snstotal	1.00000	-0.16401 0.2406
crs crs	-0.16401 0.2406	1.00000

Tableau 7 Corrélation entre CRS et SNS.

<u>Corrélation entre les sous-scores à la SNS et MARS :</u>
Aucune corrélation n'a été retrouvé significative entre la MARS et les sous-items de la SNS, tels que l'alogie, l'avolition et l'anhédonie.

<u>Corrélation entre SNS : BIS, PANSS négative et CDSS :</u>
Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la SNS et la BIS (rho=0,06419 ; p=0,6322).

Coefficients de corrélation de Spearman, N = 58 Proba > |r| sous H0: Rho=0		
	snstotal	bistotal
snstotal snstotal	1.00000	0.06419 0.6322
bistotal bistotal	0.06419 0.6322	1.00000

Tableau 8 Corrélation entre SNS et BIS

Une corrélation a été retrouvée significative, avec un effet modéré, entre :

- **SNS totale et le sous-score de la PANSS** évaluant les symptômes négatifs de la schizophrénie (rho=0,42011 ; p=0,0010).
- **SNS et la CDSS** (rho=0,41000 ; p=0,0014).

Coefficients de corrélation de Spearman, N = 58 Proba > |r| sous H0: Rho=0		
	snstotal	ntotal
snstotal snstotal	1.00000	0.42011 0.0010
ntotal ntotal	0.42011 0.0010	1.00000

Tableau 9 Corrélation entre SNS totale et PANSS négative.

Coefficients de corrélation de Spearman, N = 58 Proba > |r| sous H0: Rho=0		
	snstotal	cdsstotal
snstotal snstotal	1.00000	0.41000 0.0014
cdsstotal cdsstotal	0.41000 0.0014	1.00000

Tableau 10 Corrélation entre SNS et CDSS.

IV. Discussion.

A. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques :

Notre population est représentée par 76% d'hommes, d'âge moyen, célibataires, vivant seuls, ayant un bon niveau scolaire et un mauvais insight, dont le traitement est délivré par une infirmière et qui présentent des symptômes négatifs modérément sévères à la SNS. Cette population est représentative d'une population de patients schizophrènes suivie en ambulatoire ainsi que de la population décrite dans l'étude de Dollfus sur l'élaboration de la SNS (153), (16).
En moyenne, l'observance évaluée par les deux auto-questionnaires (MARS et DAI) et par l'hétéro-questionnaire (CRS) était bonne. Cela peut être mis en lien avec le fait qu'il s'agit de patients suivis en hôpital de jour qui bénéficient à priori d'un bon étayage médical et paramédical qui est un facteur environnemental reconnu pour améliorer l'observance comparativement à des patients moins bien suivis et plus isolés (132). De plus il s'agissait, pour la majeure partie, de patients vivant seul donc supposés plus autonome que ceux vivant chez leurs parents ou en foyer, bénéficiant d'une délivrance des traitements par une infirmière, qui là encore démontre un bon étayage environnemental. Les patients avaient également un bon niveau d'éducation, facteur reconnu dans certaines études comme étant associé à une meilleure observance (121). Cependant, ces patients présentaient aussi un mauvais insight, qui est généralement associé à une mauvaise observance (122). On peut supposer que l'étaye a contrebalancé ce mauvais insight.

B. Étude du lien entre l'intensité des symptômes négatifs et l'observance :

Corrélation entre les deux échelles d'auto-évaluation :
Nos résultats ont retrouvé une corrélation entre les échelles DAI et MARS, ce qui correspond aux résultats retrouvés dans l'étude sur la fiabilité et la validité de la MARS (141). Même si ces échelles n'évaluent pas exactement les mêmes aspects de l'observance, ces résultats démontrent une cohérence avec l'évaluation intra individuelle des patients mais également avec la construction de l'échelle MARS dont certains items sont issus de la DAI (141).

Corrélation entre les échelles d'auto et d'hétéro-évaluation :
La MARS et la CRS n'évaluant pas exactement les mêmes aspects de l'observance, il nous a donc paru plus intéressant d'évaluer seulement la corrélation entre certains sous items de la MARS et la CRS totale. Au final, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les échelles d'auto (MARS et DAI) et d'hétéroévaluation (CRS), même en sélectionnant certains items de la MARS qui mesurent le même aspect de l'observance que la CRS. Ces résultats ne sont pas forcément étonnant, en effet, dans la littérature, des différences significatives entre les échelles d'auto et d'hétéro évaluation ont déjà été mises en évidence avec notamment des biais de sur et de sous-estimation qui sont plus fréquemment retrouvés avec les hétéro-questionnaires et des psychiatres qui ont tendance à surestimer l'observance de leurs patients (138), (154), (137).

Corrélation entre symptômes négatifs et l'observance thérapeutique mesurée par auto et hétéro-questionnaire :

Les résultats obtenus ont montré qu'il existe une association modérée entre les symptômes négatifs mesurés par la SNS et l'observance thérapeutique mesurée à l'aide de la MARS. Plus l'intensité des symptômes négatifs est importante, moins l'observance est bonne, ce qui confirme notre hypothèse principale.

Pour autant, aucun sous-item de la SNS ne s'est montré corrélé avec la MARS alors que Tattan et ses collaborateurs, avaient souligné que l'avolition et l'alogie étaient davantage liées au phénomène d'observance (147).

En ce qui concerne la DAI et la SNS aucune corrélation n'était retrouvée. Nous pouvons expliquer ces résultats par la spécificité différente des deux échelles. La DAI permet de mesurer l'attitude des patients à l'égard de leurs médicaments mais pas leur comportement d'observance or, on sait que l'adhésion aux traitements est de nature complexe et allie ces deux composantes (141). De plus, cet instrument classifie les patients en « observant » ou en « non observant » et ne permet pas d'analyse plus fine. La MARS permet d'évaluer ces deux composantes de l'observance ainsi que d'obtenir un résultat semi-quantitatif qui permet une graduation de l'observance (141). Aussi, l'étude de Thompson montre que la MARS semble avoir un degré de fiabilité et de validité supérieur à celui de la DAI (141).

