

Université de Montréal

L'adhésion pharmacologique et les difficultés cognitives

par

Simon Dubreucq

Programme de Sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences
en Sciences biomédicales
option Sciences psychiatriques

Décembre 2013

© Simon Dubreucq, 2013

Résumé

L'adhésion au traitement réfère à la mesure selon laquelle un patient respecte la posologie et la fréquence des prises médicamenteuses telles que prescrites par le médecin pour la durée recommandée. En dépit de nombreux traitements efficaces, la problématique de la non-adhésion demeure omniprésente en médecine, notamment dans les populations psychiatriques. Les patients aux prises avec un trouble de l'humeur ou un TDAH peuvent présenter des déficits cognitifs. Un projet de recherche mené auprès de 52 patients est présenté. Les résultats montrent une association entre les difficultés cognitives telles que perçues par les patients et l'adhésion. Des sous-domaines cognitifs comme la capacité d'inhibition, la flexibilité, la mémoire de travail, la planification et l'organisation de même que la capacité d'initier une action sont particulièrement impliqués. La capacité d'initier une tâche est corrélée avec l'adhésion et tend à la prédire. L'utilisation en clinique de méthodes d'évaluation simples et rapides de la cognition et de l'adhésion permettrait d'identifier ces difficultés. Des interventions visant à améliorer l'adhésion pourraient ainsi être offertes de façon plus ciblée. L'adaptation des interventions au profil de chaque individu est une avenue à explorer davantage pour tenter d'améliorer l'efficacité limitée de celles-ci jusqu'à maintenant.

Mots-clés : Adhésion, cognition, fonction exécutive, TDAH, Trouble de l'humeur, dépression,

Abstract

Adherence refers to the extent to which a patient respects the dosage and frequency of medication taken as prescribed for the recommended time. Despite the availability of many effective treatments, the problem of non-adherence is ubiquitous in medicine and in the psychiatric population. Patients with mood disorder or ADHD often have cognitive deficits. A research project conducted with 52 patients is presented. Results show that cognitive difficulties as perceived by patients reduce adherence. Areas such as inhibition, shift, working memory, planning and organization and the ability to initiate an action are particularly important. Ability to initiate tasks shows a trend to predict poorer adherence and correlates with adherence. Quick and simple tools permitting the assessment of cognition and adherence in clinical practice could help identify these problems. Targeted adherence enhancing interventions could then be offered to patients with such difficulties. Choosing interventions adapted to the individual on the basis of the specific profile of adherence influencing factors is an avenue which requires further exploration.

Keywords : Adherence, cognition, executive function, ADHD, mood disorder, depression

Table des matières

| | |
|---|------------|
| Résumé | i |
| Abstact..... | ii |
| Table des matières..... | iii |
| Liste des tableaux..... | v |
| Liste des figures | vi |
| Liste des sigles et abréviations..... | vii |
| INTRODUCTION | 1 |
| L'adhésion au traitement pharmacologique | 2 |
| Définitions..... | 2 |
| Ampleur et conséquences du phénomène..... | 5 |
| Comment quantifier l'adhésion?..... | 6 |
| Facteurs influençant l'adhésion..... | 8 |
| L'adhésion et les difficultés cognitives..... | 16 |
| Troubles de l'humeur et TDAH | 28 |
| L'adhésion chez les patients souffrant de troubles de l'humeur ou d'un TDAH | 30 |
| Les troubles cognitifs dans le TDAH et les troubles de l'humeur | 33 |
| Rationnelle et objectifs du travail de recherche | 35 |
| ARTICLE DE RECHERCHE | 38 |
| DISCUSSION | 64 |
| Difficultés cognitives perçues et adhésion | 66 |
| Les sous-domaines cognitifs atteints | 69 |
| La cognition et les autres facteurs influençant l'adhésion | 72 |
| Avantages et limites des outils de mesure | 76 |
| Solutions pour préciser l'impact de la cognition sur l'adhésion | 78 |
| Implication clinique et orientations futures | 79 |
| Limites | 82 |

| | |
|--|------------|
| CONCLUSION GÉNÉRALE | 84 |
| BIBLIOGRAPHIE | ix |
| Annexe I : L'échelle d'autoévaluation cognitive | xxi |

Liste des tableaux

Tableau I

Facteurs pouvant influencer l'adhésion au traitement

Page 15

Tableau II

Synthèse des études portant sur l'adhésion et la cognition

Page 22

Table I

Descriptive statistics for optimal and sub-optimal adherence group

Page 44

Table II

Mean scores comparisons of clinical assessments between adherence groups

Page 49

Table III

Comparison of cognitive functioning mean scores between optimal and suboptimal adherence groups.

Page 51

Liste des figures

Figure 1

BRIEF-A Initiate correlation with adherence as measured by the MARS

Page 53

Figure 2

Impact des difficultés cognitives sur l'adhésion à la médication en fonction des autres facteurs présents

Page 75

Liste des sigles et abréviations

%; Pourcent

4-PAS: 4-Point ordinal Alliance Self-report

ADAS-Cog : Alzheimer disease assessment scale-cognitive

ADHD: Attention deficit hyperactivity Disorder

AR: Autorapporté

ASRS: Adult ADHD Self-Report Scale

BDI: Beck Depression Inventory

BEST: Bedside Executive Screening Test

BMQ: Beliefs about Medication Questionnaire

BNP: Batterie de tests neuropsychologiques

BRI: Behavioral Regulation Index

BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version:Self Report

CAARS: Conners' Adult ADHD Rating Scale

CAES: Cognitive Auto-Evaluation Scale

CCSE : Cognitive Capacity Screening Examination

CFQ: Cognitive Failure Questionnaire

CSI: Cognitive Symptoms Inventory

DDS: Dementia Deficit Scale

DRS : Dementia Rating Scale

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text
Revision

EDEC: Échelle d'autoévaluation cognitive

ESCC1.2 : Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes

FCG: Fonctions cognitives globales

GEC: Global Executive Composite

GHQ: Global Health Questionnaire

HMS: Hopkins Medication Schedule

MAB : Maladie affective bipolaire

MARS : Medication adherence report scale
MAS : Medication Adherence Scale
MDD: Major Depressive Disorder
MEMS : Medication Event Monitoring System
MI: Metacognitive Index
MIA: Mémoire In Adulthood Questionnaire
MIST : Mémoire for intention screening test
MMAA : Medication Management Ability Assessment
MMES : Medication Management Efficacy Scale
MMSE: Mini Mental State Exam
MMT: Medication management test
NCS-R : National Comorbidity Survey Replication
OAG : Optimal adherence group
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
QI : Quotien intellectuel
RBMT : Rivermead Behavioural Memory Test
Rx: comprimés
SOAG : Sub-optimal adherence groupe
SES: Service Engagement Scale
TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
TDM : Trouble dépressif majeur
TMT A & B : Trail Making Test A &B
UDI: Utilisateur de drogue intra-veineuse
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Depuis plus d'un siècle, la médecine a progressé de façon considérable tant du point de vue des connaissances que des traitements offerts aux patients. Plusieurs problématiques aiguës telles que les infections ont vu leurs pronostics grandement améliorés par l'antibiothérapie. Graduellement, la notion de dépistage et de prévention a vu le jour. Par exemple, en comprenant mieux la physiopathologie des maladies cardio-vasculaires, des stratégies de traitements contre l'hypertension et l'hypercholestérolémie ont entre autres été mises en place. Cela a mené à l'explosion de la pharmacopée. La psychiatrie ne fait pas exception à la règle. Le premier antipsychotique, la chlorpromazine, fait son apparition dans les années 50 (Sadock and Sadock 2003). En 1957, Roland Kühn, qui recherche un nouvel antipsychotique remarque l'effet antidépresseur de l'imipramine. À la même époque, Nathan Kline décrit l'effet antidépresseur de l'iproniazide qu'il utilisait dans le traitement des tuberculeux (Lêo, Galinowski et al. 2004). Depuis, un grand nombre d'antipsychotiques, antidépresseurs et autres psychotropes ont envahi le marché grossissant les rangs de l'arsenal thérapeutique en psychiatrie. Une des limites importantes de toute médication, au-delà de son efficacité et de son profil d'effets indésirables potentiels, est évidente; la meilleure pilule ne peut être efficace si elle demeure dans sa bouteille! Il y a plusieurs siècles, Hippocrate avait déjà noté que certains patients prétendaient à tort avoir pris de façon adéquate leur traitement. Le phénomène est donc loin d'être nouveau, mais l'apparition de nombreux traitements pharmacologiques efficaces a forcé la communauté scientifique à y porter davantage attention (Vermeire, Hearnshaw et al. 2001).

Ce mémoire présentera plus en détail le concept d'adhésion à la médication, l'ampleur du phénomène de la non-adhésion ou de l'adhésion sous-optimale et ses conséquences possibles. Les différents facteurs pouvant influencer l'adhésion seront présentés en portant une attention particulière à l'impact possible des difficultés cognitives. Une révision de la recension des écrits au sujet de l'impact de la cognition sur l'adhésion au traitement pharmacologique sera brièvement présentée et résumée sous forme de tableau. Cela permettra de mettre en évidence la rationalité du travail de recherche effectué pour le présent mémoire. L'exposition de données importantes concernant les troubles affectifs et le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) permettra de mieux connaître la population ciblée par notre étude. Les résultats de la recherche seront présentés sous forme d'article intitulé : « Perceived cognitive functioning and psychopharmacological adherence in patients with affective disorder or attention deficit hyperactivity disorder ». Une discussion plus exhaustive des implications futures et des avancements possible dans ce domaine de recherche suivra. Mais tout d'abord, le concept d'adhésion au traitement pharmacologique mérite une attention particulière.

L'ADHÉSION AU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Définitions :

Plusieurs termes ont été utilisés dans la recension scientifique pour tenter de décrire l'interface entre la prise de la médication par le patient tel que prescrit par son médecin et la relation thérapeutique l'entourant. Le terme *compliance* qui provient de la tradition anglo-saxonne s'utilise parfois tel quel en français, mais se traduit plus souvent par « observance ».

Il réfère au comportement de suivre et de respecter le traitement tel que prescrit (Lamouroux, Magnan et al. 2005). Toutefois, le terme *compliance* a tendance à suggérer que le patient suit la prescription du médecin de façon passive et se soumet à celle-ci. Il implique une attitude paternaliste du prescripteur envers le patient (Aronson 2007). Le terme adhésion (*adherence* en anglais) thérapeutique renvoie davantage à un choix réfléchi du patient et au désir de celui-ci de prendre lui-même en charge sa maladie. Il diminue l'attribution d'un pouvoir supérieur au médecin dans la relation médecin-patient (Vermeire, Hearnshaw et al. 2001). Certains auteurs décriront la *compliance* ou l'observance comme un volet comportemental et l'adhésion comme l'attitude vis-à-vis du traitement, en référence aux facteurs pouvant intervenir sur le comportement d'observance (Lamouroux, Magnan et al. 2005). Tous les auteurs ne s'entendent pas nécessairement sur ces définitions ce qui peut parfois mener à une certaine confusion dans la recension scientifique.

Le terme concordance a été introduit pour réduire encore davantage l'implication d'une dynamique d'autorité du médecin et de soumission du patient. Il ne réfère pas directement au comportement de la prise de médication, mais plus à la nature de la relation médecin-patient et à la négociation entre deux personnes à pieds d'égalité lors de la prise de décision du choix d'un traitement. La concordance peut-être vue comme l'équivalent d'une approche centrée sur le patient (Bell, Airaksinen et al. 2007). Ce terme a aussi été défini comme le degré d'accord entre les conseils du clinicien et les comportements du patient en lien avec sa santé (Mitchell and Selmes 2007). Les définitions et les avis sur ce concept diffèrent et certains auteurs vont même jusqu'à remettre en cause le bien-fondé de cette notion (Aronson 2007).

