



HAL
open science

Facteurs d'inobservance dans le trouble bipolaire : revue systématique de la littérature

Mathilde Rojo

► **To cite this version:**

Mathilde Rojo. Facteurs d'inobservance dans le trouble bipolaire : revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03526662

HAL Id: dumas-03526662

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03526662>

Submitted on 14 Jan 2022

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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée sous forme de
**MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME D'ETUDES SPÉCIALISÉES
EN PHARMACIE HOSPITALIERE**

présentée par

Mathilde Rojo

**Facteurs
d'inobservance
dans le trouble
bipolaire : revue
systématique de la
littérature.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 6 octobre 2020**

devant le jury composé de :

Pascal Le Corre

PU-PH, CHU de Pontchaillou / Président

Nicolas Marie

PH, centre hospitalier Guillaume Regnier / Directeur
de thèse

David Levoyer

PH, centre hospitalier Guillaume Régnier /
examineur

Dominique Navas

MCU-PH, CHU Hôtel Dieu / *examineur*

Liste des Enseignants

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques

Année 2019-2020

PROFESSEURS

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
BOUSTIE	Joël	X	X	
DONNIO	Pierre-Yves	X	X	X
FAILI	Ahmad		X	
FARDEL	Olivier	X	X	X
FELDEN	Brice	X	X	
GAMBAROTA	Giulio		X	
GOUGEON	Anne	X	X	
LAGENTE	Vincent	X	X	
LE CORRE	Pascal	X	X	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		X	
MOREL	Isabelle	X	X	X
POREE	François- Hugues	X	X	
SERGEANT	Odile	X	X	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	X	
TOMASI	Sophie	X	X	
VAN DE WEGHE	Pierre		X	
VERNHET	Laurent	X	X	

PROFESSEURS ASSOCIES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
CILLARD	Josiane	X	X	
GUILLOUZO	André		X	
URIAC	Philippe	X	X	

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	X	
AUGAGNEUR	Yoann			
BEGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		X	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			
BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		
CORBEL	Jean-Charles	X	X	
DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David			
DION	Sarah			
DOLLO	Gilles	X	X	X
GICQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		X	
GOUAULT	Nicolas		X	
HITTI	Éric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LECUREUR	Valérie		X	
LE FERREC	Éric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			

LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	X	
MARTIN-CHOULY	Corinne		X	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	X	
ROUILLON	Astrid			

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
AUTIER	Brice	X		X
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X
MENARD	Guillaume	X		X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
KOWOUVI	Koffi			

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
AFONSO	Damien			
BELLAMRI	Nessrine	x		
GUILLORY	Xavier			

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pascal LE CORRE,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, recevez l'expression de mon respect et de ma considération.

A Monsieur le Docteur Nicolas MARIE,

Je tiens à te remercier d'avoir accepté de m'encadrer pour cette thèse et de m'avoir consacré du temps. Ce fut un plaisir de travailler avec toi.

A Madame le Docteur Dominique NAVAS,

Pour avoir accepté de participer au jury de ma thèse et j'en suis très honorée

A Monsieur le Docteur David LEVOYER,

Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse, recevez mes sincères remerciements.

A tous les pharmaciens, préparateurs et à l'ensemble des personnes, rencontrés tout au long de mon internat, je vous remercie pour la formation que vous m'avez apportée et pour votre accueil.

A mes co-internes,

Merci pour ces quatre belles années passées en votre compagnie. A Mathilde et Marion pour ces 2 superbes années en tant que VP soirée. Aux relations entre collègues qui sont devenues de belles amitiés.

A mes amis,

A Anne et Lucie qui êtes présentes pour moi depuis la maternelle. A Karen pour ta présence depuis de nombreuses années ainsi qu'à Camille et Bleuenn

A la DHB pour tout ce théâtre partagé ensemble mais surtout tous ces moments de délire.

Aux rennais, à St Jean city, à coet style et les autres pour m'avoir changé les idées quand il y avait besoin et à tous les moments passés ensemble et à venir.

A toute ma famille,

Merci de m'avoir accompagnée, soutenue et encouragée pendant mes études.

A mes sœurs,

Pour tous nos moments passés ensemble et à venir. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

A Emilie, pour toutes tes relectures de mes différentes présentations et de ma thèse surtout !

A Amandine, pour toute l'aide que tu m'as apportée depuis le lycée en maths, chimie et anglais.

A mes parents,

A ma mère, pour ton soutien, ta motivation, ton réconfort. Merci d'être toujours présente pour nous dans les bons et les mauvais moments, de nous rassurer (même en pleine nuit au téléphone les veilles de concours).

A mon père, pour m'avoir poussé à passer le concours de l'internat. Merci d'avoir toujours été là pour moi, même si ça te faisait râler (et c'est comme ça que l'on t'aimait) tu finissais toujours par nous aider. J'espère que de là où tu es, tu es fier de moi.

A mon mari,

Pour ta présence, pour m'avoir soutenue tout au long de ces années et surtout pour m'avoir supportée à l'approche des concours, pour l'amour que tu me donnes et pour tout le bonheur que nous avons vécu ensemble et qu'il nous reste à vivre.

Sommaire

Table des matières

1	<i>Introduction</i>	11
2	<i>Méthode</i>	13
2.1	Critère d'éligibilité	13
2.1.1	Type de participants	13
2.1.2	Type d'interventions.....	13
2.1.3	Type de résultats	13
2.2	Stratégie de recherches	13
2.3	Sélection des études	14
2.4	Évaluation de la qualité et du risque de biais	14
2.5	Collecte des données	14
3	<i>Résultats</i>	15
3.1	Sélection des études	15
3.2	Caractéristiques des études et évaluation du risque de biais	17
3.3	Résultats individuels des études et synthèse des résultats	26
3.3.1	Critères sociodémographiques.....	26
3.3.2	Les traitements.....	27
3.3.3	Caractéristiques du trouble bipolaire.....	30
3.3.4	Les addictions associées	32
3.4	Discussion	34
4	<i>Conclusion</i>	36
	<i>Références bibliographiques</i>	37

Table des figures

Figure 1 : Organigramme PRISMA.....	16
-------------------------------------	----

Table des tableaux

Tableau 1 : Résumé des études incluses évaluant les causes d'inobservance chez le patient souffrant de trouble bipolaire	18
Tableau 2 : Évaluation de la qualité des études incluses évaluant les causes d'inobservance	24
Tableau 3 : Influence des critères sociodémographiques sur l'inobservance	26
Tableau 4 : Influence des traitements sur l'inobservance.....	29
Tableau 5 : Influence des caractéristiques du TB sur l'inobservance.....	31
Tableau 6 : Influence des substances addictogènes sur l'inobservance.....	33

Table des annexes

Annexe 1 : Ateliers mis en place dans notre programme d'ETP spécifiquement pour le trouble bipolaire	41
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Liste des abréviations

CGI-BP : Clinical Global Impression-Bipolar

CIM (ou ICD) : Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement

CRS : Compliance Rating Scale

DAI : Drug Attitude Inventory

DCI : Dénomination Commune internationale

DMS : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EI : Effet Indésirable

EMA : European Medicines Agency

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

ISBD : International Society for Bipolar Bisorder

IMC : Indice de Masse Corporelle

MARS : Medication Adherence Report Scale

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MAQ : Morisky-Green Adherence Questionnaire

MCQ : Medication Compliance Questionnaire

MeSH : Medical Subject Headings

MINI : Mini-international Neuropsychiatric Interview

OR : Odds Ratio

PRISE : Patient Rated Inventory of Side Effects

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QI : Quotient Intellectuel

SDF : Sans Domicile Fixe

SMAQ : Simplified Medication Adherence Questionnaire

TB : Trouble Bipolaire

TDAH : Troubles de Déficit de l'Attention ou hyperactivité

TLFB-Drug : Timeline Follow-Back-Drug

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

TRQ : Tablet Routines Questionnaire

USPSTF : United States Preventive Services Task Force

YMRS : Young Mania Rating Scale

1 Introduction

L'adhésion aux soins, matérialisée par l'observance, est un problème de santé publique majeur. En effet, seulement 50% des patients (toutes pathologies confondues) seraient observants (1). Dans les pathologies mentales, l'inobservance est une cause majeure de rechute.