En outre, il n'était pas retrouvé de corrélation entre l'évaluation par le psychiatre de l'observance et les symptômes négatifs de la schizophrénie.

Finalement, bien qu'il n'y ai pas de gold-standard, la MARS semble être plus appropriée pour mesurer l'observance dans la schizophrénie (144), (143), (155).

Corrélation entre l'échelle SNS et les autres échelles (BIS, sous-scores négatifs de la PANSS et CDSS) :

Comme les résultats obtenus dans les précédentes études sur la SNS, on ne retrouve pas non plus de corrélation entre la SNS et la BIS ce qui montre qu'un patient est donc capable de comprendre et d'évaluer ses symptômes négatifs quel que soit son niveau d'insight (16), (81). Ceci va, comme l'a déjà signalé Dollfus et ses collaborateurs (156), à l'encontre de plusieurs études qui affirment que les patients présentant des symptômes négatifs ne peuvent pas être évalués correctement en raison de leur manque d'insight (157), (158).

Tout comme dans les deux précédentes études sur la SNS, une corrélation modérée significative était retrouvée entre SNS et CDSS. Cependant, il était retrouvé dans ces études que l'item 1 de la CDSS qui mesure l'humeur dépressive (la tristesse) n'était pas corrélé, avec le sous-score diminution du ressenti émotionnelle de la SNS, ce qui signifie que les patients atteints de schizophrénie arrivent à faire la différence entre l'humeur dépressive et l'indifférence émotionnelle, cependant dans notre étude nous n'avons pas réalisé cette analyse (16), (81).

Enfin, nous avons comparé la SNS avec les sous-scores négatifs de la PANSS, ce qui nous a permis de retrouver une corrélation modérée et significative. Ces résultats confirment la validité externe de la SNS.

Avantages et limites :

Notre étude présente plusieurs limites. Notre population est constituée majoritairement d'hommes, ce qui signifie que notre échantillon présente des patients dont la symptomatologie clinique est sévère. En effet, il est connu que les hommes présentent une maladie schizophrénique plus sévère que les femmes (159), (160). Plus spécifiquement, il a été retrouvé une plus grande gravité des symptômes négatifs chez les hommes par rapport aux femmes (161). Un biais de recrutement est de ce fait présent avec pour conséquence une symptomatologie non représentative d'une population avec des symptômes de moindre intensité.

De plus, dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence une corrélation, c'est-à-dire une association, mais pas véritablement un lien de cause à effet, entre les symptômes négatifs et l'observance. En effet, il aurait été intéressant d'aller plus loin du point de vue statistique et de réaliser une analyse de régression pour mettre en lumière les variables ayant le plus d'effet sur l'observance thérapeutique et notamment d'examiner plus précisément l'effet des symptômes négatifs de la schizophrénie. Cependant, et c'est là, la deuxième limite de notre étude, nous avons une taille d'échantillon trop petite, pour réaliser ces analyses supplémentaires. Il serait donc intéressant de poursuivre cette étude afin d'étayer au mieux cette relation. En outre, il serait également intéressant de prendre en compte d'autres variables comme l'effet des antipsychotiques ou des toxiques.

Le fait que notre population soit issue d'un hôpital de jour présente à la fois un avantage et un inconvénient. En effet, nos résultats sont transposables à d'autres populations suivies en hôpital de jour mais ne pourraient pas être applicables à une population plus générale. Un autre avantage et que cette étude a permis d'associer et comparer plusieurs façons d'évaluer l'observance thérapeutique et nous a permis de faire ressortir la MARS comme, à priori, un outil d'évaluation qui semble intéressant dans la schizophrénie. Elle a également permis de confirmer la facilité d'utilisation et la fiabilité de la SNS pour l'évaluation des symptômes négatifs de la schizophrénie.

Conclusion et perspectives

Des résultats intéressants ont été retrouvés dans cette étude avec la mise en évidence que plus les symptômes négatifs étaient sévères, plus l'observance était mauvaise. Il serait pertinent de poursuivre cette étude afin de recruter plus de patients et d'étayer davantage cette association entre ces deux variables, en prenant également en compte d'autres variables, comme les traitements antipsychotiques ou les troubles de l'utilisation de toxiques. Cependant, sur la base de ces résultats, il semblerait qu'améliorer les symptômes négatifs de la schizophrénie pourrait nous permettre d'améliorer également l'observance thérapeutique dans cette pathologie. On sait, en effet, qu'une observance de mauvaise qualité impacte de manière importante le patient et le système de soins, avec une diminution de la qualité de vie, un moins bon pronostic, plus de rechutes et de recours à l'hospitalisation, ainsi que plus de comportements violents chez des patients non observant (8), (119). Actuellement, la prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie reste un enjeu majeur. Devant le peu d'interventions pharmacologiques efficaces, d'autres alternatives telles que la tDCS ou les interventions psychosociales comme l'entrainement aux compétences sociales, semblent intéressantes (106), (107).

De plus, cette étude a confirmé l'intérêt et la bonne acceptabilité de l'échelle d'évaluation SNS. Nous disposons donc d'un outil d'évaluation fiable et pratique ce qui est cruciale pour développer davantage de modèles étiologiques et pour améliorer les traitements. Il serait donc intéressant de l'utiliser davantage en pratique courante ou dans la recherche afin de mieux comprendre et traiter la symptomatologie négative.

Résumé :

Introduction :
Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont composés de cinq sous-domaines que sont : l'émoussement des affects, l'alogie, l'asocialité, l'anhédonie et l'avolition.
Les associations entre l'observance et la symptomatologie négative sont peu étudiées alors qu'on la retrouve chez près de 50% des patients schizophrènes et qu'elle est associée à un mauvais pronostic fonctionnel.

Objectif :
L'objectif de cette étude est d'évaluer le lien entre les symptômes négatifs mesurés à l'aide de la Self-evaluation Negative Scale (SNS) et l'observance thérapeutique mesurée par deux auto-questionnaires, la Medication Adherence Rating Scale (MARS) et la Drug Attitude Inventory (DAI-10).