Le concept d'adhésion thérapeutique, traduction de « *adherence* » en anglais, a largement remplacé celui de *compliance*. Une des raisons de ce changement est que l'adhésion n'a pas la connotation d'acceptation passive de la part du patient et d'attitude paternaliste et autoritaire qui accompagne souvent le terme *compliance* (Osterberg and Blaschke 2005, Aronson 2007). L'adhésion est plus neutre et ne porte pas de jugement que ce soit sur le patient, le prescripteur ou le traitement en soi (Haynes, Ackloo et al. 2008). Ce terme est de plus en plus utilisé dans les écrits scientifiques (Vermeire, Hearnshaw et al. 2001). Certains auteurs utilisent toutefois les deux termes comme synonymes (Cramer, Roy et al. 2008).

L'adhésion à un traitement pharmacologique peut se définir par le respect de la posologie et de la fréquence des prises médicamenteuses telles que prescrites par le médecin pour la durée recommandée (Osterberg and Blaschke 2005). Certains auteurs ont ajouté la notion de persistance, terme qui réfère à la durée entre l'initiation du traitement et son arrêt, ou la persistance à continuer la médication pour la durée recommandée par le médecin. Des évidences croissantes suggèrent que la persistance et le pourcentage de médication pris chaque jour sont deux construits différents (Cramer, Roy et al. 2008, Raebel, Schmittiel et al. 2013). L'adhésion au traitement devrait donc être évaluée sur la base de ces deux constituantes, à savoir l'adhésion du malade à prendre sa médication journalière selon la posologie et la fréquence prescrite et sa persistance à continuer la médication pour la durée recommandée (Cooper, Moisan et al. 2007). Finalement, une distinction entre la non-adhésion intentionnelle et non intentionnelle peut également être faite. Comme son nom l'indique, la non-adhésion intentionnelle réfère au choix de patient de décider volontairement de ne pas prendre sa médication. La non-adhésion non intentionnelle réfère plutôt à une adhésion sous-optimale du

patient sans qu'il n'en ait fait le choix volontaire, par exemple parce qu'il l'oublie (Lehane and McCarthy 2007, Mitchell and Selmes 2007).

Ampleur et conséquences du phénomène

La pauvre adhésion au traitement est une problématique touchant tous les domaines de la médecine. Elle est habituellement meilleure lorsqu'il s'agit de pathologies aiguës et moins élevée lorsqu'il s'agit de maladies chroniques pour lesquelles le patient doit prendre une médication sur une longue période de temps. Les taux d'adhésion peuvent alors être aussi bas que 43% (Osterberg and Blaschke 2005). La non-adhésion au traitement peut entraîner de nombreuses conséquences négatives sur le plan de la santé individuelle, assombrir les pronostics, de même que devenir un fardeau économique pour la société (Colom, Vieta et al. 2005, Papaioannou, Kennedy et al. 2007, Bates, Connaughton et al. 2009, Lakatos 2009, Sorensen, Baker et al. 2009, Chiatti, Bustacchini et al. 2012). Une méta-analyse de 21 études, évaluant les taux de mortalité et d'adhésion pharmacologique dans diverses pathologies, révèle qu'une bonne adhésion, que ce soit à un placebo ou à une médication bénéfique, est associée à une mortalité plus basse (Simpson, Eurich et al. 2006). Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur le sujet paru en 2003, la problématique de l'adhésion au traitement touche le monde entier (Sabate 2003). Aux États-Unis uniquement, le coût économique du phénomène de non-adhésion s'élève à 100 milliards de dollars annuellement (Vermeire, Hearnshaw et al. 2001).

Les patients souffrant de troubles psychiatriques éprouveraient typiquement plus de difficulté à prendre leur médication (Osterberg and Blaschke 2005), mais certains auteurs affirment le contraire (Julius, Novitsky et al. 2009). Environ la moitié des patients à qui un antidépresseur a été prescrit ne le prendront plus trois mois après le début de la thérapie et les taux d'adhésion chez les patients bipolaires peuvent être aussi bas que 35%. Des taux d'adhésion peu élevés ont aussi été trouvés chez les patients psychotiques (Osterberg and Blaschke 2005). La non-adhésion des patients souffrant de troubles de santé mentale est associée à une symptomatologie plus importante : elle augmente le risque de rechute, de réhospitalisation et de suicide, elle assombrit le pronostic en plus de diminuer la qualité de vie. Elle augmente aussi l'utilisation des services et les coûts (Colom, Vieta et al. 2005, Mitchell 2006, Llorca 2008, Masand, Roca et al. 2009, Stip, Abdel-Baki et al. 2011).

Comment quantifier l'adhésion ?

L'adhésion au traitement a été évaluée dans diverses pathologies médicales et psychiatriques, aiguës ou chroniques, et l'influence d'un suivi en première ligne a été comparée à celle d'un suivi en cliniques spécialisées. Il s'agit d'un concept qui demeure parfois difficile à quantifier. Plusieurs études ont montré des résultats contradictoires, mais certains critères d'adhésion ont tout de même été définis. Pour plusieurs auteurs, une bonne adhésion devrait être supérieure à 80% tel qu'estimée par les outils actuellement disponibles (Osterberg and Blaschke 2005). En présence de conditions médicales potentiellement mortelles, comme le VIH ou certaines infections microbiennes, le seuil d'une bonne adhésion au traitement médicamenteux est généralement de 95% (Osterberg and Blaschke 2005). Un

bref survol de certaines des méthodes pouvant être utilisées afin d'évaluer et quantifier l'adhésion suivra.

L'adhésion d'un patient à la prise d'un médicament peut être évaluée de façon directe ou indirecte. L'évaluation directe peut se faire soit par une observation objective de la prise du médicament par le sujet soit par un dosage subséquent de la concentration sanguine ou urinaire de la molécule active, de ses métabolites ou de marqueurs accessoires. Ces méthodes directes sont coûteuses et difficiles à appliquer pour le médecin praticien (Osterberg and Blaschke 2005, Williams, Amico et al. 2013). De plus, la formule de consentement du patient, nécessitant explicitement que ce dernier doive être avisé que son adhésion au traitement sera mesurée, entraîne un biais comportemental favorisant directement cette variable (Horne and Weinman 1999). L'évaluation indirecte peut se faire par le décompte pilulaire hebdomadaire, mais cette mesure objective et quantifiable, peut être aisément faussée par le patient et occasionner une surestimation de son adhésion (Pullar, Kumar et al. 1989). L'évaluation indirecte de l'adhésion pourrait être estimée par les normes habituelles de réponse clinique ou d'effets secondaires, mais cette estimation est sujette à plusieurs autres facteurs confondants tels que la variabilité pharmacocinétique individuelle (absorption, distribution, catabolisme), la susceptibilité variable des sujets à une même médication et les facteurs de résistance encore incompris. La vérification systématique du renouvellement des prescriptions dans un système fermé de pharmacie permet une estimation indirecte objective de l'adhésion globale, en particulier dans sa composante de persistance au traitement (Osterberg and Blaschke 2005, Williams, Amico et al. 2013). L'utilisation d'un contenant médicamenteux électronique enregistrant en temps réel son ouverture permet d'estimer indirectement le degré d'adhésion du sujet en supposant que ce dernier consomme sa médication. Plusieurs chercheurs

considèrent que le pilulier électronique représente la meilleure mesure de référence, mais cette méthode est très dispendieuse (Farmer 1999, Williams, Amico et al. 2013). Enfin, le questionnaire autorapporté représente une technique d'évaluation indirecte de l'adhésion plus simple, peu coûteuse et considérée fiable, lorsque comparée aux mesures objectives précédemment décrites (Walsh, Mandalia et al. 2002). Cette approche est toutefois sujette à un biais de rappel lorsque la durée à estimer est grande (Williams, Amico et al. 2013). Aucune approche disponible n'est sans faille et l'utilisation d'une combinaison de méthodes objectives à une ou plusieurs méthodes autorapportées est suggérée (Sabate 2003).

Facteurs influençant l'adhésion

Afin de mieux comprendre les raisons pour lesquels plusieurs patients n'ont pas une bonne adhésion, de nombreuses études se sont penchées sur les facteurs pouvant influencer l'adhésion au traitement. Ceux-ci sont très nombreux et sont interreliés de façon complexe les uns avec les autres. À titre d'exemple, une récente recension des revues systématiques déjà effectuées sur le sujet a identifié pas moins de 711 facteurs individuels pouvant influencer l'adhésion au traitement (Kardas, Lewek et al. 2013). Il existe plusieurs façons de regrouper ces très nombreux facteurs. Par exemple, l'OMS (Sabate 2003) propose de les diviser en 5 groupes: les facteurs économiques et sociaux, les facteurs liés au système de santé et à l'équipe traitante, ceux se rapportant à la condition dont souffre le patient, d'autres qui sont relatifs au traitement et enfin ceux liés au patient lui-même. Cette classification, basée sur une approche populationnelle, permet notamment de comparer plus facilement les populations de différents pays.

D'autres façons de répartir ces facteurs ont été proposées. Dans leur article paru dans le *New England Journal of Medicine*, Osterberg et Blaschke proposent une vision d'ensemble mettant l'emphase sur le patient, le prescripteur et le système de santé de même que sur les interactions liant ces trois protagonistes (Osterberg and Blaschke 2005). En psychiatrie, certains auteurs les ont divisés en facteurs psychologiques, en facteurs cliniques et démographiques et en facteurs liés au traitement (Colom, Vieta et al. 2005) alors que d'autres parlent tout simplement de facteurs liés au clinicien et de facteurs liés au patient (Mitchell and Selmes 2007). Finalement, une autre classification semble plus facilement transposable au raisonnement clinique étant simple et complète et sera utilisée dans ce travail. Il s'agit d'une division en 4 groupes (Oehl, Hummer et al. 2000, Fleischhacker, Oehl et al. 2003) :

1. Les facteurs liés au patient
2. Les facteurs liés à son environnement
3. Les facteurs liés au clinicien
4. Les facteurs liés au traitement

Le tableau I, qui se retrouve à la fin de cette section, donne un aperçu des principaux facteurs pouvant avoir un impact sur l'adhésion au traitement répartis selon cette dernière division (Oehl, Hummer et al. 2000, Lacro, Dunn et al. 2002, Fleischhacker, Oehl et al. 2003, Sabate 2003, Osterberg and Blaschke 2005, Mitchell and Selmes 2007, Kardas, Lewek et al. 2013). Cette classification servira à présenter brièvement certains de ces facteurs touchant le plus étroitement la population psychiatrique.

Facteurs liés au patient :

Plusieurs facteurs liés au patient lui-même peuvent influencer son adhésion au traitement. Parmi ceux-ci, les fonctions cognitives feront l'objet d'une attention plus approfondi un peu plus loin dans ce mémoire.

Les croyances du patient à propos de sa santé et de sa médication peuvent venir directement influencer sa décision de la prendre ou non. Par exemple, le désir de tenter de gérer par soi-même sa condition sans avoir recours à une aide médicale est associé à une moins bonne adhésion (Piette, Heisler et al. 2005). Des croyances telles que ne pas avoir besoin de médication, que la médication n'aide pas ou ne permet pas de prévenir les rechutes diminuent l'adhésion au traitement (Perkins 2002, Loffler, Kilian et al. 2003, Julius, Novitsky et al. 2009). Dans une étude sur la prise d'antidépresseur durant la phase de maintien, le fait que les craintes à propos de la médication soient plus importantes que de croire en sa nécessité diminuait l'adhésion. La proportion inverse de croyances avait l'effet contraire, soit d'être associé à une meilleure adhésion (Aikens, Nease et al. 2005). Certaines études ont fait valoir que la crainte des effets secondaires de la médication pourrait avoir un impact plus important que les effets secondaires eux-mêmes (Colom, Vieta et al. 2005). Les préoccupations sur les effets secondaires et la croyance que les antidépresseurs ont une moindre importance que d'autres médicaments sont associées à la non-adhésion intentionnelle à la thérapie antidépressive. (Ayalon, Arian et al. 2005). Les croyances quant à la nécessité ou non d'un traitement sont parfois intimement reliées à la reconnaissance ou non de la maladie par le patient qui peut aussi jouer un rôle dans l'adhésion au traitement (Perkins 2002).