L'adhésion thérapeutique est définie par la volonté du patient à prendre en charge sa maladie. Elle tient compte de la motivation et de l'attitude envers cette prise en charge. La Commission Européenne relie l'adhésion à deux autres sphères : la persistance qui correspond au temps durant lequel le patient va prendre correctement son traitement ainsi qu'à l'implémentation qui correspond à la façon dont le patient gère et prend son traitement quotidiennement (2). Les termes adhésion et observance sont souvent utilisés comme synonymes. Cependant, certains auteurs différencient bien les deux termes. L'observance ferait partie de l'adhésion thérapeutique avec l'adhésion à l'initiation du traitement ainsi que la persistance (3). L'observance thérapeutique est définie par la capacité du patient à prendre ses différents traitements comme le médecin lui a prescrit. C'est une traduction de l'anglais du mot « compliance », qui veut dire se conformer, respecter, se soumettre. Nous utiliserons tout au long de cette étude le terme observance.

Le trouble bipolaire (TB) est une maladie psychiatrique sévère chronique. Il s'agit d'un trouble de l'humeur caractérisé par des alternances de phases d'accélération de l'humeur (phase maniaque ou hypomaniaque) et de phases de baisse de l'humeur (phase dépressive), avec des phases euthymiques (phase neutre) plus ou moins longues. Il existe différents types de TB. Le type I se caractérise par l'alternance d'épisodes maniaques et d'épisodes dépressifs, le type II par l'alternance d'épisodes hypomaniaques et d'épisodes dépressifs. Il existe également des formes non spécifiées tel que les cycles rapides ou les troubles cyclothymiques. Les critères de diagnostic entre les différents types de TB sont établis à partir des guides de la Haute Autorité de Santé (HAS) en France et du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DMS-V) au niveau international. La classification du trouble est établie avec l'échelle de la Classification Internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement (CIM-10). Le TB débute le plus souvent chez le jeune adulte et touche environ 1% de la population, dont en moyenne 0,6% pour le type I et 0,4% pour le type II. Le TB est l'une des pathologies psychiatriques les plus sévères. Il est très souvent associé à de nombreuses comorbidités : addictions (40 à 60%), troubles anxieux (40%), troubles du déficit de l'attention ou hyperactivité (TDAH) (30%), troubles de la personnalité (30%), troubles de la conduite alimentaire, troubles obsessionnels compulsifs (TOC), etc. (4) (5). Les phases de dépression conduisent à des tentatives de suicide dans 20 à 56 % des cas pour 6 à 15% de

décès (6). Le diagnostic de la maladie est complexe, car souvent seules les phases de dépression sont observées. Seulement 20% des patients sont diagnostiqués d'un TB la première année où ils reçoivent un traitement pharmacologique. La durée moyenne pour diagnostiquer un TB est de 5 à 10 ans (4). Les rechutes et les récurrences dans le TB sont très fréquentes (7) (8) et leurs causes sont multiples. La première cause est due à la non-observance au traitement. En effet, un patient souffrant de TB ne prendrait correctement son traitement que pour une durée moyenne de deux mois seulement (9) (10). Les interruptions thérapeutiques augmentent le risque de rechute ainsi que les risques de dégradation de la maladie avec des épisodes de plus en plus longs, de plus en plus rapprochés et de plus en plus difficiles à traiter (11). Le diagnostic tardif de la maladie ainsi que la difficulté d'obtenir une rémission complète et stable favorisent le risque de rechute.

Afin de déterminer les facteurs d'inobservance nous avons réalisé une revue de la littérature. Elle se présente en quatre parties : la méthode, les résultats, la discussion et la conclusion.

2 Méthode

Nous avons réalisé une revue de la littérature selon la méthode Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

2.1 Critère d'éligibilité

2.1.1 Type de participants

Nous avons examiné les études impliquant des patients adultes (âge supérieur ou égal à 18 ans) souffrant de TB.

2.1.2 Type d'interventions

Les études éligibles à notre revue étaient celles traitant des causes d'inobservance dans le TB. Les études contenant un échantillon de patients inférieurs à 30 étaient exclues.

2.1.3 Type de résultats

Nous avons retenu comme résultat, toutes données pouvant être identifiées comme ayant de l'influence sur l'observance.

2.2 Stratégie de recherches

Nous avons recherché les études éligibles à notre revue de la littérature sur différentes bases de données : Pubmed, PsycINFO, Science Direct, Base, Spingerlink, Wileyonline Library. Dans Pubmed, nous avons réalisé nos recherches par mots-clés (Medical Subject Headings : MeSH) avec comme critère principal « bipolar disorder » associé soit au terme « medication adhesion » soit au terme « medication compliance ». Pour les autres bases de données, nous avons utilisé les mêmes mots-clés de recherche sans l'outil Mesh mais avec « AND » entre les deux mots. Nous n'avons pas mis de filtre pour le type d'article ainsi que pour les années de parution. Nous avons sélectionné les articles écrits en langue anglaise, française, espagnole et portugaise.

Les études non publiées ont été recherchées par le biais de communications émises par la Food And Drug Administration (FDA) et l'European Medicines Agency (EMA). Nous avons également fait des recherches sur le site clinicaltrials.gov.

2.3 Sélection des études

L'évaluation de l'admissibilité des études a été réalisée par deux examinateurs (lecteur 1 et lecteur 2) de façon indépendante et aveugle en fonction des titres des articles. Les titres d'articles devaient mentionner les TB ainsi que l'observance au traitement (ou synonymes). Les résumés de tous les articles sélectionnés ont été également lus par les mêmes examinateurs (lecteur 1 et lecteur 2). En cas de désaccord sur la sélection lors de ces deux étapes, un consensus était réalisé avec un troisième examinateur (lecteur 3) afin de décider de l'inclusion ou non de l'étude. Les revues systématiques de la littérature ont été exclues, mais nous avons regardé leur bibliographie et sélectionné les études via leur titre par la même méthode utilisée et expliquée précédemment.

2.4 Évaluation de la qualité et du risque de biais

Avant inclusion dans la revue de la littérature et afin de diminuer le risque de biais, la qualité méthodologique de chaque étude a été évaluée à l'aide d'un outil créé par l'United States Preventive Services Task Force (USPSTF) (12). Afin de déterminer le biais, nous avons répondu à trois critères :

- Le niveau de certitude (probabilité que l'évaluation du bénéfice d'une intervention de prévention soit correcte) classé en trois niveaux : élevé, modéré ou faible.
- La généralisabilité (les résultats sont-ils représentatifs de la population, de la situation et des professionnels de santé ?) classée en trois niveaux : bonne, moyenne ou médiocre.
- La méthode de recherche (est-elle adaptée à la question ?).