Méthode :
Cinquante-huit patients présentant un trouble schizophrénique ou schizo-affectif selon les critères de la CIM-10 ont été inclus et évalués par la Medication Adherence Rating Scale (MARS), la Drug Attitude Inventory (DAI-10), la Self-evaluation Negative Scale (SNS), la Birchwood Insight Scale (BIS), la Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale (Sci-PANSS), la Calgary Depression Scale of Schizophrenics (CDSS) et la Compliance Rating Scale (CRS).

Résultats :
Une corrélation négative entre les échelles MARS et SNS a été retrouvée significative avec un effet modéré. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la DAI et la SNS ni entre la CRS et la SNS.

Conclusion :
Il a été mis en évidence dans cette étude, que plus les symptômes négatifs sont sévères plus l'observance est mauvaise. Il serait intéressant de poursuivre cette étude afin de recruter davantage de patients et d'étayer au mieux l'association entre ces deux variables en prenant également en compte d'autres variables comme les traitements antipsychotiques ou les troubles de l'utilisation des toxiques.

ANNEXE 1 : MARS

Echelle de mesure de l'observance médicamenteuse (MARS)

Ce questionnaire consiste à mieux comprendre les difficultés liées à la prise de médicaments.

Veuillez répondre aux questions suivantes en cochant la réponse qui correspond le mieux à votre comportement ou attitude vis-à-vis du traitement que vous preniez durant la semaine écoulée.

		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 est fatigué.		

ANNEXE 2 : DAI

Auto-questionnaire DAI

Initiales : Date:
Date de naissance:

Ce questionnaire a pour objectif de mieux comprendre ce que les patients pensent de leur traitement médicamenteux et l'expérience qu'ils en ont.
Veuillez s'il vous plaît, lire chacune des dix phrases ci-dessous puis indiquer votre avis en entourant V (Vrai) ou F (faux) pour chaque question. Si une question **vous** semble **VRAIE OU VRAIE LA PLUPART DU TEMPS**, entourez le **V** correspondant. Si une question **vous** semble **FAUSSE OU FAUSSE LA PLUPART DU TEMPS**, entourez le **F** correspondant.
Merci de répondre à toutes les questions. Si une question ne correspond pas vraiment à ce que vous ressentez, décidez si elle est **LA PLUPART DU TEMPS VRAIE** ou **LA PLUPART DU TEMPS FAUSSE**. Souvenez-vous de **DONNER VOTRE OPINION PERSONNELLE**. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse. Ne passez pas trop de temps sur une question.
Les médicaments désignés ici sont ceux prescrits par votre psychiatre.

	VRAI	FAUX
1. Pour moi, les bonnes choses à propos des médicaments l'emportent sur les mauvaises.	V	F
2. Avec les médicaments, je me sens bizarre, comme un "zombie".	V	F
3. Je prends les médicaments de mon propre gré.	V	F
4. Les médicaments me rendent plus détendu(e).	V	F
5. Les médicaments me rendent lourd(e) et fatigué(e).	V	F
6. Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade.	V	F
7. Je me sens plus normal(e) sous médicaments.	V	F
8. Ce n'est pas naturel pour mon esprit et mon corps d'être équilibré(e) par des médicaments.	V	F
9. Mes idées sont plus claires avec les médicaments.	V	F
10. Prendre des médicaments m'évitera de rechuter.	V	F

Si vous avez des commentaires à faire sur votre traitement médicamenteux ou sur le questionnaire ci-dessus, indiquez-les ici :

Traduction Française C.Paillot Jaafari 2008
Validation de la version française en cours à Poitiers nemat.jaafari@ch-poitiers.fr

ANNEXE 3 : SNS

Auto-évaluation des Symptômes Négatifs
(SNS, S. Dollfus et C. Mach, V1_2014)

Pour chaque affirmation, indiquer ce qui correspond le mieux à votre état actuel (en vous basant sur la semaine écoulée) en plaçant une croix dans la case correspondante.

	Complétement D'accord	Un peu d'accord	Pas du tout d'accord
1. Je préfère être seul(e) dans mon coin			
2. Je suis mieux quand je suis seul(e) car je me sens mal à l'aise avec une personne proche			
3. Sortir avec les copains ou la famille, cela ne me dit rien			
4. Je ne cherche pas particulièrement à contacter et rencontrer des ami(e)s (courriels, téléphone, ou SMS etc.)			
5. On me dit que je ne parais ni triste ni gai(e) et que je ne me mets pas souvent en colère			
6. Il y a plein de choses gaies ou tristes dans la vie, mais je ne me sens pas concerné(e)			
7. Regarder un film triste ou gai, lire ou écouter une histoire triste ou gaie ne me donne pas spécialement envie de pleurer ou de rire			
8. Il est difficile pour une personne de connaitre mes émotions			
9. Je n'ai pas autant à raconter que la plupart des gens			
10. Parler me demande 10 fois plus d'efforts que la majorité des gens			
11. On me fait souvent remarquer que je parle peu			
12. Avec les amis et les proches, j'ai envie de dire des choses mais ça ne sort pas			
13. Il m'est difficile d'accomplir les objectifs que je me suis fixés			
14. C'est dur de rester très régulier(e) dans les activités de tous les jours			
15. Il y a beaucoup de choses que je ne fais pas par manque de motivation ou d'envie			
16. Je sais qu'il faut que je fasse des choses (me lever ou me laver par exemple), mais je n'ai pas l'énergie			
17. Je ne ressens pas spécialement de plaisir à discuter avec les autres			
18. J'ai du mal à éprouver un certain plaisir même au cours des activités que je choisis			
19. Lorsque je m'imagine faire telle ou telle activité, cela ne me donne pas spécialement de plaisir			
20. Le sexe, je n'en vois pas l'intérêt			

Cotation destinée à l'évaluateur : reporter la cotation du patient pour calculer le score total

Score 2 : pour complétement d'accord
Score 1 : pour un peu d'accord
Score 0 : pour pas du tout d'accord

Sous-score		
- Retrait social	/8	somme items 1 à 4
- Diminution du ressenti émotionnel	/8	somme items 5 à 8
- Alogie	/8	somme items 9 à 12
- Avolition	/8	somme items 13 à 16
- Anhédonie	/8	somme items 17 à 20
Score total	/40	somme items 1 à 20

ANNEXE 4 : BIS

IS – (échelle d'insight actuel)

Lisez, s'il vous plaît les énoncés suivants attentivement et cochez ensuite la case qui vous correspond le mieux.