L'autocritique, soit la reconnaissance de sa maladie, influence la prise de médication. Le manque d'autocritique au moment de débiter une médication psychotrope chez les patients bipolaires pourrait prédire la pauvre adhésion à 1 an (Yen, Chen et al. 2005). Chez les patients atteints de schizophrénie, le manque d'autocritique au moment de débiter une médication est associé à une pauvre adhésion, mais ne prédit pas l'adhésion à un an (Yen, Chen et al. 2005). Ceci concorde avec les résultats du travail de Rittmannsberger et ses collègues qui montre une association entre une faible autocritique et une faible adhésion chez les patients schizophrènes. Toutefois, si l'autocritique s'améliore en cours de traitement, les jours d'hospitalisation diminuent pendant l'année subséquente (Rittmannsberger, Pachinger et al. 2004). Plusieurs autres études ont démontré un lien entre une faible autocritique et une faible adhésion thérapeutique chez les patients avec troubles psychotiques et affectifs (Perkins 2002, Loffler, Kilian et al. 2003, Colom, Vieta et al. 2005).

L'adhésion à la médication peut aussi être influencée par le type de pathologie et les comorbidités dont l'individu souffre. L'adhésion est plus problématique chez les patients dont la pathologie est asymptomatique et chronique (Osterberg and Blaschke 2005, Kardas, Lewek et al. 2013). C'est le cas par exemple pour l'hypertension et le diabète, mais également pour divers troubles de santé mentale où la médication doit être poursuivie après la résolution des symptômes dans le but de prévenir la réapparition des symptômes. De façon générale, l'abus et la dépendance aux drogues et à l'alcool ont été associés à une moins bonne adhésion sans égard à la pathologie étudiée (Perkins, Gu et al. 2008, Julius, Novitsky et al. 2009). Certains types de personnalité influenceraient aussi la prise de médication, notamment les traits de personnalité du Cluster B ou la présence d'un trouble de la personnalité comorbide (Colom, Vieta et al. 2000). Le Cluster B inclue les personnalités antisociale, limite, histrionique et

narcissique (Sadock and Sadock 2003). Les symptômes dépressifs en soi peuvent influencer l'adhésion. Une méta-analyse montre que les patients suivis pour des troubles non psychiatriques ont jusqu'à trois fois plus de chance d'être non-adhérent au traitement lorsqu'ils sont déprimés (DiMatteo, Lepper et al. 2000).

Plusieurs données sociodémographiques ont été étudiées en relation avec l'adhésion au traitement. Leur impact sur l'adhésion varie beaucoup selon les études et les résultats sont inconstants. Parmi les facteurs possibles évoqués chez les patients souffrant de trouble de santé mentale, on note un âge plus jeune, le sexe masculin, ne pas être marié et avoir un niveau d'éducation moins élevé (Julius, Novitsky et al. 2009).

Facteurs liés à l'environnement :

L'entourage du patient, que ce soit sa famille, ses proches ou même la société dans laquelle il vit, peut l'influencer tant de façon positive que négative. Lorsque les proches d'une personne adoptent une attitude négative face au traitement qu'elle reçoit, son adhésion au traitement en souffrira. Au contraire, un entourage favorable au traitement aurait un impact positif sur l'adhésion (Loffler, Kilian et al. 2003). Des proches offrant un support, voire même la possibilité d'une supervision de la médication, accroîtront l'adhésion (Oehl, Hummer et al. 2000). Dans le même ordre d'idée, des conflits familiaux auront un impact négatif sur la prise de médication (Colom, Vieta et al. 2005). L'influence et l'attitude de l'entourage et de la société peuvent aller jusqu'à la stigmatisation. Ce phénomène touche particulièrement les personnes souffrant d'un trouble de santé mentale. Elle peut devenir un facteur important dans la décision intentionnelle d'arrêter la médication (Ayalon, Arian et al. 2005, Kardas, Lewek et al. 2013). Son impact serait plus particulièrement important au moment d'amorcer le traitement d'un trouble psychiatrique (Sirey, Bruce et al. 2001). L'environnement physique

de l'individu tel que son logement, la disponibilité du transport et l'accessibilité des soins de santé peuvent aussi influencer l'adhésion thérapeutique (Kardas, Lewek et al. 2013).

Facteurs liés au clinicien :

La relation médecin-patient et la façon dont le clinicien communique avec son patient peuvent être d'importants déterminants de l'adhésion au traitement. La confiance envers leur médecin influencera le comportement des patients face aux recommandations médicales. Lorsqu'elle est faible, ils auront moins tendance à adhérer à leur traitement (Piette, Heisler et al. 2005). Une pauvre alliance thérapeutique augmentera le risque de pauvre adhésion (Lacro, Dunn et al. 2002). Un des outils de prédilection du clinicien pour bâtir une bonne alliance thérapeutique réside dans sa communication avec ses patients. L'importance de cet aspect est de plus en plus reconnue et peut avoir un impact tant bénéfique que négatif sur l'adhésion selon sa qualité (Stevenson, Cox et al. 2004). Par exemple, le fait d'avoir discuté avec son médecin des effets secondaires potentiels des antidépresseurs diminue les chances du patient de cesser sa médication suite à un effet secondaire désagréable et augmente plutôt les chances de modifier son traitement antidépresseur (Bull, Hu et al. 2002). Plus le patient aura d'informations sur sa maladie et les options thérapeutiques disponibles, plus il a de chance d'adhérer au plan de traitement élaboré avec son médecin. Lorsque la compréhension de la raison pour laquelle la médication est prescrite est bonne, les chances que le patient aille la chercher augmentent (Mitchell and Selmes 2007). Une bonne planification du suivi à la fin d'une hospitalisation est également un facteur qui facilitera la bonne adhésion (Julius, Novitsky et al. 2009).

Facteurs liés aux traitements :

Le traitement en soi peut influencer l'adhésion du patient. Les effets secondaires qu'une médication engendre peuvent jouer un rôle de premier ordre dans la décision du patient de continuer ou de cesser sa médication. Ils ont été associés à une plus pauvre adhésion dans plusieurs études (Ammassari, Trotta et al. 2002, Kardas, Lewek et al. 2013). Chez les patients psychotiques, le gain de poids en lien avec la médication antipsychotique est associé avec la diminution de l'adhésion (Fakhoury, Wright et al. 2001, Mitchell and Selmes 2007). La dysfonction sexuelle qui est souvent associée à plusieurs des psychotropes peut mener à l'arrêt de la médication. Dans une étude, plus de 40% des hommes et 15% des femmes prenant une médication pour un trouble de santé mentale rapportaient avoir arrêté au moins une fois leur traitement en raison de cet effet secondaire (Rosenberg, Bleiberg et al. 2003). Par contre, à l'opposé de la croyance de plusieurs prescripteurs, le fait d'instruire et de renseigner le patient à propos des effets néfastes de la médication ne diminue pas leur adhésion (Oehl, Hummer et al. 2000). Comme mentionnée précédemment, l'ouverture du médecin à discuter de la médication et des effets secondaires avec son patient diminuerait l'arrêt de la médication en favorisant plutôt un changement de médicament (Bull, Hu et al. 2002). La complexité du régime médicamenteux telle qu'une posologie plusieurs fois par jour ou la prise de plusieurs médicaments différentes peut nuire à l'adhésion (Ammassari, Trotta et al. 2002). Une telle polypharmaco-thérapie est fréquente chez les populations psychiatriques (Colom, Vieta et al. 2005). La durée du traitement, son efficacité et les coûts financiers qui y sont rattachés peuvent aussi influencer l'adhésion thérapeutique (Kardas, Lewek et al. 2013).

Tableau I : Facteurs pouvant influencer l'adhésion au traitement

| Groupe de facteurs pouvant influencer l'adhésion liés au : | Exemple de facteurs influençant l'adhésion |
|--|---|
| <p style="text-align: center;">Patient</p> | <p>Fonctions cognitives Croyances au sujet de la santé/médication Comorbidités/Utilisation de drogue/alcool Autocritique Profil psychologique Connaissances Statut socio-économique Âge Niveau d'éducation Présence/absence de symptôme Maladie chronique Sévérité de la maladie Condition psychiatrique</p> |
| <p style="text-align: center;">Environnement</p> | <p>Support familial Croyances de l'entourage sur la santé Support social Stigmatisation Logement</p> |
| <p style="text-align: center;">Clinicien</p> | <p>Relation médecin-patient et communication Enseignement à propos de la médication Organisation du suivi Obstacles du système/accessibilité</p> |
| <p style="text-align: center;">Traitement</p> | <p>Effets secondaires Complexité du régime médicamenteux Efficacité du traitement Durée du traitement Coûts de la médication</p> |

L'ADHÉSION ET LES DIFFICULTÉS COGNITIVES

La cognition est un domaine qui mérite une attention particulière. Les déficits cognitifs semblent pouvoir expliquer une partie des difficultés d'adhésion présentes chez plusieurs patients. Par exemple, la capacité de se souvenir de prendre des doses prescrites, d'apprendre la posologie et la façon dont la médication doit être prise de même que les compétences organisationnelles nécessaires pour le faire semblent intuitivement essentielles pour être en mesure de suivre une prescription (Mitchell et Selmes 2007). De plus, environ 30 % des patients disent oublier de prendre leur médication (Osterberg and Blaschke 2005). La cognition et ses possibles impacts sur l'adhésion ont été étudiés dans plusieurs domaines de la médecine.

À notre connaissance, trois recensions des écrits ont abordé ce sujet. Elles portent sur des populations spécifiques soit sur les patients souffrant de VIH (Selnes 2002, Lovejoy and Suhr 2009) et chez les personnes âgées (Ownby 2006). Toutes trois mettent en évidence une association entre des difficultés cognitives et une moins bonne adhésion. Une recension complète du sujet a été effectuée. Toutefois, par souci de concision, ce mémoire n'en rapportera que les grandes lignes et portera une attention plus particulière à la recension touchant la population psychiatrique. À la suite de cette section, le lecteur pourra trouver un tableau résumant les résultats des 58 études recensées (Tableau II).

La recherche sur le VIH a été particulièrement prolifique sur le sujet. Ce n'est pas surprenant, considérant que les médicaments antirétroviraux nécessitent un taux d'adhésion élevé pour être efficace. Le simple oubli de quelques doses peut avoir un impact important

(Hinkin, Hardy et al. 2004). Vingt-deux études ont tenté de préciser la relation entre les troubles cognitifs et l'adhésion (Albert, Weber et al. 1999, Avants, Margolin et al. 2001, Hinkin, Castellon et al. 2002, Wagner 2002, Albert, Flater et al. 2003, Ammassari, Antinori et al. 2004, Hinkin, Hardy et al. 2004, Waldrop-Valverde, Ownby et al. 2006, Barclay, Hinkin et al. 2007, Solomon and Halkitis 2008, Woods, Moran et al. 2008, Contardo, Black et al. 2009, Ettenhofer, Hinkin et al. 2009, Woods, Dawson et al. 2009, Ettenhofer, Foley et al. 2010, Waldrop-Valverde, Jones et al. 2010, Zogg, Woods et al. 2010, Becker, Thames et al. 2011, Meade, Conn et al. 2011, Moore, Blackstone et al. 2012, Thames, Moizel et al. 2012). Dans les champs médicaux, cette relation a aussi été étudiée chez les patients âgés (Isaac and Tamblyn 1993, Gray, Mahoney et al. 2001, Okuno, Yanagi et al. 2001, Cotrell, Wild et al. 2006, Insel, Morrow et al. 2006, Mackin and Arean 2007, Stoehr, Lu et al. 2008, Hayes, Larimer et al. 2009, Thiruchselvam, Naglie et al. 2012, Park, Kim et al. 2013), dans l'hypertension (Morrell, Park et al. 1997, Salas, Veld et al. 2001, Stilley, Bender et al. 2010, Jacobs, De Castro et al. 2011, Park, Kim et al. 2013), chez les patients souffrant d'un accident cérébro-vasculaire (O'Carroll, Whittaker et al. 2011), du cancer du sein (Stilley, Bender et al. 2010), d'hypercholestérolémie (Stilley, Bender et al. 2010), d'arthrite (Park, Hertzog et al. 1999), de diabète (Rosen, Beauvais et al. 2003, de Wet, Levitt et al. 2007), de sclérose en plaques (Bruce, Hancock et al. 2010), du lupus systémique érythémateux (Daleboudt, Broadbent et al. 2011), de la maladie de Parkinson (Manning, Clarke et al. 2012) de même que dans la population des cliniques générales (Tarantino, Cappellari et al. 2010) et chez les patients sous anticoagulothérapie (Platt, Localio et al. 2008). La vaste majorité des études ont démontré une association entre des difficultés cognitives et une pauvre adhésion. Le fonctionnement cognitif global, mais aussi certains domaines spécifiques dont

principalement : les fonctions exécutives, la résolution de problème, l'attention, les capacités d'apprentissage et la mémoire sont le plus souvent associés à une moins bonne adhésion (Ownby 2006, Lovejoy and Suhr 2009). Dans les études recensées, les fonctions exécutives étaient le domaine le plus souvent associé à une pauvre adhésion. Les méthodes d'évaluation variaient considérablement rendant parfois difficile de comparer les résultats. Le Tableau II, présenté à la fin de cette section, collige chacune des études ci-haut mentionnées et leurs résultats de même que les études portant sur la population psychiatrique.