2.5 Collecte des données

Les articles retenus après lecture du résumé ont été lus par deux examinateurs (lecteurs 1 et 3). En cas de désaccord lors de la sélection, un consensus était réalisé avec un troisième examinateur (lecteur 2) afin de décider de l'inclusion ou non de l'étude. Pour chaque étude incluse, nous avons relevé les informations suivantes :

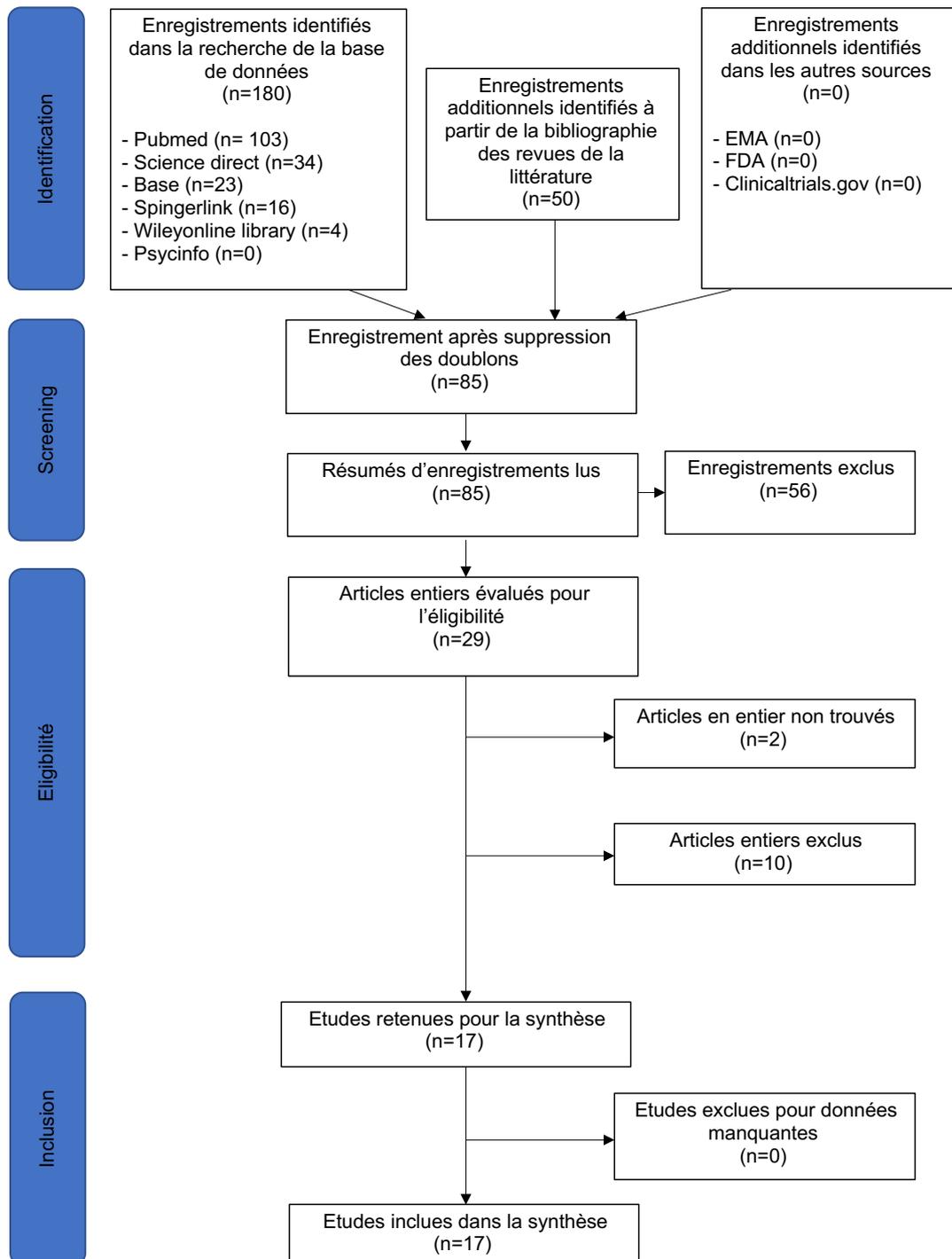
- 1) Caractéristiques de l'étude (année, type d'étude)
- 2) Caractéristiques des participants aux études (âge, sexe, nombre de patients inclus dans l'étude, population analysée)
- 3) Type de critères étudiés
- 4) Résultats mesurés

3 Résultats

3.1 Sélection des études

Nous avons sélectionné 230 articles dont 50 issus de la bibliographie de revues de la littérature. Après élimination des doublons, il restait 85 articles. Parmi les 85 articles sélectionnés par leur titre, 56 ont été rejetés car ils ne répondaient pas aux critères d'éligibilité. Deux articles n'ont pas été trouvés dans leur intégralité. Après lecture intégrale des 27 articles restants, 10 articles ont également été supprimés. Au total, 17 études ont été incluses dans cette revue de la littérature. L'organigramme de processus de sélection des études est détaillé sur la **Figure 1** (page 16).

Figure 1 : Organigramme PRISMA



3.2 Caractéristiques des études et évaluation du risque de biais

Après sélection des études, 7623 patients ont été inclus dans l'analyse. Les principales caractéristiques des différentes études sont présentées dans le **tableau 1** (page 18 à 23). La qualité des études et le risque de biais sont évalués et résumés dans le **tableau 2** (page 24 à 25). Toutes les études sélectionnées sont des études observationnelles, elles présentent un risque de biais élevé.

Tableau 1 : Résumé des études incluses évaluant les causes d'inobservance chez le patient souffrant de trouble bipolaire

Étude	Recrutement des patients	Conflit d'intérêt	Nombre de patients (femmes %)	Age (\pm écart type)	Détermination de l'observance
Belzeaux et Al. (2015) (13)	Patients en ambulatoire, âgés de 18 à 75 ans, souffrant de TB selon les critères du DMS-IV, en rémission symptomatique selon les recommandations de The International Society for Bipolar Bisorder (ISBD) task force.	Non	260 (58,1%)	41,5 (12,7)	Échelle Medication Adherence Rating Scale (MARS). Forte probabilité d'observance si MARS \geq 8.
Manwani et Al. (2015) (14)	Patients souffrant de TB selon les critères du DSM-IV, traités par thymorégulateur.	Oui	115 dont : 58 (73,7%) dans le groupe consommateurs de substances addictogènes 57 (51,7%) dans le groupe non-consommateurs	39 (11,7)	Entretien avec le patient Observants : prise \geq aux 2/3 de la dose prescrite au cours de la vie. Non-observants : prise \leq aux 2/3 de la dose prescrite au cours de la vie ou toute utilisation supérieure à la dose prescrite.

Perlis et Al. (2010) (15)	Patients âgés de 15 ans minimum, souffrant de TB selon les critères du DSM-IV et confirmé par le Mini-international Neuropsychiatric Interview (MINI).	Oui	3640 (non documenté)	Non documenté	Patient doit mentionner toutes doses manquées la semaine précédente. Non-observants si doses manquées \geq 25% des doses prescrites sur la semaine précédente.
Fung et Al. (2019) (16)	Patients âgés de 18 à 69 ans, souffrant de TB selon les critères du DMS-IV, avec un score du Clinical Global Impression-Bipolar (CGI-BP) > 3 , exclusion des femmes enceintes, des dépendants à l'alcool ou aux drogues et si résistance ou contre-indication au lithium ou à la quétiapine.	Oui	482 (59%)	38,9	Échelle Tablet Routines Questionnaire (TRQ). Non-observants si doses manquées \geq 30% des doses prescrites sur le mois précédent.
Belzeaux et Al. (2013) (17)	Patients en ambulatoire, âgés de plus de 18 ans, souffrant de TB selon les critères du DSM-IV, en partielle ou complète rémission depuis au moins 3 mois.	Non	382 (56,8%)	42 (12,9)	Échelle Medication Adherence Rating Scale (MARS). Forte probabilité d'observances MARS ≥ 8 .
Barraco et Al. (2010) (18)	Patients âgés de plus de 18 ans, souffrant de TB selon les critères du DMS-IV, en initiation de traitement ou en changement de thérapeutique (dû	Oui	578 (58,8%)	44,6 (13,1) pour les hommes	Échelle Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ). Valeurs seuils pour être qualifié de non-observants non documenté.

	à des effets indésirables ou à un manque d'efficacité).			49,4 (12,7) pour les femmes	
Baldessarini et Al. (2007) (19)	Patients souffrant de TB selon les critères du DSM-IV.	Non	429 (61,7%)	42,9 (13,8)	Évaluation par le psychiatre et les propos du patient. Valeurs seuils pour être qualifié de non-observants non documenté.
Averous et Al. (2017) (20)	Patients souffrant de TB sans épisodes majeurs les deux mois précédents et traités par des médicaments psychotropes.	Non	38 (76,1%)	42,4 (14,01)	Échelle Medication Adherence Rating Scale (MARS) et Drug Attitude Inventory (DAI). Valeurs seuils pour être qualifié de non-observants non documenté.
Corréard et Al. (2017) (21)	Patients en ambulatoire, souffrant de TB selon les critères du DSM-IV, sans épisode les trois mois précédents, en rémission symptomatique selon les recommandations de l'ISBD task force. Exclusion des patients ayant souffert de maladie neurologique l'année précédente.	Non	353 (61,8%)	40,67 (12,66)	Échelle MARS. Observance élevée si MARS \geq 8. Faible observance si MARS < 8.