	D'accord	Pas d'accord	Incertain(e)
1. Certains des symptômes ont été créés par mon imagination			
2. Je me sens psychologiquement bien			
3. Je n'ai pas besoin de traitement médicamenteux			
4. Mon séjour à l'hôpital était nécessaire			
5. Le médecin a raison de me prescrire un traitement médicamenteux			
6. Je n'ai pas besoin d'être vu(e) par un médecin ou un psychiatre			
7. Si quelqu'un disait que j'avais une maladie nerveuse ou mentale il aurait raison			
8. Aucune des choses inhabituelles que j'ai vécues n'est due à une maladie			

ANNEXE 5 : PANSS

PANSS

	Absence	Minoré	Légère	Minime	Mod sévère	Sévère	Extrême
	1	2	3	4	5	6	7
Echelle symptômes positifs							
P1. Idées délirantes							
P2. Désorganisation conceptuelle							
P.3 Activité hallucinatoire							
P4. Excitation							
P5. Idée de grandeur							
P6. Méfiance/persécution							
P7. Hostilité							
Echelle symptômes négatifs							
N1. Emoussement de l'expression des émotions							
N2. Retrait affectif							
N3. Mauvais contact							
N4. Repli social passif/apathique							
N5. Difficultés d'abstraction							
N6. Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation							
N7. Pensées stéréotypées							
Echelle de psychopathologie générale							
G1. Préoccupations somatiques							
G2. Anxiété							
G3. Sentiment de culpabilité							
G4. Tension							
G5. Maniérisme et troubles de la posture							
G6. Dépression							
G7. Ralentissement psychomoteur							
G8. Manque de coopération							
G9. Contenu inhabituel de la pensée							

G10. Désorientation							
G11. Manque d'attention							
G12. Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie							
G13. Trouble de la volition							
G14. Mauvais contrôle pulsionnel							
G15. Préoccupations excessives de soi (tendances autistiques)							
G16. Evitement social actif							

ANNEXE 6 CDSS :

Feuille de cotation pour l'ÉCHELLE de DÉPRESSION de CALGARY pour la SCHIZOPHRÉNIE

© Dr. Donald Addington & Dr. Jean Addington

Le cadre temporel concerne ***les 2 dernières semaines.***

	Absent	Léger	Modéré	Sévère
1) Dépression Comment pourriez-vous décrire votre humeur durant les 2 dernières semaines : avez-vous pu demeurer raisonnablement gai ou est ce que vous avez été très déprimé ou plutôt triste ces derniers temps ? Combien de fois vous êtes-vous senti ainsi, tous les jours ? toute la journée ?	0	1	2	3
2) Désespoir Comment entrevoyez-vous le futur pour vous-même? Est ce que vous pouvez envisager un avenir pour vous ? Ou est-ce que la vie vous paraît plutôt sans espoir ? Est ce que vous avez tout laissé tomber ou est ce qu'il vous paraît y avoir encore des raisons d'essayer ?	0	1	2	3
3) Auto-dépréciation Quelle est votre opinion de vous-même, en comparaison avec d'autres personnes ? Est ce que vous vous sentez meilleur ou moins bon, ou à peu près comparable aux autres personnes en général ? Vous sentez-vous inférieur ou même sans aucune valeur ? Si oui quel serait le pourcentage de temps durant lequel vous ressentez ce sentiment ?	0	1	2	3
4) Idées de référence associées à la culpabilité Avez-vous l'impression que l'on vous blâme pour certaines choses ou même qu'on vous accuse sans raison ? A propos de quoi ? (ne pas inclure ici des blâmes ou des accusations justifiés. Exclure les délires de culpabilité ou les propos des hallucinations en tant que tels).	0	1	2	3
5) Culpabilité pathologique Avez-vous tendance à vous blâmer vous-même pour des petites choses que vous pourriez avoir faites dans le passé ? Pensez-vous que vous méritez d'être aussi préoccupé de cela ?	0	1	2	3
6) Dépression matinale Lorsque vous vous êtes senti déprimé au cours des deux dernières semaines, avez-vous remarqué que la dépression était pire à certains moments de la journée ?	0	1	2	3
7) Éveil précoce Vous réveillez-vous plus tôt le matin qu'à l'accoutumée ? Combien de fois par semaine cela vous arrive-t-il ?	0	1	2	3
8) Suicide Avez-vous déjà eu l'impression que la vie ne valait pas la peine d'être vécue ? Avez-vous déjà pensé mettre fin à tout cela ? Qu'est ce que vous pensez que vous auriez pu faire ? Avez-vous effectivement essayé ?	0	1	2	3
9) Dépression observée Se baser sur l'ensemble de l'entretien. Est-ce que vous ressentez parfois l'envie de pleurer ?	0	1	2	3
TOTAL				/ 27