Les troubles cognitifs et leur impact sur l'adhésion des patients psychiatriques ont principalement été étudiés chez les patients souffrant de troubles psychotiques, mais beaucoup moins chez ceux souffrant d'autres pathologies. Les résultats en sont également plus divergents que dans la recension scientifique des autres champs médicaux. Maidment et ses collègues ont conduit des entrevues chez les patients souffrant de dépression afin d'évaluer l'adhésion médicamenteuse telle qu'ils la rapportaient. Ils utilisèrent le Mini Mental State Exam (MMSE) comme mesure de la cognition. Leurs analyses démontrèrent une relation entre une meilleure cognition et une moins bonne adhésion (Maidment, Livingston et al. 2002). Une des explications offertes par les auteurs de cette étude est qu'ils ont également noté que les sujets ayant plus de difficultés cognitives vivaient avec des membres de leur famille qui supervisaient la prise de médication. Martinez-Aran et ses collègues ont quant à eux étudié les patients souffrant de trouble bipolaire. Ils eurent recours à une batterie de tests neuropsychologiques pour quantifier la cognition des patients. L'adhésion a été évaluée au moyen d'entrevues auprès du patient et de ses proches ainsi que du dosage sanguin de leur médication. Les patients furent divisés en deux groupes selon leur niveau d'adhésion. Le groupe avec une faible adhésion présentait également des atteintes des fonctions exécutives et

de la mémoire plus importantes (Martinez-Aran, Scott et al. 2009). Jonsdottir et ses collègues, utilisant des méthodes similaires d'évaluation, n'ont pu faire ressortir une telle association chez des patients bipolaires (Jonsdottir, Opjordsmoen et al. 2013). Ces deux études diffèrent toutefois en raison de leurs critères d'exclusion. L'équipe de Jonsdottir excluait uniquement les sujets ayant un diagnostic de traumatisme crânien ou un QI inférieur à 70 tandis que le groupe de Martinez-Aran n'incluait pas les sujets présentant une dépendance à une substance dans la dernière année ou n'étant pas euthymiques au cours des six derniers mois. La symptomatologie et surtout l'abus de substance peuvent avoir un impact important sur la non-adhésion qui pourrait avoir préséance sur la présence de déficits cognitifs.

L'impact des déficits cognitifs sur l'adhésion a été davantage étudié chez les patients souffrant de schizophrénie ou de troubles psychotiques. Il s'agit d'une maladie psychiatrique pour laquelle l'adhésion au traitement est souvent problématique (Donohoe, Owens et al. 2001) et pour laquelle l'utilisation de la médication reste la composante principale du traitement (Fenton, Blyler et al. 1997). Les résultats des études sont variables. Des neuf études rapportées, quatre notent une association positive entre des difficultés cognitives et une adhésion plus faible. Les outils d'évaluation, utilisés pour mesurer tant l'adhésion que la cognition, sont encore une fois variables, contribuant ainsi aux difficultés d'interprétations.

Patterson et ses collègues ont été les premiers à trouver une association entre la cognition et l'adhésion chez les patients souffrant de schizophrénie. Ils ont développé un test de simulation de l'observance au traitement, le « Medication Management Ability Assessment » (MMAA). Cet outil a été spécialement conçu pour les patients souffrant de schizophrénie. Il a d'abord été testé dans une étude de 104 patients hospitalisés souffrant de schizophrénie d'âge moyen et plus âgés (plus de 45 ans). Les patients rapportaient eux-

mêmes leur adhésion et l'équipe vérifiait leurs prescriptions. La cognition mesurée par le MMSE s'est révélée être le meilleur prédicteur du résultat au MMAA (Patterson, Lacro et al. 2002). D'autres parts, Perkins et ses collègues ont constaté des résultats opposés chez des patients présentant un premier épisode psychotique. Ils ont effectué un essai clinique à double insu dans lequel les patients furent assignés au hasard à l'un de trois traitements antipsychotiques. L'adhésion était évaluée d'après les notes du clinicien. De meilleures fonctions cognitives étaient associées à une adhésion plus faible. Une mauvaise réponse au traitement, avoir des symptômes de dépression et la toxicomanie prédisaient également une mauvaise adhésion (Perkins, Gu et al. 2008). Une autre étude rapporte une association entre des résultats plus élevés à une batterie de tests neurocognitifs et une plus faible adhésion évaluée par l'auto-évaluation et le niveau sanguin des médicaments. De meilleures capacités d'apprentissage verbal, de meilleures fonctions exécutives et une meilleure mémoire allaient de pair avec une moins bonne adhésion (Jonsdottir, Opjordsmoen et al. 2013).

Robinson et ses collègues ont aussi étudié les patients vivant un premier épisode psychotique. Dans leur étude, de moins bonnes fonctions exécutives s'associaient à une pauvre adhésion thérapeutique. La cognition était évaluée par une batterie de tests neuropsychologiques standardisés alors que l'adhésion était déterminée suite à trois processus d'entrevues différents soit auprès du patient, de ses proches et de son médecin (Robinson, Woerner et al. 2002).

Comme Paterson et ses collègues, le groupe de Jeste utilisa le MMAA. Un score de MMAA suggérant une mauvaise observance était associé à des atteintes cognitives plus importantes, lorsque mesurées par la « Dementia Rating Scale ». Ceci était particulièrement le cas pour les sous-échelles de la mémoire et de la conceptualisation (Jeste, Patterson et al.

2003). Donohoe et son équipe ont mesuré la cognition avec le MMSE et la mémoire avec le « Recognition Memory Test » chez 32 patients admis à l'hôpital. Moins du quart d'entre eux avaient un taux d'adhésion dépassant 75%. La mémoire était le meilleur facteur prédictif de l'adhésion partielle définie comme la prise de 26 à 74 % de la médication prescrite alors qu'aucune association n'était notée pour le MMSE (Donohoe, Owens et al. 2001).

Trois travaux de recherche n'ont trouvé aucune relation entre l'adhésion et la cognition chez les patients psychotiques. Deux d'entre eux concernent les patients souffrant d'un premier épisode psychotique et utilisaient des tests neuropsychologiques pour évaluer la cognition (Lepage, Bodnar et al. 2010, Johansen, Hestad et al. 2011). Johansen et ses collègues ont mesuré l'adhésion en demandant au clinicien de compléter le « Service Engagement Scale » (SES) qui se subdivise en 4 parties : « la disponibilité », « la collaboration », « la recherche d'aide » et « l'adhésion au traitement ». La conceptualisation et la fluidité verbale étaient significativement associées au score total de la SES, mais il n'y avait pas de corrélation avec la sous-échelle d'adhésion au traitement. Lepage et son équipe ont évalué l'adhésion autorapportée et mesurée par le clinicien. Les sujets furent divisés en trois groupes déterminés par le niveau d'adhésion. Aucun lien entre la cognition et l'adhésion n'a été trouvé. Enfin, Smith et ses collègues ont recruté 46 patients souffrant de schizophrénie, tout juste sortis d'une unité d'hospitalisation, et mesuré leurs fonctions cognitives avec des tests neuropsychologiques. Une pauvre autocritique prédisait une mauvaise adhésion, mais aucune association n'a été trouvée avec la cognition (Smith, Hull et al. 1999). Il semble donc possible, voire probable, que dans les populations caractérisées par une mauvaise autocritique, ce facteur soit plus déterminant sur l'adhésion que la cognition puisse l'être.

Tableau II: Synthèse des études portant sur l'adhésion et la cognition

| Auteurs | Population | n | Cognition | Adhésion | Association entre déficit cognitif et adhésion | Domaine cognitif associé à l'adhésion |
|--------------------------------|---------------------|----------|------------------|-----------------|---|---|
| 1- Albert et al 1999 | VIH+ | 61 | BNP | AR + MMT | Positive | Mémoire, fonctions exécutives, habilités psychomotrices |
| 2- Avants et al 2001 | VIH+ sous méthadone | 42 | BNP | AR | Positive | Vitesse de traitement de l'information, fonctions exécutives, flexibilité cognitive (TMT) |
| 3- Hinkin et al 2002 | VIH+ | 137 | BNP | MEMS | Positive | Fonctions exécutives, mémoire, attention |
| 4- Wagner 2002 | VIH+ | 180 | BNP | MEMS + AR | Positive | Vitesse de traitement de l'information, fonctions exécutives, flexibilité cognitive (TMT) |
| 5- Albert et al 2003 | VIH+ | 100 | BNP | AR + MMT | Positive | Fonctions exécutives, habilités psychomotrices |
| 6- Ammassari et al 2004 | VIH | 135 | BNP | AR | Absence d'association | |
| 7- Hinkin et al 2004 | VIH | 148 | BNP | MEMS | Positive | Fonctions exécutives, Vitesse de traitement de l'information |
| 8- Waldrop-Valverde et al 2006 | VIH, UDI | 57 | BNP | AR | Positive | Vitesse de traitement de l'information |
| 9- Barclay et al 2007 | VIH | 145 | BNP | MEMS | Positive for (> 50 y. o. group) | Apprentissage, mémoire, fonctions exécutives |
| 10- Solomon et al 2008 | VIH | 300 | TMT A and B | EDM | Positive | Fonctions exécutives, flexibilité cognitive (TMT) |
| 11-Waldrop-Valverde et al 2008 | VIH, UDI | 57 | BNP | AR | Positive | FCG |
| 12- Woods et al 2008 | VIH | 87 | BNP + MIST | AR | Positive | Mémoire prospective, fonctions exécutives, attention, fluidité verbale |
| 13- Contardo et al 2009 | VIH | 97 | BNP + MIST | MEMS | Positive | Mémoire prospective |
| 14- Ettenhofer et al 2009 | VIH | 431 | BNP | MEMS + AR | Positive (pour + 50 ans) | Fonctions exécutives, motrices, vitesse de traitement de l'information |

| | | | | | | |
|--------------------------------|---|-----|--------------------------|---|---|---|
| 15- Woods et al 2009 | VIH | 79 | BNP + MIST | MEMS | Positive | Mémoire prospective |
| 16- Ettenhofer et al 2010 | VIH | 91 | BNP | MEMS | Positive | Fonctions exécutives, apprentissage, mémoire |
| 17-Waldrop-Valverde et al 2010 | VIH | 191 | BNP | MMT | Positive | Fonctions exécutives, planification |
| 18- Zogg et al 2010 | VIH | 139 | BNP + MIST | Tâche d'appel téléphonique | Positive | Mémoire prospective |
| 19- Becker et al 2011 | VIH | 215 | BNP | MEMS | Positive | Mémoire et apprentissage |
| 20- Meade et al 2011 | VIH | 64 | BNP | AR | Positive | FCG + mémoire verbale, vitesse de traitement de l'information, visuospatial |
| 21- Moore et al 2012 | VIH, antécédent d'utilisation de drogue | 67 | BNP | AR | Absence d'association | |
| 22- Thames et al 2012 | VIH, Utilisateur de drogue | 181 | BNP | MEMS | Absence d'association | |
| 23- Isaac et al 1993 | 65+ | 20 | BNP + MMSE | AR + compte des Rx | Inverse pour MMSE Positive pour BNP | Mémoire visuelle |
| 24- Gray et al 2001 | 65+ | 147 | MMSE | Rx | Positive | FCG |
| 25- Okuno et al 2001 | 65+ | 220 | MMSE | Rx | Positive | FCG |
| 26- Cotrell et al 2006 | Alzheimer | 47 | MMSE + DDS | Rx + AR + MMT | Absence d'association | |
| 27- Insel et al 2006 | 67+ | 95 | MMSE + 6 tests cognitifs | MEMS | Positive | Fonctions exécutives, mémoire de travail |
| 28- Mackin et al 2007 | 55+ | 212 | DRS | RV manqué+ AR + Rapporté par le clinicien | Absence d'association Positive pour les rendez-vous manqué | Mémoire |
| 29- Stoehr et al 2008 | 65+ | 358 | BNP | AR + inspection des comprimés restants | Positive | Fonctions exécutives, mémoire verbale |
| 30- Hayes et al 2009 | 65+, MMSE 23+ | 38 | ADAS-Cog ; TMT A, B | MedTrack | Positive | FCG |
| 31-Thiruchselvam et al 2012 | 65+ déficit cognitif | 339 | DRS | Rapporté par le clinicien + soignant | Positive | Conceptualisation, mémoire, initiation/persévération |