Arvilommi et Al. (2013) (22)	Patients hospitalisés ou en ambulatoire, souffrant de TB selon les critères du DSM-IV.	Oui	191 (52,9%)	37,7 (12,2)	Entretien avec le patient. Observants : prise du traitement régulier, observance du traitement adéquate aux objectifs du traitement.
Jónsdóttir et Al. (2012) (23)	Patients âgés de 18 à 65 ans, souffrant de TB ou de schizophrénie. Exclusion si quotient intellectuel (QI) < 70, ou dommage cérébral.	Oui	101 (59%)	38,8 (12,1)	Évaluation de l'observance de la semaine précédente par le patient et dosages plasmatiques (concentrations plasmatiques + ratio concentration/dose). Observants : 100% observants + dosages dans les valeurs cibles. Partiellement observants : 12 à 95% observants + dosages en dessous des valeurs cibles mais détectables. Non-observants : 0% observants + indétectables.
Montes et Al. (2013) (24)	Patients en ambulatoire souffrant de TB selon les critères du DSM-IV traités par antipsychotiques. Exclusion des patients avec une pathologie organique cérébrale.	Oui	303 (59,7%)	45,9 (12,8)	Échelle Drug Attitude Inventory (DAI - 10), Morisky-Green Adherence Questionnaire (MAQ), Compliance Rating Scale (CRS). Observance optimale et observance suboptimale (DAI-10 score négatif, MAQ ≥ 1 , CRS ≤ 4).

Bauer et Al. (2019) (25)	Patients souffrant de TB selon le DSM-IV ou V, âgés de plus de 18 ans, avec un traitement par thymorégulateur pendant les 12 semaines d'observation minimum.	Non	273 (70,3%)	22,3 (10,34)	Prise de médicament renseignée au jour le jour par le patient sur un logiciel installé sur son téléphone. Observance calculée pour chaque jour et moyenne pour le mois. Valeurs seuils pour être qualifié de non-observants non documenté.
Clatworthy et Al. (2008) (26)	Recrutement des patients bénéficiant d'une prise en charge médicamenteuse pour le TB via une publicité (appel à volontaire).	Oui	223 (64%)	48 (11,2)	Échelle MARS (+ fréquence des items). Faible observance MARS ≤ 21. Observance élevée MARS > 21.
Gaudio et Al. (2017) (27)	Patients souffrant de TB selon les critères du DSM-IV, âgés de plus de 18 ans, traités par au moins un thymorégulateur, consommant de l'alcool ou de la drogue, parlant et lisant l'anglais et étant disponible pour des entretiens téléphoniques.	Non	39 (51,3%)	46,2 (11,2)	Échelle Medication Compliance Questionnaire (MCQ). Valeurs seuils pour être qualifié de non-observants non documenté.
Navarro et Al. (2016) (28)	Patients souffrant de TB selon les critères du CIM-10, âgés de plus de 18 ans, stabilisés. Exclusion des patients souffrant de retard mental.	Non	76 (63,2%)	49,2 (11,3)	Évaluation de l'observance en fonction de l'observance actuelle MAQ et au long terme par dosages plasmatiques. Observants si Score de MAQ de 4 et dosage dans les valeurs cibles dans au

					moins 80 % des cas lors des 3 dernières années.
Devulapalli et Al. (2010) (29)	Patients souffrant de TB selon les critères MINI, malade depuis au moins 2 ans, avec un antécédent d'épisode dépressif, traités par thymorégulateurs depuis au moins 6 mois, volontaires.	Non	140 (non documenté)	Non documenté	Échelle TRQ. Non-observants si saut de prise \geq 30% des traitements prescrits.

Tableau 2 : Évaluation de la qualité des études incluses évaluant les causes d'inobservance

Études	Niveau de certitude	Généralisabilité	Méthode de recherche adaptée à la question	Niveau de l'étude
Belzeaux et Al. (2015) (13)	Modéré	Bonne	Oui	Faible
Manwani et Al. (2007) (14)	Modéré	Moyenne	Oui	Faible
Perlis et Al. (2010) (15)	Modéré	Bonne	Oui	Faible
Fung et Al. (2019) (16)	Modéré	Moyenne	Oui	Faible
Belzeaux et Al. (2013) (17)	Modéré	Bonne	Oui	Faible
Barraco et Al. (2010) (18)	Modéré	Bonne	Oui	Faible
Baldessarini et Al. (2007) (19)	Faible	Bonne	Oui	Faible
Averous et Al. (2017) (20)	Faible	Moyenne	Oui	Faible
Corréard et Al. (2017) (21)	Modéré	Bonne	Oui	Faible
Arvilommi et Al. (2013) (22)	Modéré	Bonne	Oui	Faible
Jónsdóttir et Al. (2012) (23)	Modéré	Bonne	Oui	Faible
Montes et Al. (2013) (24)	Modéré	Moyenne	Oui	Faible
Bauer et Al. (2019) (25)	Modéré	Bonne	Oui	Faible
Clatworthy et Al. (2008) (26)	Modéré	Médiocre	Oui	Faible
Gaudio et Al. (2017) (27)	Faible	Moyenne	Oui	Faible

Navarro et Al. (2016) (28)	Modéré	Moyenne	Oui	Faible
Devulapalli et Al. (2010) (29)	Modéré	Moyenne	Oui	Faible

3.3 Résultats individuels des études et synthèse des résultats

3.3.1 Critères sociodémographiques

Différents critères sociodémographiques ont été étudiés afin de déterminer s'il y avait un lien avec l'inobservance. Ces différents critères sont détaillés sur le **tableau 3**. Dans plusieurs études, l'âge a montré une influence sur l'observance (15) (18) (19) (21) (24). Ces études retrouvent des résultats similaires, avec une augmentation significative de l'observance chez les patients de plus de 60 ans. En revanche, d'autres études ne montrent pas de relation entre l'observance et l'âge (13) (17) (23) (25) (26).

En ce qui concerne le sexe, une majorité des études n'a pas observé de différence significative d'observance entre les hommes et les femmes (13) (14) (15) (17) (19) (21) (23) (24) (26). Une augmentation significative de l'inobservance chez la femme a été observée seulement dans l'étude de Bauer *et Al.* (25).

Plusieurs études n'observent pas de différence significative du niveau d'études sur l'observance (13) (15) (17) (21) (25), contrairement à Arvilommi *et Al.* qui observent une diminution significative de l'observance chez les personnes avec un faible niveau d'études traitées par thymorégulateur (22). Navarro *et Al.* ne retrouvent pas de différence significative d'observance chez les personnes travaillants ou ayant un statut social élevé (28). Montes *et Al.* observent en revanche un pourcentage significativement plus élevé de non-observants chez les personnes sans emploi (24).

Plusieurs études n'ont pas trouvé d'influence du statut marital sur l'observance (16) (24) (25) (26) (28), contrairement à une étude seulement qui observe une augmentation significative de l'observance chez les personnes mariées (15).