BIBLIOGRAPHIE

1. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers. déc 2015;1(1):15067.
2. Moskowitz A, Heim G. Eugen Bleuler's Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A Centenary Appreciation and Reconsideration. Schizophrenia Bulletin. 1 mai 2011;37(3):471-9.
3. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. European Neuropsychopharmacology. mai 2014;24(5):645-92.
4. Lieberman JA, Rosenheck RA, Davis SM, Hsiao JK. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. The New England Journal of Medicine. 2005;15.
5. Charpentier A, Goudemand M, Thomas P. L'alliance thérapeutique, un enjeu dans la schizophrénie. L'Encéphale. févr 2009;35(1):80-9.
6. Fond G, Boyer L, Boucekine M, Aden LA, Schürhoff F, Tessier A, et al. Validation study of the Medication Adherence Rating Scale. Results from the FACE-SZ national dataset. Schizophrenia Research. avr 2017;182:84-9.
7. Benoit M, Pon J, Zimmermann MA. Comment évaluer la qualité de l'observance ? L'Encéphale. janv 2009;35:S87-90.
8. Haddad P, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. PROM. juin 2014;43.
9. Bright CE. Measuring Medication Adherence in Patients With Schizophrenia: An Integrative Review. Archives of Psychiatric Nursing. févr 2017;31(1):99-110.
10. El-Missiry A, Elbatrawy A, El Missiry M, Moneim DA, Ali R, Essawy H. Comparing cognitive functions in medication adherent and non-adherent patients with schizophrenia. Journal of Psychiatric Research. nov 2015;70:106-12.
11. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. Journal of Clinical Psychopharmacology. août 2016;36(4):355-71.
12. Noordraven E, Wierdsma A, Blanken P, Bloemendaal A, Mulder C. Depot-medication compliance for patients with psychotic disorders: the importance of illness insight and treatment motivation. NDT. févr 2016;269.
13. Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, Simonsen C, Engh JA, Ringen PA, et al. Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder: Predictors of medication adherence. Acta Psychiatrica Scandinavica. janv 2013;127(1):23-33.
14. Ventura J, Subotnik KL, Gitlin MJ, Gretchen-Doorly D, Ered A, Villa KF, et al. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8years later. Schizophrenia Research. févr 2015;161(2-3):407-13.
15. Bucci P, Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms. Current Opinion in Psychiatry. mai 2017;30(3):201-8.
16. Dollfus S, Mach C, Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. SCHBUL. mai 2016;42(3):571-8.
17. Hervochon C, Bourgeois V, Rotharmel M, Duboc J-B, Le Goff B, Quesada P, et al. Validation de la version française de l'échelle autoévaluation des symptômes négatifs (SNS). L'Encéphale [Internet]. nov 2017 [cité 12 juin 2018]; Disponible sur:http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013700617301975
18. Azorin J-M, Belzeaux R, Adida M. Negative Symptoms in Schizophrenia: Where We have been and Where We are Heading. CNS Neurosci Ther. sept 2014;20(9):801-8.

19. Pringuey D, Paquin N, Cherikh F, Giordana B, Belzeaux R, Cermolacce M, et al. Les symptômes négatifs de la schizophrénie : aspects historiques. L'Encéphale. déc 2015;41(6):6S3-8.
20. Lagarrigue E. PAGES_DCNS 46_5.qxd:DCNS#45. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2010;12(3):17.
21. Eugen Bleuler: Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Psychiat Prax. nov 2011;38(08):412-3.
22. Heckers S. Bleuler and the Neurobiology of Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1 nov 2011;37(6):1131-5.
23. Schneider K. Klinische Psychopathologie. Stuttgart; 1950..pdf.
24. van Praag HM. About the impossible concept of schizophrenia. Comprehensive Psychiatry. juill 1976;17(4):481-97.
25. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? BMJ. 12 janv 1980;280(6207):66-8. 26. Abrams R, Taylor MA. A rating scale for emotional blunting. Am J Psychiatry. févr 1978;135(2):226-9.
27. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations. Br J Psychiatry. nov 1989;155(S7):49-52.
28. Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. Psychopathology. 1995;28(1):7-17.
29. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1 janv 1987;13(2):261-76.
30. Spitzer RL, W B, Gibbon M, First MB. User's guide for the structured clinical interview for DSM-III-R: SCID. Vol. iv. Arlington, VA, US: American Psychiatric Association; 1990. 212 p.
31. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. AJP. mai 1988;145(5):578-83.
32. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 2016.
33. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Schizophrenia Research. oct 2013;150(1):3-10.
34. Heckers S, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur R, Malaspina D, et al. Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. Schizophrenia Research. oct 2013;150(1):11-4.
35. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: a population-based study. BMC Psychiatry. déc 2014;14(1):225.
36. Buckley PF. Prevalence of Negative Symptoms in Outpatients With Schizophrenia Spectrum Disorders Treated With Antipsychotics in Routine Clinical Practice: Findings From the CLAMORS Study. Yearbook of Psychiatry and Applied Mental Health. janv 2011;2011:340-2.
37. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. World Psychiatry. juin 2012;11(2):73-9.
38. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. The Lancet Psychiatry. août 2018;5(8):664-77.
39. Azorin J-M, Belzeaux R, Adida M. Les symptômes négatifs de la schizophrénie : quelles avancées? L'Encéphale. déc 2015;41(6):6S1-2.
40. Adida M, Azorin J-M, Belzeaux R, Fakra E. Symptômes négatifs : clinique et

psychométrie. L'Encéphale. déc 2015;41(6):6S15-7.
41. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms. Schizophrenia Bulletin. 1 avr 2006;32(2):214-9.
42. Kaiser S, Lyne J, Agartz I, Clarke M, Mørch-Johnsen L, Faerden A. Individual negative symptoms and domains – Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. Schizophrenia Research. août 2017;186:39-45.
43. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, Fischer BA, Keller WR, Miski P, et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: Avolition–apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. Journal of Psychiatric Research. juin 2013;47(6):783-90.
44. Piskulic D, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, et al. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. Psychiatry Research. avr 2012;196(2-3):220-4.
45. Galderisi S, Mucci A, Bitter I, Libiger J, Bucci P, Wolfgang Fleischhacker W, et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. European Neuropsychopharmacology. mars 2013;23(3):196-204.
46. Moller H-J, Bottlender R, Wegner U, Wittmann J, Strauss A. Long-term course of schizophrenic, affective and schizoaffective psychosis: focus on negative symptoms and their impact on global indicators of outcome. Acta Psychiatr Scand. déc 2000;102(s407):54-7.
47. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms — A review of mechanisms, assessment and treatment. Schizophrenia Research. août 2017;186:29-38.
48. Klaus DF, Dorsaz O. Symptômes négatifs de la schizophrénie – état des lieux et implications pratiques. REVUE MÉDICALE SUISSE. 2018;4.
49. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. AJP. mai 1988;145(5):578-83.
50. Lako IM, Bruggeman R, Knegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, et al. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. Journal of Affective Disorders. sept 2012;140(1):38-47.
51. Lodovighi M-A, Palomba A, Belzeaux R, Adida M, Azorin J-M. Symptômes négatifs de la schizophrénie : nouvelles approches pharmacologiques. L'Encéphale. déc 2015;41(6):6S41-9.
52. Meltzer HY. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. Annu Rev Med. 14 janv 2013;64(1):393-406.
53. Oshima I, Mino Y, Inomata Y. Effects of environmental deprivation on negative symptoms of schizophrenia: A nationwide survey in Japan's psychiatric hospitals. Psychiatry Research. sept 2005;136(2-3):163-71.
54. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1 mars 2009;35(2):383-402.
55. Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. European Neuropsychopharmacology. mai 2014;24(5):693-709.
56. Bell MD, Mishara AL. Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. Schizophrenia Research. janv 2006;81(1):17-27.
57. Sergi M, Rassovsky Y, Widmark C, Reist C, Erhart S, Braff D, et al. Social cognition in schizophrenia: Relationships with neurocognition and negative symptoms. Schizophrenia Research. févr 2007;90(1-3):316-24.
58. Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques

STAHL Stephen M..html.
59. Daniel. R. Weinberger. Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987.
60. Lotstra F. Les modèles biologiques de la schizophrénie : mise à jour. L'Encéphale. août 2006;32(4):446-51.
61. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. oct 2015;265(7):543-58.
62. Marenco S, Carson RE, Berman KF, Herscovitch P, Weinberger DR. Nicotine-Induced Dopamine Release in Primates Measured with [11C]Raclopride PET. Neuropsychopharmacol. févr 2004;29(2):259-68.
63. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. AJP. nov 1991;148(11):1474-86.
64. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ (1994) Nic- otine dependence and schizophrenia. Hosp Community Psychi- atry 45(3):204–206
65. Luckhaus C, Henning U, Ferrea S, Musso F, Mobascher A, Winterer G. Nicotinic acetylcholine receptor expression on B-lymphoblasts of healthy versus schizophrenic subjects stratified for smoking: [3H]-nicotine binding is decreased in schizophrenia and correlates with negative symptoms. J Neural Transm. mai 2012;119(5):587-95.
66. Strauss GP, Waltz JA, Gold JM. A Review of Reward Processing and Motivational Impairment in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1 mars 2014;40(Suppl 2):S107-16.
67. Barch DM, Dowd EC. Goal Representations and Motivational Drive in Schizophrenia: The Role of Prefrontal-Striatal Interactions. Schizophrenia Bulletin. 1 sept 2010;36(5):919-34.
68. Dollfus S. Le déficit motivationnel dans la schizophrénie. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. janv 2018;202(1-2):115-26.
69. Dölen G, Darvishzadeh A, Huang KW, Malenka RC. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. Nature. sept 2013;501(7466):179-84.
70. Makris N, Seidman LJ, Ahern T, Kennedy DN, Caviness VS, Tsuang MT, et al. White matter volume abnormalities and associations with symptomatology in schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging. juill 2010;183(1):21-9.
71. Mach C, Dollfus S. Symptômes négatifs de la schizophrénie : une revue des instruments d'évaluation. L'Encéphale. avr 2016;42(2):165-71.
72. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. World Psychiatry. févr 2017;16(1):14-24.
73. lager A-C, Kirch DG. A Negative Symptom Rating Scale. Psychiatry Res. 1 sept 1985;16(1):27-36.
74. Axelrod BN, Goldman RS, Alphs LD. Validation of the 16-item negative symptom assessment. Journal of Psychiatric Research. juill 1993;27(3):253-8.
75. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties. Schizophrenia Bulletin. mars 2011;37(2):300-5.
76. Horan WP, Kring AM, Gur RE, Reise SP, Blanchard JJ. Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). Schizophrenia Research. nov 2011;132(2-3):140-5.
77. Dollfus S, Delouche C, Hervochon C, Mach C, Bourgeois V, Rotharmel M, et al. Specificity and sensitivity of the Self-assessment of Negative Symptoms (SNS) in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research. sept 2019;211:51-5.
78. Emsley R, Rabinowitz J, Torreman M. The factor structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in recent-onset psychosis. Schizophrenia Research. mai

2003;61(1):47-57.
79. Liechti S, Capodilupo G, Opler DJ, Opler M, Yang LH. A Developmental History of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). 2017;14(11):6.
80. Eisen SV, Dickey B, Sederer LI. A Self-Report Symptom and Problem Rating Scale to Increase Inpatients' Involvement in Treatment. PS. mars 2000;51(3):349-53.
81. Hervochon C, Bourgeois V, Rotharmel M, Duboc J-B, Le Goff B, Quesada P, et al. Validation de la version française de l'échelle autoévaluation des symptômes négatifs (SNS). L'Encéphale. déc 2018;44(6):512-6.
82. Bucci P, Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms: Current Opinion in Psychiatry. mai 2017;30(3):201-8.
83. Murphy BP, Chung Y-C, Park T-W, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: A systematic review. Schizophrenia Research. déc 2006;88(1-3):5-25.
84. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. Br J Psychiatry. mai 2012;200(5):387-92.
85. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. oct 2018;268(7):625-39.
86. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. mai 2003;361(9369):1581-9.
87. Speller JC, Barnes TRE, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms: Amisulpride v. haloperidol. Br J Psychiatry. déc 1997;171(6):564-8.
88. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. The Lancet. mars 2017;389(10074):1103-13.
89. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. NDT. févr 2020;Volume 16:519-34.
90. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJP. sept 2016;173(9):876-86.
91. Galling B, Vernon JA, Pagsberg AK, Wadhwa A, Grudnikoff E, Seidman AJ, et al. Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. mars 2018;137(3):187-205.
92. Palomba A, Lodovighi M-A, Belzeaux R, Adida M, Azorin J-M. Utilisation des antidépresseurs dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie. L'Encéphale. déc 2015;41(6):6S36-40.
93. Lindenmayer J-P, Nasrallah H, Pucci M, James S, Citrome L. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: Challenges and therapeutic opportunities. Schizophrenia Research. juill 2013;147(2-3):241-52.
94. Sabe M, Kirschner M, Kaiser S. Prodopaminergic Drugs for Treating the Negative Symptoms of Schizophrenia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2019;39(6):658-64.
95. Goff DC. D-Cycloserine: An Evolving Role in Learning and Neuroplasticity in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1 sept 2012;38(5):936-41.