| | | | | | | |
|----------------------------|---|------|---|---|--|--|
| 32- Park et al 2013 | 65+, hypertension | 241 | MIA | AR | Positive | Metamémoire |
| 33- Donohoe et al 1999 | Schizophrénie | 32 | MMSE + Recognition memory test (RMT) | AR | Absence d'association avec MMSE Positive pour RMT | Mémoire |
| 34- Smith et al 1999 | Schizophrénie | 46 | BNP | AR | Absence d'association | |
| 35- Patterson et al 2002 | Schizophrénie | 104 | MMSE | MMAA + AR + service de la prescription | | |
| 36- Jeste et al 2003 | Schizophrénie | 110 | DRS | MMAA | Positive | Conceptualisation et mémoire |
| 37- Robinson et al 2002 | Schizophrénie premier épisode | 118 | BNP | AR + proches + Rapporté par le clinicien | Positive | Fonctions exécutives |
| 38- Perkins et al 2008 | Schizophrénie premier épisode | 400 | BNP | Rapporté par le clinicien | Association inverse | FCG |
| 39- Lepage et al 2010 | Premier épisode psychotique | 160 | BNP | AR + Rapporté par le clinicien | Absence d'association | |
| 40- Johansen et al 2011 | Schizophrénie premier épisode | 148 | BNP | Rapporté par le clinicien (SES) | Absence d'association. | |
| 41- Jonsdottir et al. 2013 | Schizophrénie et maladie bipolaire | 255 | BNP | Taux sanguins + AR | Inverse pour la schizophrénie Absence d'association le trouble bipolaire | Fonctions exécutives, apprentissage verbal, mémoire |
| 42- Morrel et al 1997 | Hypertension | 48 | BNP | Videx TimeWand (Lecteur de code barre) | Absence d'association pour les antihypertenseurs, positive pour les autres médications. | Mémoire de travail |
| 43- Salas et al 2001 | Hypertension 55+ | 1573 | MMSE | Service de la prescription | Positive | FCG |
| 44- Stilley et al 2010 | Diabète, hypertension ou hyperlipidémie | 354 | BNP | MEMS | Positive | Attention, vitesse de traitement de l'information |
| 45- Jacobs et al. 2011 | Hypertension | 56 | MMSE + tests de mémoire | Taux sanguin d'hydrochlorothiazide | Positive | FCG |
| 46- O'Carroll et al. 2011 | ACV | 180 | MMSE + RBMT | AR | Positive au temps 1, absence au temps 2 | FCG |

| | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------|-----|------------|--|---------------------|---|
| 47- Stille et al 2010 | Hyperlipidémie | 157 | BNP | MEMS | Positive | Attention, Vitesse de traitement de l'information |
| 48- Stille et al 2010 | Cancer du sein | 34 | BNP | MEMS | Positive | Attention, Vitesse de traitement de l'information |
| 49- Rosen et al 2002 | Diabète type II | 79 | BNP + MMSE | MEMS + RV manqués | Positive | Fonctions exécutives |
| 50- De Wet et al 2007 | Diabète | 98 | BEST | Hémoglobine glyquée | Positive | Fonctions exécutives |
| 51- Maidment et al 2002 | Dépression 65 ans + | 67 | MMSE | AR | Association inverse | FCG |
| 52- Martinez –Aran et al 2009 | Trouble bipolaire | 103 | BNP | AR + entrevue des proches + tests sanguins | Positive | Fonctions exécutives et mémoire |
| 53- Bruce et al 2010 | Sclérose en plaque | 55 | BNP + MIST | MEMS + AR | Positive | Mémoire d'apprentissage, mémoire prospective |
| 54- Park et al 1999 | Arthrite rhumatoïde | 121 | BNP | MEMS | Positive | FCG |
| 55- Platt et al 2008 | Anticoagulation | 111 | CCSE | MEMS | Positive | FCG |
| 56- Daleboudt et al 2011 | Lupus érythémateux | 106 | CSI | AR | Positive | FCG, Concentration, planification et reconnaissance |
| 57- Manning et al 2012 | Maladie de Parkinson | 26 | BNP | HMS | Positive | Mémoire, fonctions exécutives, vitesse de traitement de l'information |
| 58- Tarantino et al 2010 | Clinique générale | 84 | CFQ | AR | Positive | Mémoire |

Légende: Association inverse = Déficiences cognitives associées à une adhésion plus élevée

Positive = Déficiences cognitives associées à une adhésion moins élevée pour au moins une mesure de la cognition

ADAS-Cog = Alzheimer disease assessment scale-cognitive, AR= Autorapporté, BEST= Bedside Executive Screening Test, BNP=Batterie de tests neuropsychologiques, CCSE = Cognitive Capacity Screening Examination, CFQ= Cognitive Failure Questionnaire, CSI= Cognitive Symptoms Inventory, DDS= Dementia Deficit Scale, DRS = Dementia Rating Scale, FCG= Fonctions cognitives globales, HMS= Hopkins Medication Schedule, MEMS = Medication Event Monitoring System, MIA= Mémoire In Adulthood Questionnaire, MIST = Mémoire for intention screening test, MMES = Medication Management Efficacy Scale, MMAA = Medication Management Ability Assessment MMSE= Mini Mental State Exam, MMT= medication management test, , RBMT = Rivermead Behavioural Memory Test, Rx=comprimés ,SES= Service Engagement Scale, TMT A & B = Trail Making Test A &B, UDI= Utilisateur de drogue intra-veineuse

La recension scientifique concernant les populations psychiatriques révèle que l'impact des atteintes cognitives sur l'adhésion varie selon les caractéristiques des populations étudiées. Dans les études sur la schizophrénie, trois des cinq études n'ayant pas démontré d'association entre des déficits cognitifs et une pauvre adhésion impliquaient des patients qui en étaient à leur premier épisode psychotique (Perkins, Gu et al. 2008, Lepage, Bodnar et al. 2010, Johansen, Hestad et al. 2011). Chez cette population, il est probable que l'influence de plusieurs facteurs surpasse celle des déficits cognitifs. Par exemple, le manque d'autocritique est plus marqué chez les jeunes patients souffrant de schizophrénie (Smith, Hull et al. 1999). Cette population a aussi tendance considérer que leur traitement est inefficace (Barclay, Hinkin et al. 2007) ce qui peut les mener à arrêter intentionnellement leur médication. Une des explications possibles de cette variabilité repose donc sur la distinction entre l'adhésion intentionnelle et non intentionnelle (Lehane and McCarthy 2007). Certains facteurs tels que l'absence d'autocritique, la croyance que la médication n'est pas nécessaire ou peut être nuisible, le manque de confiance envers son médecin, une désapprobation de la part de ses proches ou encore une importante stigmatisation pourraient tous faire en sorte qu'une personne décide volontairement de ne pas prendre sa médication (Wroe 2002, Kardas, Lewek et al. 2013). Dans ces situations, le fait que la personne ait ou non des déficits cognitifs risque de ne pas avoir une influence marquée sur son adhésion. Certains indices de la recension scientifique vont en ce sens. Par exemple, dans une étude chez des patients déprimés, la pauvre adhésion intentionnelle aux antidépresseurs a été liée principalement à la stigmatisation et aux effets secondaires alors que les troubles cognitifs influençaient davantage les difficultés non intentionnelles d'adhésion (Ayalon, Arean et al. 2005). Pour que des déficits cognitifs

comme une atteinte des fonctions exécutives, de l'attention et de la mémoire puissent interférer avec la prise de médicaments, il faut au minimum que la personne ait l'intention de prendre sa médication comme il se doit. Donohoe et ses collègues ont d'ailleurs mis en lumière que les attitudes du patient envers la médication étaient le meilleur prédicteur de non-adhésion complète alors qu'une atteinte de la mémoire prédisait davantage l'adhésion partielle à la médication (Donohoe, Owens et al. 2001). Ces distinctions peuvent expliquer les résultats contradictoires jusqu'à maintenant dans les populations psychiatriques.

L'impact de la cognition sur l'adhésion a été peu étudié dans les populations souffrant de troubles de santé mentale autre que de la psychose. Pourtant, de nombreuses conditions psychiatriques sont caractérisées par des atteintes cognitives, dont les troubles de l'humeur et le TDAH (Woods, Lovejoy et al. 2002, McDermott and Ebmeier 2009). Il est donc surprenant qu'aussi peu de chercheurs se soient penchés sur l'impact que ces troubles cognitifs pourraient avoir sur l'adhésion. Ces deux problématiques touchent pourtant une proportion plus importante de la population que les troubles psychotiques (Sadock and Sadock 2003) et peuvent avoir des conséquences non négligeables pour les gens qui en souffrent, leur entourage et la société. Dans les sections qui suivent, des notions de base sur les troubles de l'humeur et le TDAH, l'adhésion thérapeutique chez les patients qui en sont atteints et les troubles cognitifs qui peuvent y être associés seront présentées. Cela permettra de souligner plus facilement l'importance de pousser plus loin la recherche dans le domaine de l'adhésion associée à des difficultés cognitives auprès de cette population.

TROUBLES DE L'HUMEUR ET TDAH

Les troubles de l'humeur peuvent se diviser en deux grandes familles soit la dépression unipolaire ou trouble dépressif majeur (TDM) et le trouble bipolaire ou maladie affective bipolaire (MAB). Celui-ci comprend la MAB de type I et MAB de type II. Le TDM se caractérise par un ou plusieurs épisodes dépressifs. La MAB de type I nécessite la présence d'un ou plusieurs épisodes de manie avec ou sans épisode dépressif alors que la MAB de type II est caractérisée par un ou plusieurs épisodes d'hypomanie et au moins un ou plusieurs épisodes dépressifs (Sadock and Sadock 2003). La prévalence à vie de la dépression varie selon les études et les pays, allant de 2,9 % à 17,1 % (Patten, Kennedy et al. 2009). Au Canada, l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC1.2) a estimé la prévalence à vie du TDM à 12,2 % (Patten, Wang et al. 2006). Quant au trouble bipolaire, sa prévalence à vie est d'environ 1 % pour la MAB de type I et à 1,1 % pour la MAB de type II (Merikangas, Akiskal et al. 2007). Le TDM et la MAB peuvent tous deux avoir des impacts néfastes sur les personnes qui en souffrent et constituer un fardeau important pour elles comme pour la société. Les patients atteints de trouble de l'humeur présenteront plus d'invalidité, plus de risque de tentatives et de suicides complétés, plus d'absentéisme au travail, de perte de fonctionnement et une moins bonne qualité de vie en général (Yatham, Kennedy et al. 2005). Le TDM et la MAB se retrouvent parmi les premières causes d'invalidité dans le monde. La plus grande partie de l'invalidité et de la perte de fonctionnement des patients souffrant de MAB est attribuable à leurs épisodes dépressifs (Yatham, Kennedy et al. 2005, Patten, Kennedy et al. 2009). Les symptômes dépressifs sont généralement plus fréquents et d'une durée plus longue que les épisodes de manie ou

d'hypomanie et peuvent être chroniques chez environ 20 % des patients (Yatham, Kennedy et al. 2005). Les comorbidités sont fréquentes parmi les patients souffrant de troubles de l'humeur et contribuent également à leur morbidité (Patten, Kennedy et al. 2009). L'une de ces comorbidités est le TDAH.