Tableau 3 : Influence des critères sociodémographiques sur l'inobservance

	Influence sur l'inobservance		Pas d'influence sur l'inobservance
	Études	Type d'influence observé	Études
Âge	Perlis <i>et Al.</i> (15), Baldessarini <i>et Al.</i> (19),	Inobservance plus importante chez les sujets de moins de 60 ans	Belzeaux <i>et Al.</i> (13) (17),

	Barraco <i>et Al.</i> (18), Corréard <i>et Al.</i> (21), et Montes <i>et Al.</i> (24)		Jónsdóttir <i>et Al.</i> (23), Bauer <i>et Al.</i> (25) et Clatworthy <i>et Al.</i> (26)
Sexe	Bauer <i>et Al.</i> (25)	Inobservance plus importante chez les femmes	Belzeaux <i>et Al.</i> (13) (17), Manwani <i>et Al.</i> (14), Perlis <i>et Al.</i> (15), Baldessarini <i>et Al.</i> (19), Corréard <i>et Al.</i> (21), Jónsdóttir <i>et Al.</i> (23), Montes <i>et Al.</i> (24), et Clatworthy <i>et Al.</i> (26)
Niveau d'études	Arvilommi <i>et Al.</i> (22)	Inobservance plus importante chez les personnes avec faible niveau d'études et un traitement par thymorégulateur	Belzeaux <i>et Al.</i> (13) (17), Perlis <i>et Al.</i> (15), Corréard <i>et Al.</i> (21) et Bauer <i>et Al.</i> (25)
Statut professionnel	Montes <i>et Al.</i> (24),	Inobservance plus importante chez les personnes sans emploi	Navarro <i>et Al.</i> (28)
Statut marital	Perlis <i>et Al.</i> (15)	Inobservance plus importante chez les personnes célibataires	Fung <i>et Al.</i> (16), Montes <i>et Al.</i> (24), Bauer <i>et Al.</i> (25), Clatworthy <i>et Al.</i> (26) et Navarro <i>et Al.</i> (28)

3.3.2 Les traitements

Plusieurs études ont analysé l'influence des traitements sur l'inobservance, les différents résultats sont résumés sur le **tableau 4** (page 29).

La présence d'effets indésirables (EI) a été étudiée dans plusieurs études (15) (17) (19) (21) (22) (23) (29). Elles ont montré que la présence d'EI augmentait le pourcentage

d'inobservance. Pour une de ces études, l'inobservance est reliée significativement à quelques EI seulement tels que l'hypotension orthostatique et la rétention urinaire (23). Une autre observe une augmentation significative du nombre de patients non-observants chez les personnes ressentant une modification physique de leur apparence, avec un Odds Ratio (OR) à 4,9 (29). La présence d'EI de type troubles cognitifs et anticholinergiques a été identifiée comme facteurs associés à la non-observance, avec un OR à 2,59 et 3,84 respectivement, ainsi que le sentiment de frustration dû à la présence d'EI (19). Dans cette même étude, les patients ont évoqué lors d'entretien d'autres EI susceptibles de leur faire arrêter leur traitement, tels que la prise de poids (58,1%), la sédation (54,2%) et les tremblements (33,2%). Dans une autre étude, seule la perte de mémoire a été identifiée comme EI avec une influence sur l'inobservance (15). Lors d'entretiens avec le patient, la présence d'EI induisant l'arrêt du traitement ou de la non-observance faisait partie des causes les plus fréquentes (14). En revanche, Belzeaux *et Al.*, dans une étude de 2015, ne montrent pas de lien entre l'inobservance et les EI contrairement à Belzeaux *et Al.* de 2013 (13) (17).

Selon l'étude de Fung *et Al.*, la polymédication augmenterait significativement le risque d'inobservance (16). En revanche, d'autres études le contredisent en n'observant pas de différence significative sur l'inobservance chez les personnes polymédicamentés (25) (26) (28). Certaines études ont trouvé une différence significative d'observance en fonction des différents traitements (21) (22). Les antipsychotiques conventionnels sont un facteur prédicteur de faible observance chez les personnes âgées selon une étude (21). En revanche, trois études ne retrouvent pas de différence significative d'observance en fonction des différents traitements (19) (26) (28).

L'attitude du patient envers son traitement aurait une influence significative sur l'observance selon six études (18) (20) (22) (26) (28) (29). Les patients avec une faible perception de la nécessité du traitement et avec une grande préoccupation (envers les EI) ont un pourcentage d'inobservance significativement plus élevé que les autres (26). Une attitude négative envers les thymorégulateurs et les antipsychotiques est associée à un pourcentage significativement plus élevé d'inobservance (18) (22). Une étude observe une proportion significativement plus élevée de non-observants pour ceux avec une méfiance envers le traitement. En revanche, elle n'observe pas de différence significative d'observance pour les patients avec une faible perception de la nécessité du traitement (28). Une autre étude observe une augmentation significative de la non-observance chez les patients ne percevant pas de bénéfice (OR=5,8), ou percevant une interférence entre leur traitement et leurs buts dans la vie (OR=4,6) et surtout chez ceux qui ne jugent pas nécessaire le traitement (OR=15,1). En revanche, elle observe une augmentation significative de l'observance chez les patients qui ont peur de rechuter (OR=7,8) et qui perçoivent l'intérêt du traitement (29). L'observance

semblerait aussi favorisée par une bonne compréhension du trouble, une croyance élevée envers le traitement et de faibles répercussions du traitement sur le quotidien (absence d'EI) (20).

Tableau 4 : Influence des traitements sur l'inobservance

	Influence sur l'inobservance		Pas d'influence sur l'inobservance
	Études	Type d'influence observé	Études
EI	Manwani <i>et Al.</i> (14), Perlis <i>et Al.</i> (15), Belzeaux <i>et Al.</i> (2013) (17), Baldessarini <i>et Al.</i> (19), Corréard <i>et Al.</i> (21), Arvilommi <i>et Al.</i> (22), Jónsdóttir <i>et Al.</i> (23) et Devulapalli <i>et Al.</i> (29)	Inobservance plus importante lors de la présence d'EI	Belzeaux <i>et Al.</i> (2015) (13)
Poly-médication	Fung <i>et Al.</i> (16)	Inobservance plus importante chez les polymédicamentés	Bauer <i>et Al.</i> (25), Clatworthy <i>et Al.</i> (26) et Navarro <i>et Al.</i> (28)
Type de traitement	Corréard <i>et Al.</i> (21) et Arvilommi <i>et Al.</i> (22)	Inobservance différente en fonction des traitements et de la population	Baldessarini <i>et Al.</i> (19), Clatworthy <i>et Al.</i> (26) et Navarro <i>et Al.</i> (28)
Attitude envers les traitements	Barraco <i>et Al.</i> (18), Averouss <i>et Al.</i> (20), Arvilommi <i>et Al.</i> (22), Clatworthy <i>et Al.</i> (26), Navarro <i>et Al.</i> (28) et Devulapalli <i>et Al.</i> (29)	Inobservance plus importante en cas d'attitude négative envers le traitement	

3.3.3 Caractéristiques du trouble bipolaire

Ces différentes études ont également analysé l'influence des différentes caractéristiques du TB sur l'inobservance (**tableau 5**, pages 31 à 32).

Des études ayant comparé l'observance en fonction du type de TB n'ont pas observé d'influence sur cette dernière (13) (15) (17) (19) (21) (25).

L'influence des phases du TB a été étudiées dans certaines de ces études. Une étude observe un pourcentage significativement plus important de patients euthymiques chez les observants que chez les non-observants (63% versus 29%) (24). Une autre observe une diminution significative de jours en phase euthymique chez les patients non-observants (25). Un épisode maniaque ou hypomaniaque serait un facteur associé à la non-observance selon quatre études (15) (18) (19) (24). Différentes études ne retrouvent pas d'influence de la phase maniaque sur l'inobservance (13) (17) (21) (23) (26) (27) (28) ainsi que le nombre d'épisodes maniaques durant l'année (17). En revanche, plusieurs études mettent en évidence une augmentation significative de l'inobservance lors des phases dépressives (15) (17) (18) (21) (24) (27) (28). Une autre étude montre également une augmentation de la non-observance lorsque le dernier épisode était une phase dépressive (24). Deux études seulement ne trouvent pas de différence significative d'observance lors des phases de dépression (23) (26). Les deux études ayant étudié l'observance en phase mixte, n'ont pas retrouvé d'influence de cette dernière (13) (24).

L'anxiété augmenterait significativement la non-observance avec les traitements thymorégulateurs (OR= 2,6) selon une étude (22). Cependant, selon trois autres études, l'anxiété ne semble pas avoir d'influence sur l'inobservance (13) (17) (21).