96. de Bartolomeis A, Sarappa C, Magara S, Iasevoli F. Targeting glutamate system for novel antipsychotic approaches: Relevance for residual psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. European Journal of Pharmacology. mai 2012;682(1-3):1-11.
97. Goff DC, Keefe R, Citrome L, Davy K, Krystal JH, Large C, et al. Lamotrigine as Add-On Therapy in Schizophrenia: Results of 2 Placebo-Controlled Trials. Journal of Clinical Psychopharmacology. déc 2007;27(6):582-9.
98. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Research. avr 2009;109(1-3):10-4.
99. Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R, Melle I, Arends J, Arango C, et al. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? Schizophrenia Research. août 2017;186:55-62.
100. Xiang Y-Q, Zheng W, Wang S-B, Yang X-H, Cai D-B, Ng CH, et al. Adjunctive minocycline for schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. European Neuropsychopharmacology. janv 2017;27(1):8-18.
101. Deakin B, Suckling J, Barnes TRE, Byrne K, Chaudhry IB, Dazzan P, et al. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Psychiatry. nov 2018;5(11):885-94.
102. Goldsmith DR, Rapaport MH. Inflammation and Negative Symptoms of Schizophrenia: Implications for Reward Processing and Motivational Deficits. Front Psychiatry. 20 févr 2020;11:46.
103. Walling D, Marder SR, Kane J, Fleischhacker WW, Keefe RSE, Hosford DA, et al. Phase 2 Trial of an Alpha-7 Nicotinic Receptor Agonist (TC-5619) in Negative and Cognitive Symptoms of Schizophrenia. SCHBUL. mars 2016;42(2):335-43.
104. Wolkin A. Negative Symptoms and Hypofrontality in Chronic Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1 déc 1992;49(12):959.
105. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegtering H, Dlabac-de Lange JJ. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. juin 2018;89:111-8.
106. Valiengo L da CL, Goerigk S, Gordon PC, Padberg F, Serpa MH, Koebe S, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 1 févr 2020;77(2):121.
107. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological Interventions for Psychosis: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. AJP. mai 2014;171(5):523-38.
108. Eack SM, Mesholam-Gately RI, Greenwald DP, Hogarty SS, Keshavan MS. Negative symptom improvement during cognitive rehabilitation: Results from a 2-year trial of Cognitive Enhancement Therapy. Psychiatry Research. août 2013;209(1):21-6.
109. Dyck DG, Short RA, Hendryx MS, Norell D, Myers M, Patterson T, et al. Management of Negative Symptoms Among Patients With Schizophrenia Attending Multiple-Family Groups. PS. avr 2000;51(4):513-9.
110. Velthorst E, Koeter M, van der Gaag M, Nieman DH, Fett A-KJ, Smit F, et al. Adapted cognitive–behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. Psychol Med. févr 2015;45(3):453-65.
111. Grant PM, Huh GA, Perivoliotis D, Stolar NM, Beck AT. Randomized Trial to Evaluate the Efficacy of Cognitive Therapy for Low-Functioning Patients With Schizophrenia. ARCH GEN PSYCHIATRY. 2012;69(2):7.
112. Grant PM, Beck AT. Asocial beliefs as predictors of asocial behavior in

schizophrenia. Psychiatry Research. mai 2010;177(1-2):65-70.
113. Lincoln TM, Mehl S, Kesting M-L, Rief W. Negative Symptoms and Social Cognition: Identifying Targets for Psychological Interventions. Schizophrenia Bulletin. 1 sept 2011;37(suppl 2):S23-32.
114. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett BC, Roberts RS, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. In: Steptoe A, Wardle J, éditeurs. Psychosocial Processes and Health [Internet]. 1re éd. Cambridge University Press; 1994 [cité 21 juin 2020]. p. 457-67. Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9780511759048A040/type/book_part
115. Sabaté E, World Health Organization, éditeurs. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
116. Cramer. Compliance With Medication Regimens for Mental and Physical Disorders. Psychiatr Serv. 1998;49(2):196-201.
117. Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to Improve Medication Adherence in Schizophrenia. AJP. oct 2002;159(10):1653-64.
118. Prevalence of and Risk Factors for Medication Nonadherence in Patients With Schizophrenia_ A Comprehensive Review of Recent Literature._J Clin Psychiatry.html.
119. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, Hert MD. factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a © The Author(s), 2013. Reprints and permissions: http://www.sagepub.co.uk/ journalsPermissions.nav systematic literature review. Therapeutic Advances in Psychopharmacology. :19.
120. Barkhof E, Meijer CJ, de Sonneville LMJ, Linszen DH, de Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia–A review of the past decade. Eur psychiatr. janv 2012;27(1):9-18.
121. Sendt K-V, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. Psychiatry Research. janv 2015;225(1-2):14-30.
122. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of Medication Compliance in Schizophrenia: Empirical and Clinical Findings. Schizophrenia Bulletin. 1 janv 1997;23(4):637-51.
123. Misdrahi D, Petit M, Blanc O, Bayle F, Llorca P-M. The influence of therapeutic alliance and insight on medication adherence in schizophrenia. Nordic Journal of Psychiatry. févr 2012;66(1):49-54.
124. Douglas W. Heinrichs, M.D., Barry P. Cohen, M.Phil., and William T. Carpenter, JR., M.D. Early Insight and the Management of Schizophrenic Decompensation. The Journal of nervous and mental disease.
125. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: A patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. European Neuropsychopharmacology. août 2015;25(8):1158-66.
126. Wade M, Tai S, Awenat Y, Haddock G. A systematic review of service-user reasons for adherence and nonadherence to neuroleptic medication in psychosis. Clinical Psychology Review. févr 2017;51:75-95.
127. Liu-Seifert H, Osuntokun OO, Feldman PD. Factors associated with adherence to treatment with olanzapine and other atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. Comprehensive Psychiatry. janv 2012;53(1):107-15.
128. Substance Abuse in Schizophrenia_ A Review _J Clin Psychiatry.htm.
129. Determination of Adherence Profiles in Schizophrenia Using Self-Reported Adherence_ Results From the FACE-SZ Dataset_J Clin Psychiatry.htm.
130. El Ammouri A, Kisra H. Étude de l'observance thérapeutique chez une population de patients atteints de schizophrénie au Maroc. L'Encéphale. déc 2017;43(6):522-7.