Le TDAH se retrouve plus fréquemment chez les patients ayant un trouble de l'humeur que dans la population générale. En fait, le TDAH se classait cinquième en ordre d'importance des comorbidités de la MAB dans la réplique de l'Enquête Nationale sur les Comorbidités (Merikangas, Akiskal et al. 2007). Récemment, dans le cadre de l'élaboration de lignes directrices pour le traitement de la comorbidité entre le TDAH et les troubles de l'humeur la CANMAT en a révisé l'épidémiologie. Il y est rapporté que le TDAH serait 3 fois plus fréquent chez les patients souffrant de MAB avec une prévalence de 12,8 % alors que les patients souffrant de TDM seraient 2 fois plus touchés par le TDAH avec 7,8 % (Bond, Hadjipavlou et al. 2012). Les patients souffrant de TDAH ont quant à eux près de 3 fois plus de chances de souffrir également d'un TDM et environ 7 fois plus de risque d'être atteints d'une MAB (Kessler, Adler et al. 2006). De plus, la présence de cette comorbidité assombrit le pronostic, augmentant entre autres la sévérité de leur maladie affective, la fréquence des épisodes dépressifs et le risque de tentative de suicide (Bond, Hadjipavlou et al. 2012). La combinaison de ces diagnostics augmente également le coût de leurs soins. Une étude a révélé que le traitement d'un individu souffrant à la fois d'une TDM et d'un TDAH voit les frais qui y sont rattachés augmenter de près de 30 % (Fishman, Stang et al. 2007).

Le TDAH a été initialement décrit comme un trouble neurodéveloppemental de l'enfance, mais son diagnostic chez l'adulte et de plus en plus reconnu. Il y a un intérêt marqué et florissant pour le TDAH adulte dans le domaine de la recherche en raison de sa

prévalence, de sa symptomatologie persistante et des comorbidités qui y sont associées (Rosler, Casas et al. 2010). Entre 50 et 70 % des enfants atteints d'un TDAH continueront à éprouver certaines difficultés liées à leur TDAH et à présenter les symptômes cardinaux du trouble (Rosler, Casas et al. 2010, CADDRA 2011). La prévalence estimée du TDAH chez l'adulte est de 4,4 % (Kessler, Adler et al. 2006). Le TDAH chez l'adulte peut se présenter de diverses façons. Habituellement, en vieillissant, la composante d'hyperactivité/impulsivité a tendance à s'estomper. Elle peut demeurer présente sous forme d'agitation, de prise de décisions impulsives ou de difficultés à relaxer. La composante d'inattention est plus prédominante à l'âge adulte. Un adulte atteint de TDAH pourra présenter un manque de concentration, une tendance à oublier et à ne pas porter attention aux détails et des difficultés d'organisation et de planification (Rosler, Casas et al. 2010, CADDRA 2011).

Les patients souffrant de trouble de l'humeur, de TDAH ou de la comorbidité des deux troubles peuvent bénéficier de traitements non pharmacologiques tels que la psychothérapie. Toutefois, la médication demeure dans bien des cas, surtout en présence d'une sévérité importante de la pathologie, une des pierres angulaires du traitement. Les options pharmacologiques sont multiples et plus d'un médicament peut-être nécessaire pour obtenir les résultats escomptés (Lam, Kennedy et al. 2009, Parikh, Segal et al. 2009, CADDRA 2011, Bond, Hadjipavlou et al. 2012, Yatham, Kennedy et al. 2013). L'adhésion pharmacologique revêt donc une grande importance chez cette population.

L'adhésion chez les patients souffrant de troubles de l'humeur ou d'un TDAH

La recension sur l'adhésion à la médication dans le TDAH adulte est plutôt limitée. Dans une revue systématique parue en 2012, Caisley et ses collègues identifient 4 études

portant sur le sujet (Caisley and Muller 2012). Christensen et ses collègues, analysèrent de façon rétrospective les données sur les demandes de remboursement de la médication et observèrent un taux d'adhésion de 62 % pour les amphétamines à longue action et de 52 % pour le méthylphénidate à longue action (Christensen, Sasane et al. 2010). En utilisant également des données sur les demandes de remboursement, une autre équipe soulignait que 88 % des patients n'étaient observant à leur médication que pour une période de moins de 2 mois. (Perwien, Hall et al. 2004) Cette faible adhésion contraste avec les données obtenues par les deux autres études. Dans une étude sur dossier comparant l'adhésion à la prise de médication plusieurs fois par jour de méthylphénidate à libération immédiate à la prise unique du même médicament à longue action, la non-adhésion était nettement moins importante. Sous méthylphénidate à libération immédiate, 37,1 % des patients étaient non-observant de façon légère, 11,4 % modérément et 4,7 % de façon sévère par rapport à 2,9 % de légère non-observance et 0 % de non-observance modéré ou sévère pour les patients prenant la formule longue action (Ramos-Quiroga, Bosch et al. 2008). Toutefois, la définition de l'adhésion utilisée soit le fait que le patient nécessitait au minimum 5 jours consécutifs sans prendre de médication pour être considéré comme non observant pourrait expliquer en partie ce résultat, car le nombre de doses de médicament sautées n'était pas prise en compte. Finalement, en se basant sur l'adhésion autorapportée par le patient, Safren et ses collègues rapportent un taux de bonne adhésion de 86 % (Safren, Duran et al. 2007). Vingt-deux % des sujets avaient une adhésion inférieure à 80 %. Les auteurs soulèvent qu'il est fort probable qu'une partie des symptômes résiduels dans cette population s'explique par une adhésion sous-optimale. Les patients moins adhérent avaient une sévérité des symptômes de TDAH supérieure, ce qui suggère que les symptômes pourraient contribuer à la problématique. L'environnement dans

lequel l'étude a lieu semble aussi avoir un impact. Récemment, des analyses post hoc d'un essai randomisé à double insu de 13 semaines entre le méthylphénidate longue action et un placebo a révélé des taux d'adhésion élevés entre 92,6 % et 93,3 % selon la dose de médication reçue (Kooij, Rosler et al. 2013).

Chez les patients souffrant de troubles de l'humeur, de nombreux auteurs se sont intéressés au phénomène de non-adhésion. Les taux de non-adhésion varient selon les études et la méthodologie entre 10 et 60% pour le TDM et 22 et 66% pour la MAB pour une médiane d'environ 40% pour les deux troubles (Lingam and Scott 2002, Byrne, Regan et al. 2006). La médication peut-être utile pour soulager un épisode aigu de décompensation de l'humeur, mais est aussi nécessaire lors de la phase de maintien afin de prévenir une récurrence des épisodes. La prise de médication peut alors s'échelonner sur plusieurs années. Les troubles de l'humeur sont d'ailleurs de plus en plus perçus comme des maladies chroniques (Patten, Kennedy et al. 2009, Yatham, Kennedy et al. 2013). Pourtant, de 29 à 42% des adultes déprimés cesseront complètement leur médication dès la quatrième semaine de traitement (Fairman, Drevets et al. 1998, Olfson, Marcus et al. 2006). Après 6 mois de traitement, les chiffres sont encore plus frappants et atteignent de 63 à 76% (Hunot, Horne et al. 2007, Aikens, Nease et al. 2008). Une proportion non négligeable n'ira même pas à la pharmacie pour obtenir leurs premiers comprimés. Ce chiffre varie entre 10 et 15% (Bull, Hu et al. 2002, Mitchell and Selmes 2007). Les facteurs décrits de façon plus exhaustive plus haut, tels que l'alliance thérapeutique (Misdrahi, Verdoux et al. 2009), les effets secondaires (Goethe, Woolley et al. 2007), la présence de comorbidité telle que l'abus de substance ou un trouble de personnalité (ten Doesschate, Bockting et al. 2009, Zivin, Ganoczy et al. 2009), le nombre d'épisodes (Demyttenaere, Adelin et al. 2008) et la sévérité des symptômes peuvent venir influencer

l'adhésion des patients souffrant de trouble de l'humeur. Les données sur la sévérité sont contradictoires, elle peut soit améliorer l'adhésion (Demyttenaere, Adelin et al. 2008) soit lui nuire (Brown, Battista et al. 2005). Les conséquences de la pauvre adhésion chez les patients souffrant de trouble de l'humeur sont grandes. En effet, la non-adhésion est liée à une fréquence plus élevée d'épisodes dépressifs, à plus de visites aux urgences, plus d'hospitalisation, à plus d'invalidité temporaire et entraîne une augmentation des coûts (Yatham, Kennedy et al. 2013).

Les troubles cognitifs dans le TDAH et les troubles de l'humeur :

Le TDAH et les troubles de l'humeur sont tous deux considérés comme des maladies du cerveau. Les atteintes cognitives font partie intégrante des critères diagnostics que l'on pense à la concentration et au ralentissement psychomoteur observés dans les pathologies dépressives ou, pour ne nommer que celles-ci, aux difficultés d'organisation et aux erreurs d'étourderies pour le TDAH. Un travail de recherche important s'est accompli au cours des 10 à 15 dernières années pour tenter de mieux les comprendre et les cerner (Marazziti, Consoli et al. 2010). Le résultat de ces efforts confirme et précise la présence d'atteintes cognitives. La diminution des capacités attentionnelles, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives s'observent chez les patients déprimés. Le dysfonctionnement attentionnel empêchant l'individu atteint d'un TDM de se concentrer contribuerait à l'atteinte de la mémoire (Marazziti, Consoli et al. 2010). La vitesse de traitement de l'information est également hypothéquée (McDermott and Ebmeier 2009). La baisse des fonctions exécutives des patients avec un TDM touche principalement la planification, la résolution de problème et l'inhibition cognitive (Marazziti, Consoli et al. 2010). La sévérité de la maladie peut moduler les atteintes cognitives. En effet, dans une méta-analyse, la sévérité de la dépression était

corrélée avec des performances cognitives moindres dans les domaines de la mémoire épisodique, des fonctions exécutives et de la vitesse du traitement de l'information (McDermott and Ebmeier 2009). Le cerveau des patients tant unipolaire que bipolaire présenterait un certain degré d'incapacité à transférer l'information emmagasinée à court terme pour une consolidation à plus long terme entraînant une diminution de l'apprentissage verbal (Marazziti, Consoli et al. 2010). Chez les patients bipolaires, les atteintes cognitives sont durables au fil du temps, et persistent même lors des phases de rémission. L'attention, la mémoire et les fonctions exécutives sont les principaux domaines perturbés (Latalova, Prasko et al. 2011). Dans leur recension des écrits, Woods et col.(Woods, Lovejoy et al. 2002) notent que les adultes souffrant de TDAH ont des déficits cognitifs multiples, touchant entre autres l'attention et les fonctions exécutives. Ces atteintes sont mises en évidence lors des tâches d'attention soutenue et divisée, de fluence verbale, de planification-organisation, d'inhibition comportementale, d'apprentissage de liste auditive-verbale, d'inhibition cognitive, de flexibilité cognitive et de vitesse de traitement de l'information. Ces déficits cognitifs peuvent avoir un impact sur la vie quotidienne des patients.

RATIONNELLE ET OBJECTIFS DU TRAVAIL DE RECHERCHE

Cette mise en contexte a mis en évidence l'importance de l'adhésion et de la non-adhésion au traitement de même que ses conséquences sur le plan médical, psychiatrique, financier et sociétal. Il est primordial de poursuivre la recherche dans ce domaine. Les facteurs influençant l'adhésion ont été présentés et le rôle des troubles cognitifs sur ce phénomène mis en valeur. Pourtant, en dehors de la recherche chez les patients souffrant de troubles psychotiques, ce domaine reste pratiquement inexploré en psychiatrie, notamment dans les troubles de l'humeur et le TDAH. Il s'agit de troubles associés à des difficultés cognitives où la non-adhésion et l'adhésion partielle au traitement viennent significativement assombrir le tableau. Il serait logique de croire que des atteintes touchant l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives pourraient altérer la capacité à prendre de façon régulière une médication. Le patient pourrait, par exemple, avoir de la difficulté à planifier son horaire ou encore oublier de prendre sa médication davantage que quelqu'un n'étant pas aux prises avec de tels déficits. L'impact sur l'adhésion au traitement des difficultés cognitives des patients souffrant d'un trouble de l'humeur ou d'un TDAH n'a toutefois pas été étudié.