Concernant la durée de la maladie, trois études montrent un effet bénéfique de la durée de la maladie dans le temps (13) (17) (21) mais deux études ne retrouvent pas cet effet (24) (28). Contrairement à ce que l'on pourrait penser, le nombre d'hospitalisations augmenterait significativement l'observance et non l'inobservance (21). Chez les plus de 60 ans, l'altération fonctionnelle augmenterait de façon significative la non-observance (24).

Tableau 5 : Influence des caractéristiques du TB sur l'inobservance

	Influence sur l'inobservance		Pas d'influence sur l'inobservance
	Études	Type d'influence observé	Études
Type de TB			Belzeaux <i>et Al.</i> (13) (17), Perlis <i>et Al.</i> (15), Baldessarini <i>et Al.</i> (19), Corréard <i>et Al.</i> (21), et Bauer <i>et Al.</i> (25)
Phase euthymique	Montes <i>et Al.</i> (24) et Bauer <i>et Al.</i> (25)	Diminution de l'inobservance	
Phase maniaque	Perlis <i>et Al.</i> (15), Barraco <i>et Al.</i> (18), Baldessarini <i>et Al.</i> (19) et Montes <i>et Al.</i> (24)	Augmentation de l'inobservance	Belzeaux <i>et Al.</i> (13) (17), Corréard <i>et Al.</i> (21), Jónsdóttir <i>et Al.</i> (23), Clatworthy <i>et Al.</i> (26), Gaudioano <i>et Al.</i> (27) et Navarro <i>et Al.</i> (28)
Phase dépressive	Perlis <i>et Al.</i> (15), Belzeaux <i>et Al.</i> (2013) (17), Barraco <i>et Al.</i> (18), Corréard <i>et Al.</i> (21), Montes <i>et Al.</i> (24) Gaudioano <i>et Al.</i> (27) et Navarro <i>et Al.</i> (28)	Augmentation de l'inobservance	Jónsdóttir <i>et Al.</i> (23), Clatworthy <i>et Al.</i> (26)
Phase mixte			Belzeaux <i>et Al.</i> (2015) (13) et Montes <i>et Al.</i> (24)
Anxiété	Arvillommi <i>et Al.</i> (22)	Augmentation de l'inobservance	Belzeaux <i>et Al.</i> (13) (17) et Corréard <i>et Al.</i> (21)

		avec les thymorégulateurs	
Durée de la maladie	Belzeaux <i>et Al.</i> (13) (17) et Corréard <i>et Al.</i> (21)	Diminution de l'inobservance avec le temps	Montes <i>et Al.</i> (24), Navarro <i>et Al.</i> (28)
Nombre d'hospitalisations	Corréard <i>et Al.</i> (21)	Diminution de l'inobservance avec le nombre d'hospitalisation	
Altération fonctionnelle	Montes <i>et Al.</i> (24)	Augmentation de l'inobservance chez les plus de 60 ans	

3.3.4 Les addictions associées

Plusieurs des études ont étudié l'influence de la consommation de substances addictogènes sur l'inobservance (**tableau 6**, page 33).

L'usage de substances addictogènes augmentent significativement la non-observance selon plusieurs études (14) (21) (27). Une de ces études a démontré une corrélation significative entre la prise de drogues et le saut de prise de médicaments (corrélation entre les échelles Timeline Follow-Back-Drug TLFB-Drug et MCQ) (27), contrairement à une autre qui n'observe pas de corrélation entre les deux (21). Une des études a mis en évidence une corrélation entre la consommation de drogues en général et l'inobservance avec un OR à 1,95 (24). Une autre étude a observé chez les patients traités par lithium, un pourcentage significativement supérieur d'observants dans le groupe non-consommateur de substance addictogènes versus le groupe consommateur. Elle n'observe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour les autres traitements. Les causes d'inobservance identifiées dans le groupe consommateur étaient qu'en cas d'ébriété ou d'intoxication élevés les patients ne souhaitent pas mélanger les médicaments avec les substances qu'ils avaient ingérés (14). Une seule étude ne retrouve aucune relation entre la non-observance et la consommation de substances addictogènes (13).

Pour l'usage d'alcool chez les patients souffrant de TB, une étude montre que 100% des non-observants ont consommé de l'alcool versus 64% pour les complètement observants et 67% pour les partiellement observants (différence significative). La consommation d'alcool sur

les deux semaines précédentes est également significativement plus élevée chez les non-observants que chez les observants (23). Quatre autres études observent un pourcentage significativement plus élevé de consommateurs d'alcool chez les non-observants que chez les observants (15) (18) (24) (28). Une étude retrouve un OR à 4,89 entre la dépendance à l'alcool et la non-observance (19). En revanche, une seule étude seulement ne met pas en évidence de lien entre la consommation d'alcool et l'inobservance (27).

Pour la consommation de cannabis, il y a un pourcentage significativement plus élevé de consommateurs chez les non-observants que chez les observants (23) (24) (28).

En ce qui concerne l'usage de la cocaïne ou de narcotiques, on observe un nombre significativement plus important de consommateurs de drogues dans le groupe des non-observants (23) (24) (28).

Tableau 6 : Influence des substances addictogènes sur l'inobservance

	Influence sur l'inobservance		Pas d'influence sur l'inobservance
	Études	Type d'influence observé	Études
Substances addictogènes en général	Manwani <i>et Al.</i> (14), Corréard <i>et Al.</i> (21), Montes <i>et Al.</i> (24) et Gaudio <i>et Al.</i> (27)	Augmentation de l'inobservance avec la consommation de substances addictogènes	Belzeaux <i>et Al.</i> (2015) (13)
Alcool	Perlis <i>et Al.</i> (15), Barraco <i>et Al.</i> (18), Baldessarini <i>et Al.</i> (19), Jónsdóttir <i>et Al.</i> (23), Montes <i>et Al.</i> (24), et Navarro <i>et Al.</i> (28)	Augmentation de l'inobservance avec la consommation d'alcool	Gaudio <i>et Al.</i> (27)
Cannabis	Jónsdóttir <i>et Al.</i> (23), Montes <i>et Al.</i> (24) et Navarro <i>et Al.</i> (28)	Augmentation de l'inobservance avec la consommation de cannabis	
Cocaïne et narcotique	Jónsdóttir <i>et Al.</i> (23), Montes <i>et Al.</i> (24), et Navarro <i>et Al.</i> (28)	Augmentation de l'inobservance avec la consommation de cocaïne ou de narcotique	

3.4 Discussion

L'environnement du patient joue un rôle important dans l'observance thérapeutique. Les patients de plus 60 ans sembleraient avoir une meilleure observance que les sujets jeunes. Mais toutes les études ne retrouvent pas cette influence de l'âge, cela pourrait s'expliquer par un nombre faible de patients de plus 60 ans dans les études. Les moyennes d'âges des patients inclus étaient pour la plupart autour de 40 ans. Le sexe ne semble pas avoir d'influence sur l'observance, seule l'étude de Bauer *et Al.* montre une relation entre l'inobservance et le sexe (25). Dans cette étude, on observe un pourcentage de femmes plus important que celui des hommes (70,3% de femmes), cela pourrait surestimer la non-observance chez les femmes. De même, le statut marital ainsi que le niveau d'études n'auraient pas d'influence sur l'inobservance. Il semble difficile de conclure de l'influence du statut professionnel sur l'inobservance.