131. Barry Blackwell. Treatment Adherence. Brit. J. Psychiat. 1976.
132. Rabinovitch M, Béchard-Evans L, Schmitz N, Joober R, Malla A. Early Predictors of Nonadherence to Antipsychotic Therapy in First-Episode Psychosis. Can J Psychiatry. janv 2009;54(1):28-35.
133. Remington G, Kwon J, Collins A, Laporte D, Mann S, Christensen B. The use of electronic monitoring (MEMS®) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. Schizophrenia Research. févr 2007;90(1-3):229-37.
134. Brain C, Sameby B, Allerby K, Lindström E, Eberhard J, Burns T, et al. Twelve months of electronic monitoring (MEMS®) in the Swedish COAST-study: A comparison of methods for the measurement of adherence in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology. févr 2014;24(2):215-22.
135. Kikkert MJ, Koeter MWJ, Dekker JJM, Burti L, Robson D, Puschner B, et al. The predictive validity of subjective adherence measures in patients with schizophrenia: Subjective adherence measures in patients with schizophrenia. Int J Methods Psychiatr Res. juin 2011;20(2):73-81.
136. Misdrahi D, Baylé F, Tessier A, Bouju S. Medication adherence in patients with psychotic disorders: an observational survey involving patients before they switch to long-acting injectable risperidone. PPA. sept 2015;1333.
137. Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, et al. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. Psychiatry Research. févr 2005;133(2-3):129-33.
138. Barbui C, Kikkert M, Mazzi MA, Becker T, Bindman J, Schene A, et al. Comparison of Patient and Clinician Perspectives in the Assessment of Antipsychotic Medication Adherence. Psychopathology. 2009;42(5):311-7.
139. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. Psychol Med. févr 1983;13(1):177-83.
140. Gaebel W, Riesbeck M, von Wilmsdorff M, Burns T, Derks EM, Kahn RS, et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: Results of an open randomized trial (EUFEST). European Neuropsychopharmacology. mai 2010;20(5):310-6.
141. Thompson K. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses k. Schizophrenia Research. 2000;7.
142. Misdrahi D, Verdoux H, Llorca P-M, Baylé F-J. [Therapeutic adherence and schizophrenia: the interest of the validation of the French translation of Medication Adherence Rating Scale (MARS)]. L'Encéphale. août 2004;30(4):409-10.
143. Jaeger S, Pfiffner C, Weiser P, Kilian R, Becker T, Längle G, et al. Adherence styles of schizophrenia patients identified by a latent class analysis of the Medication Adherence Rating Scale (MARS): A six-month follow-up study. Psychiatry Research. déc 2012;200(2-3):83-8.
144. Fond G, Boyer L, Boucekine M, Aden LA, Schürhoff F, Tessier A, et al. Validation study of the Medication Adherence Rating Scale. Results from the FACE-SZ national dataset. Schizophrenia Research. avr 2017;182:84-9.
145. Kemp R, Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A. Randomised controlled trial of compliance therapy: 18-month follow-up. Br J Psychiatry. mai 1998;172(5):413-9.
146. Awan NR, Jehangir SF, Irfan M, Naeem F, Farooq S. Explanatory model of illness of the patients with schizophrenia and the role of educational intervention. Schizophrenia Research. déc 2017;190:68-73.
147. Tattan TMG, Creed FH. Negative Symptoms of Schizophrenia and Compliance with Medication. Schizophrenia Bulletin. 1 janv 2001;27(1):149-55.
148. Subotnik KL, Ventura J, Gretchen-Doorly D, Hellemann GS, Agee ER, Casaus LR, et

al. The impact of second-generation antipsychotic adherence on positive and negative symptoms in recent-onset schizophrenia. Schizophrenia Research. oct 2014;159(1):95-100.
149. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry. 2009;70 Suppl 4:1-46; quiz 47-8.
150. Rettenbacher MA, Hofer A, Eder U, Hummer M, Kemmler G, Weiss EM, et al. Compliance in Schizophrenia: Psychopathology, Side Effects, and Patients' Attitudes Toward the Illness and Medication. J Clin Psychiatry. 15 sept 2004;65(9):1211-8.
151. Steger KA, Cassidy C, Rabinovitch M, Joober R, Malla A. Impact of symptom resolution on medication adherence in first episode psychosis. Psychiatry Research. mars 2012;196(1):45-51.
152. Quach PL, Mors O, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Bertelsen M, et al. Predictors of poor adherence to medication among patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorder. Early Intervention in Psychiatry. févr 2009;3(1):66-74.
153. Strauss GP, Keller WR, Buchanan RW, Gold JM, Fischer BA, McMahon RP, et al. Next-generation negative symptom assessment for clinical trials: Validation of the Brief Negative Symptom Scale. Schizophrenia Research. déc 2012;142(1-3):88-92.
154. Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia: Clinical validation of a self-rating version of the UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat). NORD J PSYCHIATRY. 2001;55:61.
155. Determination of Adherence Profiles in Schizophrenia Using Self-Reported Adherence_ Results From the FACE-SZ Dataset _J Clin Psychiatry.htm.
156. Dollfus S, Mach C, Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. SCHBUL. mai 2016;42(3):571-8.
157. Sevy S, Nathanson K, Visweswaraiah H, Amador X. The relationship between insight and symptoms in schizophrenia. Comprehensive Psychiatry. janv 2004;45(1):16-9.
158. Saeedi H, Addington J, Addington D. The association of insight with psychotic symptoms, depression, and cognition in early psychosis: A 3-year follow-up. Schizophrenia Research. 2007;6.
159. Seeman MV. Current outcome in schizophrenia: women vs men. Acta Psychiatr Scand. juin 1986;73(6):609-17.
160. Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F, Heimberg C, Gur RC. Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. Schizophrenia Research. sept 1992;7(3):225-31.
161. Gur RE, Petty RG, Turetsky BI, Gur RC. Schizophrenia throughout life: sex differences in severity and profile of symptoms. Schizophrenia Research. juill 1996;21(1):1-12.