Il s'agit là d'un concept original. En effet, le présent travail sur l'adhésion à la médication et les difficultés cognitives chez ces deux sous-population de patients suivis en psychiatrie est le premier du genre à notre connaissance. L'utilisation d'outils de mesures qui pourraient théoriquement être intégrés à la pratique clinique est un aspect supplémentaire qui augmente la pertinence clinique des résultats. Même si les mesures autorapportées des fonctions exécutives ont été validées (Roth, Isquith et al. 2005) il ne s'agit pas ici de quantifier les fonctions exécutives « *stricto sensu* » par une approche neuropsychologique standard, mais

plutôt d'analyser les perceptions autorapportées de ces fonctions. Dans le cadre de la présente recherche, deux questions cruciales sont soulevées. Quelle est la relation entre les problèmes cognitifs autorapportés par le patient et son adhésion au traitement? Quelle est la relation entre la symptomatologie, l'alliance thérapeutique, les croyances à propos de la médication et l'adhésion au traitement? Dans le but de s'attaquer à ces questions, le présent projet de recherche a été initialement conçu comme une étude exploratoire avec les objectifs suivants :

Objectifs primaires :

- Décrire la relation entre les déficits cognitifs perçus et l'adhésion au traitement chez les patients souffrant de trouble de l'humeur et/ou d'un TDAH.

Objectifs secondaires :

- Préciser la pertinence d'une éventuelle utilisation d'outils de mesures pour dépister les difficultés cognitives perçues et la non-adhésion.
- Caractériser la relation entre les croyances à propos de la médication, l'alliance thérapeutique, la sévérité des symptômes et l'adhésion au traitement chez des patients atteints de trouble de l'humeur et/ou de TDAH.

En fonction de l'état actuel des connaissances décrites dans la recension des écrits, les hypothèses suivantes sont émises :

- Les déficits cognitifs présents chez les patients atteints d'un TDAH ou/et d'un trouble de l'humeur influenceront l'adhésion au traitement pharmacologique.
- Plus les difficultés cognitives seront marquées, plus l'adhésion sera faible.

- Certains sous-domaines cognitifs influenceront davantage l'adhésion, dont les fonctions exécutives.
- D'autres facteurs comme les croyances du patient à propos de sa médication et l'alliance thérapeutique influenceront aussi l'adhésion.

Cette étude est présentée sous forme d'article en langue originale anglaise.

ARTICLE DE RECHERCHE

Perceived cognitive functioning and psychopharmacological adherence in patients with affective disorder or attention deficit hyperactivity disorder.

Simon Dubreucq, Marc E. Lavoie, Mathieu Bilodeau, Valérie Tourjman

Centre de Recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal

Département de Psychiatrie, Université de Montréal

Corresponding author

Marc E. Lavoie

(les coordonnées ont été volontairement retirées)

Abstract

Background: Adherence to medications refers to the extent to which patients take medications as prescribed by their health care providers. Non-adherence is an important issue for adults with ADHD and mood disorders. Such disorders are associated with cognitive impairment. Cognitive deficits were associated with poor adhesion in many medical fields but not fully explored in ADHD and mood disorder. This pilot study evaluates the possibility of a relationship between adhesion and cognition in this population.

Method: 52 patients were assessed with a battery of self-report measures including BRIEF-A and CAES for cognition. A group of optimal adherence (OAG) (n=24) was compared with a sub-optimal adherence group (SOAG) (n=28) using t-test. Trend analysis was performed to determine possible cognitive patterns predicting adherence.

Results: Cognitive difficulties (BRIEF-A GEC and CAES part-a), depressive and ADHD symptoms were more important in SOAG than in OAG. These differences were statistically significant. The BRIEF-A Initiate subscale correlates with adherence.

Conclusion: Self-reported cognitive impairments are associated with sub-optimal adherence. The ability to initiate tasks or actions, as determined by responses on the Brief-A, seems to be an important factor influencing adherence. There is a need for research with more objective instruments to measure both cognition and adherence in order to achieve a better understanding of the impact of cognition on adherence.

BACKGROUND

Adherence to medications refers to the extent to which patients take medications as prescribed by their health care providers. Non-adherence or partial adherence often leads to negative health consequences and an increased economic burden (Osterberg and Blaschke 2005, Mitchell and Selmes 2007). Indeed, pills cannot work if they stay in the bottle. It is a particularly relevant concept in psychiatry, since patients suffering from psychiatric illness might have more difficulties following medication regimens (Osterberg and Blaschke 2005). In adults suffering from Major Depression Disorder (MDD), 29 to 42% of patients completely stop their medications as quickly as the fourth week of treatment (Fairman, Drevets et al. 1998, Olfson, Marcus et al. 2006). This number increases to 63-76% of patients after 6 months (Hunot, Horne et al. 2007, Aikens, Nease et al. 2008). As many as 15% of people who gets antidepressant prescribed fail to fill the first prescription (Bull, Hu et al. 2002).

Much effort has been made in the last decade for a better understanding of poor adherence, the factors influencing it and how to enhance it. Factors related to the patient, his environment, his medication, and those related to the physician or health care provider may all influence adherence to medication (Fleischhacker, Oehl et al. 2003). Patient-related factors include a lack of belief in the benefit of treatment, the beliefs of the patient's entourage about medications, and a lack of insight into the illness. Side effects, cost, and complexity of the treatment regimen are some of the factors related to medication which have been shown to impact adherence (Osterberg and Blaschke 2005, Mitchell and Selmes 2007). The health care provider also plays a key role. The style of teaching regarding illness and medication, as well as a focus on adherence influence the patient's adherence (Haynes, Ackloo et al. 2008). In addition, a poor therapeutic alliance, treatment of asymptomatic disease and stigma are all

predictors of poor adherence (Osterberg and Blaschke 2005, Mitchell and Selmes 2007). The patient's decision, to take or not to take a medication, is the result of the interplay of these and other factors.

A dimension which may contribute to adherence is cognition. For example, the capacity to remember to take pills, to learn how to take them and the organizational skills necessary to do so would intuitively seem essential to the ability to follow a prescription (Mitchell and Selmes 2007). Research in various medical fields has revealed associations between poor adherence and poor cognitive functions, more specifically psychomotor skills, cognitive flexibility, verbal fluency, learning and attention, working and visual memory, prospective memory and most clearly executive functions (Ownby 2006, Lovejoy and Suhr 2009, Stilley, Bender et al. 2010). In psychiatric populations, research has been primarily directed toward patients with schizophrenia generating heterogeneous results (Donohoe, Owens et al. 2001, Perkins, Gu et al. 2008, Lepage, Bodnar et al. 2010). Despite the focus of research efforts on psychotic disorders, cognition is impaired in many non-psychotic psychiatric illness including affective disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

A meta-analysis on depression severity and cognitive function confirmed significant associations of depression severity with executive functions, semantic, episodic and visuospatial memory (McDermott and Ebmeier 2009). Other studies pointed out deficits in attention, executive functions and working memory (Marazziti, Consoli et al. 2010). Adults with attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) also present cognitive impairments of executive functions, attention, learning and processing speed (Woods, Lovejoy et al. 2002). Few studies have examined the relationship of cognition and adherence in mood disorders and, to our knowledge, none have addressed this issue in ADHD. Results in the mood disorder

population were contradictory, showing either no association (Maidment, Livingston et al. 2002, Jonsdottir, Opjordsmoen et al. 2013) or an association between impaired cognition and poor adherence (Ayalon, Arean et al. 2005, Martinez-Aran, Scott et al. 2009). A decreased ability to inhibit cognitive interferences and spatial working memory also seem to have an impact on adherence (Martinez-Aran, Scott et al. 2009).

Roughly 10 to 15% of individuals will suffer from a mood disorder during their lives and these disorders are associated with important disability and morbidity (Patten, Kennedy et al. 2009). Additionally, up to 4, 4% of adults have a diagnostic of ADHD (Kessler, Adler et al. 2006). Both ADHD and mood disorders are more likely to occur when the other is present and the comorbidity of the two darkens prognosis and increases health costs (Bond, Hadjipavlou et al. 2012). Both ADHD and mood disorder are associated with issues of adherence. Estimates of medication non-adherence for unipolar and bipolar disorders range from 10 to 60% for a median of 40% (Lingam and Scott 2002). Less is known about adult ADHD adherence. Nevertheless, mean adherence rates ranging from 52% to 87%, as reported in a recent review (Caisley and Muller 2012).

Because both ADHD and mood disorders cause cognitive impairment, have adherence issues, are highly prevalent and often required pharmacologic treatment, it is essential to increase our knowledge about adherence and cognition in this population. In this pilot study, our primary objective was to describe the relationship between perceived cognitive functioning and the quality of adherence to pharmacological treatment, in patients with mood disorder and/or ADHD. Our secondary objective was, first, to circumscribe the relevance of the assessment tools to track the perceived cognitive functioning and how it could be modulated by the treatment adherence quality. Finally, we wished to characterize the

relationship between beliefs about medication, therapeutic alliance, severity of symptoms and adherence to treatment.

Based on the current state of knowledge, we hypothesized that patients' cognitive deficits will influence the adherence to pharmacological treatment. More specifically, the presence of perceived cognitive impairment will negatively impact adherence. Some cognitive sub-domains, including executive function, will further influence adherence. Moreover, other factors such as the beliefs of the patient about the medication and the therapeutic alliance will also influence adherence.

METHOD

Population

Patients from a clinic specialized in ADHD and mood disorder at Hôpital Jean-Talon in Montreal were invited to participate in the study. Recruitment started in August 2010. Patients were adults (age higher than 18 years old), required to speak French or English, to have an active follow-up in the clinic and a diagnosis of ADHD or/and affective disorder (including major depressive disorder unipolar or bipolar disorder). Diagnoses were those made by the treating psychiatrist (VT) according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision* (DSM-IV-TR). Exclusion criteria included any psychotic disorder, dementia, craniocerebral trauma and intellectual deficiency (mental retardation). Written consents were obtained as required by the ethics committee of the institution. Patients were recruited by a researcher (SD) not involved in the treatment of patients and independent from the treating team.

Of the 79 patients recruited, 62 met the inclusion criteria, while 10 had to be excluded because a questionnaire had been incompletely filled (especially in the BRIEF-A). Fifty-two

(52) patients were included in the final analyses. Patients were divided into an optimal adherence group (OAG) and a sub-optimal adherence group (SOAG). Of the 24 patients in the OAG, 15 were female and 9 male compare to 17 female for 11 male for the 28 patients in the SOAG. Each group was composed of patients suffering from ADHD, unipolar major depression disorder and bipolar disorder. A few patients (9) had both ADHD and unipolar major depression disorder. The mean age in each of the groups was 43 and 44 years old respectively. The level of education was similar. Patients from the sub-optimal adherence group tended to receive more different medications and to require more frequent dosing (see Table 1 for a summary). None of these differences are statistically significant.

Table 1
Descriptive statistics for optimal and sub-optimal adherence group

| | Optimal n= 24 | | Sub-optimal n= 28 | | <i>t-test</i> |
|--------------------------------|------------------|-----|----------------------|-----|---------------|
| | Mean | SE | Mean | SE | |
| Age (years) | 43 | 10 | 44 | 11 | -0,50 ns |
| Schooling (years) | 16 | 3 | 15 | 4 | 1,30 ns |
| Time on medication (months) | 78 | 68 | 63 | 62 | 0,84 ns |
| Medication taken by day (n) | 3 | 2 | 4 | 2 | -1,87 ns |
| Medication intake by day (n) | 1 | 0,5 | 2 | 0,8 | -1,89 ns |
| People living in home (n) | 2 | 1 | 2 | 1 | -0,27 ns |
| | Mean | | Mean | | <i>Chi-2</i> |
| Male (%) | 37 | n/a | 39 | n/a | 0,17 ns |
| Major depression, unipolar (n) | 12 | n/a | 16 | n/a | 3,89 ns |
| Bipolar disorder (n) | 4 | n/a | 4 | n/a | 3,89 ns |
| ADHD (n) | 13 | n/a | 12 | n/a | 3,89 ns |

Note: SE = standard error; ns= non significant; ADHD= Attention deficit hyperactivity Disorder

Clinical assessment

Sociodemographic and medical data were collected including age, gender, education, living alone or with other people. General information was also gathered on characteristics of the psychiatric follow up, such as the duration of illness and the length of the current follow up. The information was complemented by chart consultation to confirm the diagnosis and treatment regimen.