Le traitement joue un rôle majeur dans l'observance du patient. Les EI sembleraient jouer un rôle dans l'inobservance. Belzeaux *et Al.* retrouvent une augmentation de la non-observance avec la présence d'EI dans son étude de 2013 (17) alors qu'en 2015 (13), il ne retrouve pas de différence. Ils utilisent dans ces deux études les deux mêmes échelles, Medication Adherence Report Scale (MARS) pour l'observance et Patient Rated Inventory of Side Effects (PRISE) pour les EI. Les seules différences sont les tests utilisés. Corréard *et Al.* utilisent les deux mêmes échelles, elles ont un risque élevé de biais car ce sont les patients qui les remplissent, il y a donc un risque de surestimation de l'observance (21). Jónsdóttir *et Al.* mentionnent également l'influence d'EI (23). Cependant dans l'analyse de ses résultats, nous ne retrouvons pas de valeur statistique et de valeur de p à ce sujet hormis pour l'indice de masse corporelle (IMC) où il n'y pas de différence significative entre les différents groupes d'observance. La polymédication semblerait ne pas avoir d'influence sur l'inobservance. Fung *et Al.* étaient les seuls à retrouver une influence sur ce paramètre (16). La population de leur étude est moyennement généralisable car il n'y a que des patients traités par lithium ou quétiapine. L'implication du type de traitement dans l'inobservance semble assez controversée. Corréard *et Al.* retrouvent un lien entre les deux dans sa régression linéaire, mais il n'y pas de différence significative d'observance entre les différents traitements (21). Clatworthy *et Al.* ne retrouvent pas, eux non plus, de différence entre les divers traitements et l'observance (30). Cependant, il y a un risque élevé de surestimation de l'adhérence dans son étude. Le recrutement des patients a été réalisé via une publicité dans un journal destiné aux patients souffrant de TB. On peut supposer que les personnes se portant volontaires sont des personnes plutôt observantes. L'attitude envers les médicaments est très importante dans

l'observance. En effet, une personne qui ne voit pas les bénéfices de son traitement et qui a peur de ses effets a peu de chance d'être un patient observant.

Les caractéristiques du TB influencent elles aussi l'observance au traitement. En revanche, le type de TB ne semblerait pas avoir d'influence sur l'observance. Les phases euthymiques seraient favorables à une meilleure observance des patients, contrairement aux phases dépressives qui augmenteraient l'inobservance. L'influence des phases maniaques est plutôt controversée, il est donc difficile de conclure sur son influence. Les phases mixtes, ne semblent pas d'avoir d'effet sur l'observance. Pour l'anxiété, il est difficile de conclure sur un lien ou non avec l'observance. En ce qui concerne la durée de la maladie, plusieurs études se contredisent. L'étude de Montes *et Al.*, est moyennement représentative de la population car elle concerne seulement les patients traités par antipsychotiques et pas ceux par thymorégulateurs (24). L'étude de Navarro *et Al.* a été réalisé sur un faible échantillon par rapport aux autres études. On pourrait donc supposer que la durée de la maladie aurait plutôt un effet bénéfique sur l'observance. Il semblerait qu'avec le temps les patients apprennent de leurs erreurs et/ou qu'ils se rendent compte de l'intérêt du traitement. Les patients deviendraient donc plus observants avec le temps et durant la période autour du diagnostic le pourcentage d'inobservance serait plus élevé. Le nombre d'hospitalisations suit la même logique que la durée de la maladie, celle-ci améliorerait l'observance plus le nombre d'hospitalisations est importante.

Les addictions associées sont très fréquentes chez les personnes souffrant de TB (31). La consommation d'alcool et de drogues en général (cannabis, cocaïne, etc.) augmente considérablement l'inobservance en favorisant par exemple les sauts de prise au moment de la prise de substances addictogènes.

4 Conclusion

L'inobservance dans le TB est multifactorielle. Elle est due en partie aux traitements (effets indésirables, temps de traitement et complexité des traitements). Elle est aussi influencée par l'état psychique du patient (phase dépression, manie, anxiété) ainsi que par sa situation socio-professionnelle. La prise concomitante d'autres drogues est très fréquente chez les personnes souffrant de TB et augmente, elle, aussi le risque d'inobservance. Pour une bonne observance, la relation patient-professionnel de santé est primordiale.

Différentes études ont montré l'efficacité de l'éducation thérapeutique pour les patients (ETP) chez les personnes souffrant de trouble bipolaire (32) (33). Afin d'améliorer l'observance, il serait intéressant de créer des ateliers d'ETP centrés sur les grands axes identifiés comme causes d'inobservance dans cette revue. La création de ces ateliers permettrait également le renforcement de la relation patient-soignant.

Le centre hospitalier Guillaume Régnier a mis en place depuis 2017 un programme d'ETP « Comprendre mon traitement et ma prise en charge pour devenir acteur de mes soins : ActSoMed » destiné aux patients souffrant de schizophrénie. L'établissement souhaite élargir ce programme aux autres pathologies psychiatriques. Suite à cette revue de la littérature, nous avons créé des ateliers spécifiques aux TB, en fonction des besoins identifiés (**Annexe 1**). Nous avons également ajouté des ateliers qui nous semblaient intéressants de mettre en place comme par exemple celui destiné aux femmes en âges de procréer.

Références bibliographiques

1. A. Golay M, Nguyen Howles S, Mateiciuc T, Bufacchi F, Amati., Rev Med Suisse 2004; 23788. Améliorer l'observance médicamenteuse - Revue Médicale Suisse. [cited 2020 Jun 27]; Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2480/23788>
2. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2012 May [cited 2020 Aug 24];73(5):691–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22486599/>
3. Gonzales F-M. Comment les tempéraments affectifs influencent l'adhésion thérapeutique : approche chez le sujet bipolaire euthymique [Internet]. [cited 2020 Jan 8]. Available from: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01904491>
4. Igourbail. Troubles bipolaires repérage et diagnostic en premier recours - Note de cadrage. 2014.
5. Psychiatrie C national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique. Psychiatrie Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie.
6. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. Br J Psychiatry [Internet]. 1997 Mar [cited 2020 Jul 4];170(3):205–28. Available from: </record/1997-04419-001>
7. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: Primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry [Internet]. 2006 Feb [cited 2020 Sep 2];163(2):217–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449474/>
8. Tohen M, Zarate CA, Hennen J, Khalsa HMK, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. The McLean-Harvard first-episode mania study: Prediction of recovery and first recurrence. Am J Psychiatry [Internet]. 2003 Dec [cited 2020 Sep 2];160(12):2099–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14638578/>
9. Johnson RE, McFarland BH. Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. Am J Psychiatry [Internet]. 1996 [cited 2020 Sep 7];153(8):993–1000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8678195/>
10. Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania - PubMed [Internet]. [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8666570/>
11. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: A comprehensive review. J Affect Disord. 2013 Jul;149(1–3):247–52.

12. Niveau de preuve et de gradation des RBP [Internet]. [cited 2020 Sep 4]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
13. Belzeaux R, Boyer L, Mazzola-Pomietto P, Michel P, Correard N, Aubin V, et al. Adherence to medication is associated with non-planning impulsivity in euthymic bipolar disorder patients. *J Affect Disord*. 2015 Jun 11;184:60–6.
14. Manwani SG, Szilagyi KA, Zablotsky B, Hennen J, Griffin ML, Weiss RD. Adherence to pharmacotherapy in bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorders. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2007 [cited 2020 Aug 25];68(8):1172–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17854240/>
15. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Hay A, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: Results from the STEP-BD study. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010 Mar [cited 2020 Jul 5];71(3):296–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20331931/>
16. Fung VC, Overhage LN, Sylvia LG, Reilly-Harrington NA, Kamali M, Gao K, et al. Complex polypharmacy in bipolar disorder: Side effect burden, adherence, and response predictors. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Jul 5];257:17–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31299400/>
17. Belzeaux R, Correard N, Boyer L, Etain B, Loftus J, Bellivier F, et al. Depressive residual symptoms are associated with lower adherence to medication in bipolar patients without substance use disorder: Results from the FACE-BD cohort. *J Affect Disord*. 2013 Dec;151(3):1009–15.
18. Barraco A, Rossi A, Nicolò G. Description of Study Population and Analysis of Factors Influencing Adherence in the Observational Italian Study “Evaluation of Pharmacotherapy Adherence in Bipolar Disorder” (EPHAR). *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Jul 25];18(2):110–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199448/>
19. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Mar;23(2):95–105.
20. Averous P, Charbonnier E, Lagouanelle-Simeoni MC, Prosperi A, Dany L. Illness perceptions and adherence in bipolar disorder: An exploratory study. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jul 25];80:109–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091776/>
21. Corr eard N, Consoloni J Lou, Raust A, Etain B, Guillot R, Job S, et al. Neuropsychological functioning, age, and medication adherence in bipolar disorder. *PLoS One* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Jul 25];12(9). Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28873468/>
22. Arvilommi P, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Valtonen H, Isometsä E. Predictors of adherence to psychopharmacological and psychosocial treatment in bipolar I or II disorders - An 18-month prospective study. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Jul 25];155(1):110–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262639/>
 23. 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. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2020 Jul 25];127(1):23–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22900964/>
 24. Montes JM, Maurino J, de Dios C, Medina E. Suboptimal treatment adherence in bipolar disorder: Impact on clinical outcomes and functioning. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Jul 25];7:89–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23378745/>
 25. Bauer M, Glenn T, Alda M, Bauer R, Grof P, Marsh W, et al. Trajectories of adherence to mood stabilizers in patients with bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Jul 25];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482209/>
 26. Clatworthy J, Bowskill R, Parham R, Rank T, Scott J, Horne R. Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework. *J Affect Disord* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Jul 25];116(1–2):51–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19101038/>
 27. Gaudiano BA, Wenzel SJ, Weinstock LM, Tezanos KM, Miller IW. Valued living and its relationship to medication adherence in patients with bipolar and comorbid substance use disorders. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2020 Jul 25];205(3):178–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28234723/>
 28. Navarro S. Variables associated with nonadherence in clinically stable patients with bipolar disorder. Vol. 44, *Actas Esp Psiquiatr*. 2016.
 29. Devulapalli KK, Ignacio R V., Weiden P, Cassidy KA, Williams TD, Safavi R, et al. Why do persons with bipolar disorder stop their medication? *Psychopharmacol Bull* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2020 Jul 30];43(3):5–14. Available from: </pmc/articles/PMC5975358/?report=abstract>
 30. Clatworthy J, Bowskill R, Rank T, Parham R, Horne R. Adherence to medication in bipolar disorder: A qualitative study exploring the role of patients' beliefs about the condition and its treatment. *Bipolar Disord*. 2007 Sep;9(6):656–64.
 31. Regier D. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study - PubMed [Internet]. [cited 2020

- Aug 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2232018/>
32. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2020 Jul 6];60(4):402–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12695318/>
 33. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea JM, et al. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: Beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2020 Jul 6];64(9):1101–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14628987/>

Annexe 1 : Ateliers mis en place dans notre programme d'ETP spécifiquement pour le trouble bipolaire

Module	Ateliers	Compétences	Outils pédagogiques
Module 1 Connaître les psychotropes	<u>Atelier 1.1</u> « Je sais mieux définir un médicament psychotrope »	<ul style="list-style-type: none"> • Savoir définir un médicament psychotrope • Connaître les différentes classes de médicaments psychotropes • Connaître le mécanisme d'action des médicaments psychotropes 	<ul style="list-style-type: none"> • Carte conceptuelle autour de la notion « psychotrope » • Présentation orale avec support informatique et papier
	<u>Atelier 1.2</u> « Je comprends mieux mon médicament antipsychotique »	<ul style="list-style-type: none"> • Connaître les médicaments psychotropes utilisés dans la prise en charge du trouble bipolaire • Comprendre les bénéfices cliniques de ces médicaments • Connaître les effets indésirables les plus fréquents de ces médicaments • Connaître les règles générales à respecter avec ces médicaments • Rechercher des informations sur les médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> • Présentation orale avec support informatique et papier • Fiches d'information à destination des patients sur les médicaments psychotropes • Document « Correspondance DCI spécialité »
	<u>Atelier 1.3</u> « Je comprends mieux mon médicament thymorégulateur : le lithium »		
	<u>Atelier 1.4</u> « Je comprends mieux mon traitement thymorégulateur : les anti-convulsivants »		

	<p><u>Atelier 1.5</u> « Femme en âge de procréer et trouble bipolaire »</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Connaître la conduite à tenir en cas de désir de grossesse • Connaître les médicaments utilisables pendant la grossesse • Comprendre la balance bénéfique/risque entre continuer ou arrêter son traitement durant la grossesse • Comprendre les risques pour le fœtus • Comprendre les mesures préventives • Connaître les médicaments utilisables pendant l'allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Abbaque de Régnier • Présentation orale avec support informatique et papier
<p><u>Module 3</u> Connaître et gérer les effets indésirables</p>	<p><u>Atelier 3.1</u> « Je connais et je gère mes effets indésirables »</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Connaître et gérer les effets indésirables des différents traitements antipsychotiques du patient • Savoir différencier les effets indésirables des symptômes de rechute ou de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> • Jeu des concordances • Fiches « Conseils pratiques » à destination du patient • Fiches « Surveillance » à destination du patient
<p><u>Module 7</u> Connaître les substances dangereuses par rapport à mon trouble bipolaire</p>	<p><u>Atelier 7.1</u> « Je connais les substances psychoactives »</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Connaître les substances psychoactives à risque avec le trouble bipolaire • Savoir adapter son comportement par rapport aux consommations de ces substances 	<ul style="list-style-type: none"> • Brainstorming • Présentation orale avec support informatique et papier

<p><u>Module 8</u> Connaître les signes de rechute</p>	<p><u>Atelier 8.1</u> « J'identifie les signes d'une rechute et j'agis de façon précoce »</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Connaître les prodromes et les symptômes de la dépression, de l'hypomanie et de la manie • Savoir identifier ses prodromes • Savoir agir en cas de rechute 	<ul style="list-style-type: none"> • Liste des prodromes et des symptômes • Tableau des prodromes et des symptômes fonction des situations à remplir par le patient
------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ROJO Mathilde – Facteurs d’observance dans le trouble bipolaire : revue systématique de la littérature

43 pages, 1 figure, 6 tableaux. - Thèse : pharmacie ; Rennes 1; 2020 ; N° .

Résumé français

Objectif - Établir les facteurs d’observance dans les troubles bipolaires

Design de l’étude - revue systématique de la littérature

Source de données - Deux lecteurs ont recherché dans les publications sur les sites de Pubmed, the Cochrane Library, Psycinfo, Science direct, Base.

Sélection des études - Sélection des études traitants des causes d’observance dans les troubles bipolaires, comportant minimum 30 patients

Extraction des données - Deux auteurs indépendants ont analysé les titres et les résumés des articles. Les études qui semblaient contenir les différents critères souhaités étaient lues en entier par deux lecteurs également.

Résultats - L’âge, la dépression, les effets indésirables, le type de traitement, l’attitude envers le traitement ainsi que la prise de drogues concomitante sont responsables d’une diminution de l’observance.

Conclusions - Les facteurs d’observance dans le trouble bipolaire sont multifactorielles. La mise en place d’un programme d’éducation thérapeutique est une solution pour améliorer l’observance au traitement.

Résumé anglais

Objective - To establish the causes of non-compliance in bipolar disorder

Study design - systematic review of the literature

Data source - Two readers searched publications on Pubmed, the Cochrane Library, Psycinfo, Science direct, Base.

Selection of studies - Selection of studies addressing the causes of non-compliance in bipolar disorders, involving a minimum of 30 patients

Data extraction - Two independent authors analyzed the titles and abstracts of the articles. Studies that appeared to contain the various desired criteria were read in full by two readers as well.

Results - Age, depression, side effects, type of treatment, attitude towards treatment, and concurrent drug use are responsible for decreased adherence.

Conclusions - The causes of non-compliance in bipolar disorder are multifactorial. Setting up a therapeutic education program is one solution to improving treatment compliance.

Rubrique de classement : Pharmacie clinique

Mots-clés : Trouble bipolaire, observance médicamenteuse, adhérence médicamenteuse

Mots-clés anglais MeSH : Bipolar disorder, medication adherence, medication compliance

Président : Monsieur le Professeur Pascal Le Corre, pharmacien, PU-PH

Assesseurs : Monsieur le Docteur Nicolas Marie (directeur de thèse), pharmacien, PH

JURY : Monsieur le Docteur David Levoyer, médecin, PH

Madame le Docteur Dominique Navas, pharmacien, MCU-PH