Psychiatric symptoms and distress: Three self-report scales were used to examine the patients' psychiatric symptoms. The BDI-13 is a short version of the Beck Depression Inventory and is commonly used to monitor depressive symptoms. For each question, the subject needs to choose between an intensity grading between 0 to 3 for a possible total maximum score of 39. (Pichot and Lempérière 1964). This short version has good homogeneity ($\alpha = 0,90$) and temporal stability ($r = 0,62$) (Bourque and Beaudette 1982). The Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) was used to measure the intensity of the ADHD symptoms. This scale is based on DSM-IV ADHD diagnosis criteria and includes 18 questions. A score from 0 to 4 is possible for each question for a maximum total score of 72 (Adler, Spencer et al. 2006). In a sample of 154 adults respondents who previously participated in the US National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), it has a sensitivity of 56,3% and a specificity of 98,3% (Kessler, Adler et al. 2005). The General Health Questionnaire (GHQ) was initially developed as a screening tool for psychiatric disorders in 1972 (Goldberg D.P. 1976). Its short version, the GHQ-12 is also used as a psychological distress scale. It was used for that purpose in the present study (Pirkola S 2009).

Cognitive assessment

Patients participating in the study were invited to complete a series of self-report questionnaires including multiple measuring tools of their perception of their cognitive function.

Cognition and behavioral regulation: Cognition was assessed using the Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version: Self Report (BRIEF-A: Self Report). The BRIEF-A has good homogeneity ($\alpha = 0,73$ to $0,90$) and temporal stability (test-retest correlation = $0,82$ to $0,93$) (Roth, Isquith et al. 2005). The BRIEF-A is a self-report questionnaire of 75 items evaluating executive function. An overall score, the Global Executive Composite (GEC) is the combination of two index scores, the Behavioral Regulation Index (BRI) and the Metacognitive Index (MI). These two index scores are comprised from the contribution of 9 sub-scales. Inhibit, Shift, Emotional Control and Self Monitor are the 4 scales included in the BRI score, while the MI involves the Initiate, Working Memory, Plan/Organize, Task Monitor and the Organization of Materials sub-scales. The number of questions for each scale differs but they are all scored on a total of 3 in order to facilitate comparisons between them. Higher scores indicate higher cognitive deficits.

Cognitive Auto-Evaluation Scale (CAES): An additional self-report scale was developed by our team using 16 items with a possible score ranging from 1 to 10. Each question has a *part-a*, which refers to the self report cognitive deficit and a *part-b*, which refers to the self report impact of the cognitive impairment on functioning. The total score (possible maximum of 160 for each section) is calculated and brought back on 100. This scale (CAES) has yet to be validated, but was introduced to document the potential impact of cognitive impairment on

general functioning. Notably, it takes less time to complete than the BRIEF and may be easier to use in a clinical setting.

Clinical adherence, beliefs and alliance:

Medication adherence report scale (MARS): The MARS was initially used in asthmatic patients but also in patients suffering from affective disorder. It has good homogeneity (alpha = 0,84), a sensitivity of 82,4% and a specificity of 69,4% (Cohen, Mann et al. 2009). It is a 5 items Likert type scale (Clatworthy, Bowskill et al. 2009).

Medication Adherence Scale (MAS): consists of 6 yes or no questions and was used for patients taking antidepressants (Tamburrino, Nagel et al. 2009). It was originally developed and validated for asthma patients with good homogeneity (alpha = 0,75-0,80) (Brooks, Richards et al. 1994). Adherence, as evaluated by the treating psychiatrist, was also assessed using a 6 questions questionnaire.

Beliefs about medications: Beliefs about medications was evaluated by the Beliefs about Medications Questionnaire (BMQ). This 10 questions self report scale has two categories of questions evaluating subject perception about the *necessity* of his medications and his *concerns* about it. Questions are scored from 1 to 5 for a total maximum of 25 points for each category (Horne and Weinman 1999).

Therapeutic alliance: The 4-Point ordinal Alliance Self-report evaluated the alliance with the treating psychiatrist. It is composed of eleven questions and completed by a visual scale evaluating the therapeutic alliance. Each question has a score between 1 and 4 for a maximum total score of 44. The higher the score, the better the therapeutic alliance (Misdrahi, Verdoux et al. 2009).

STATISTICAL ANALYSES

Because of the rather high adherence scores and because both the MARS and the MAS failed to be normally distributed, we decided to transform the MARS into a dichotomous variable. Participants were divided into an “optimal adherence group” with a MARS score of 24 or 25 and a “sub-optimal adherence group” with a MARS score of 23 or less. This subdivision is identical to the one used by O’Carroll et al. (O’Carroll, Whittaker et al. 2011). T-tests were then conducted to compare means BRIEF-A, CAES part-a and b, BDI-13, ASRS, GHQ, 4-PAS, BMQ, years of schooling, time since pharmacological treatment of illness was started, number of medications, number of times medications are taken per day, age of participants and number of persons living with the participant. The BRIEF-A subscales mean scores were also analyzed to help the identification of more precise cognitive domains influencing adherence. Possible differences in non-continuous variables (including sex, diagnosis, work and marital status) were analyzed with Khi-2 tests. Linear regression analyses (Trend analysis) were then conducted in order to evaluate the relationship between self-reported cognition sub-domains and the quality of adherence.

RESULTS

Adherence to medication: The evaluation of adherence as reported by the treating physician is quite high. In fact, according to that assessment, only 16% of patients did not take their medication more than 80% of the time. However, it is interesting to note that the two self-report scales are correlated between each other ($r_s = 0,68$ $p < 0,001$), but not with adherence as evaluated by the clinician.

Table 2 shows results of the different clinical assessments in the optimal and suboptimal adherence groups.

Table 2
Mean scores comparisons of clinical assessments between adherence groups

| | Optimal (OAG) | Sub-optimal (SOAG) | Differences | <i>t</i> -value | <i>p</i> |
|-------------------------|---------------|--------------------|-------------|-----------------|----------|
| BDI-13 | 6 | 11,07 | -5,07 | -3,26 | ** |
| ASRS | 24,48 | 35,07 | -10,60 | -2,67 | * |
| Visual scale (alliance) | 7,24 | 6,84 | 0,40 | 0,65 | ns |
| 4-PAS | 38,08 | 36,02 | 2,06 | 1,40 | ns |
| BMQ (concerns) | 12,5 | 14,46 | -1,96 | -1,60 | ns |
| BMQ (necessity) | 17,21 | 18,04 | -0,83 | -0,62 | ns |
| GHQ | 2,17 | 4,43 | -2,26 | -2,22 | * |
| BRIEF-A GEC | 1,71 | 1,98 | -0,27 | -2,49 | * |
| CAES <i>part-a</i> | 26,48 | 39,13 | -12,64 | -2,17 | * |
| CAES <i>part-b</i> | 23,58 | 33,76 | -10,18 | -1,66 | ns |

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.005$; ns: non significant ASRS = Adult ADHD Self-Report Scale, BDI = Beck Depression Inventory, BMQ = Beliefs about Medication Questionnaire, BRIEF-A GEC = Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version:Self Report Global Executive Composite, CAES = Cognitive Auto-Evaluation Scale, GHQ= Global Health Questionnaire, 4-PAS = 4-Point ordinal Alliance Self-report

Psychiatric symptoms and distress: ADHD severity of self reported symptoms (ASRS) was associated with adherence. OAG had a mean score of 24,48 while SOAG mean score was more than 10 points higher with 35,07. This difference was statistically significant showing that poorer adherence is associated with higher total ADHD symptoms ($t[48] = -2,67$ $p < 0,05$). Patients with poorer adherence were also more depressed than patients with better adherence. OAG had a mean BDI-13 score of 6 which is in the range of mild depressive symptoms. SOAG mean BDI-13 score was higher with a mean score near 11 which is in the range of moderate depressive symptoms. The difference was statistically significant ($t[48] = -3,26$ $p < 0,005$). Psychological distress was also more important in the SOAG than in the OAG ($t[42] = -2,22$ $p < 0,05$).

Beliefs about medications: Both groups had comparable mean scores for the BMQ necessity scale with 17, 21 for the OAG and 18, 04 for the SOAG. This result underlines that the belief,

about the necessity of their medication to help control the symptomatology, did not differ across groups. As for concerns about the potential adverse consequences of taking such medications, there was a trend toward higher concerns in the SOAG (mean score=14,46) compared to the OAG (mean score=12,5). However, this difference in the BMQ concerns sub-scale failed to reach statistical significance ($p=0,12$).

Therapeutic alliance: The therapeutic alliance between participants and their treating psychiatrist did not differ significantly between the groups. There was still a small trend toward a poorer alliance in the SOAG for the 4-PAS scale with a mean score around 2 points lower than for OAG. ($t[50]=1,40$ $p=0,17$). But the visual analog scale was almost identical with 7,24 for the OAG and 6,84 for SOAG.

Self reported cognition and executive function: In general, self-evaluated cognitive impairments were more prominent in the poorer adherence group. Both the GEC of the BRIEF-A and the CAES part-a, showed higher scores reflecting more cognitive deficits in SOAG than for OAG. Table 3 provides an overview of the results for cognition and adherence. For both scales, higher scores reflect greater cognitive impairment. GEC was 1,98 (on 3) in the SOAG against 1,71 in the OAG ($t[50]=-2,49$ $p<0,05$). SOAG had a significantly higher mean score than the OAG ($t[50]=-2,17$ $p<0,05$) on the CAES *part-a*, that evaluates the subjective perception of cognitive difficulties. The *part-b* of the CAES, which refers to the functional impact of cognitive difficulties, showed a trend toward significance ($t[50]=-1,66$ $p=0,102$). Mean score was 33,76 for SOAG against 23,58 for OAG.

Table 3.
Comparison of cognitive functioning mean scores between optimal and suboptimal adherence groups.

| BRIEF-A subscales | Optimal | Sub-optimal | Difference | <i>t-test</i> | <i>p</i> |
|--------------------------|-------------|-------------|--------------|---------------|-------------|
| | Mean | Mean | | | |
| Inhibit* | 1,48 | 1,82 | -0,34 | -,2,93 | ,005 |
| Shift* | 1,79 | 2,07 | -0,27 | -2,07 | ,043 |
| Emotional Control | 1,75 | 1,94 | -0,19 | -1,43 | ,159 |
| Self Monitor | 1,62 | 1,77 | -0,15 | -1,02 | ,314 |
| <i>BRI*</i> | <i>1,66</i> | <i>1,90</i> | <i>-0,24</i> | <i>-2,16</i> | <i>,036</i> |
| Initiate* | 1,73 | 2,14 | -0,40 | -2,69 | ,010 |
| Working memory* | 1,70 | 2,08 | -0,37 | -2,76 | ,009 |
| Plan/Organize* | 1,71 | 2,08 | -0,37 | -2,70 | ,009 |
| Task monitor | 1,84 | 2,04 | -0,20 | -1,51 | ,137 |
| Organization of material | 1,79 | 1,89 | -0,10 | -0,67 | ,504 |
| <i>MI*</i> | <i>1,75</i> | <i>2,05</i> | <i>-0,30</i> | <i>-2,42</i> | <i>,019</i> |
| <i>GEC*</i> | <i>1,71</i> | <i>1,98</i> | <i>-0,27</i> | <i>-2,49</i> | <i>,016</i> |
| CAES <i>part-a*</i> | 26,48 | 39,13 | -12,64 | -2,17 | 0,035 |
| CAES <i>part-b</i> | 23,58 | 33,76 | -10,18 | -1,66 | 0,102 |

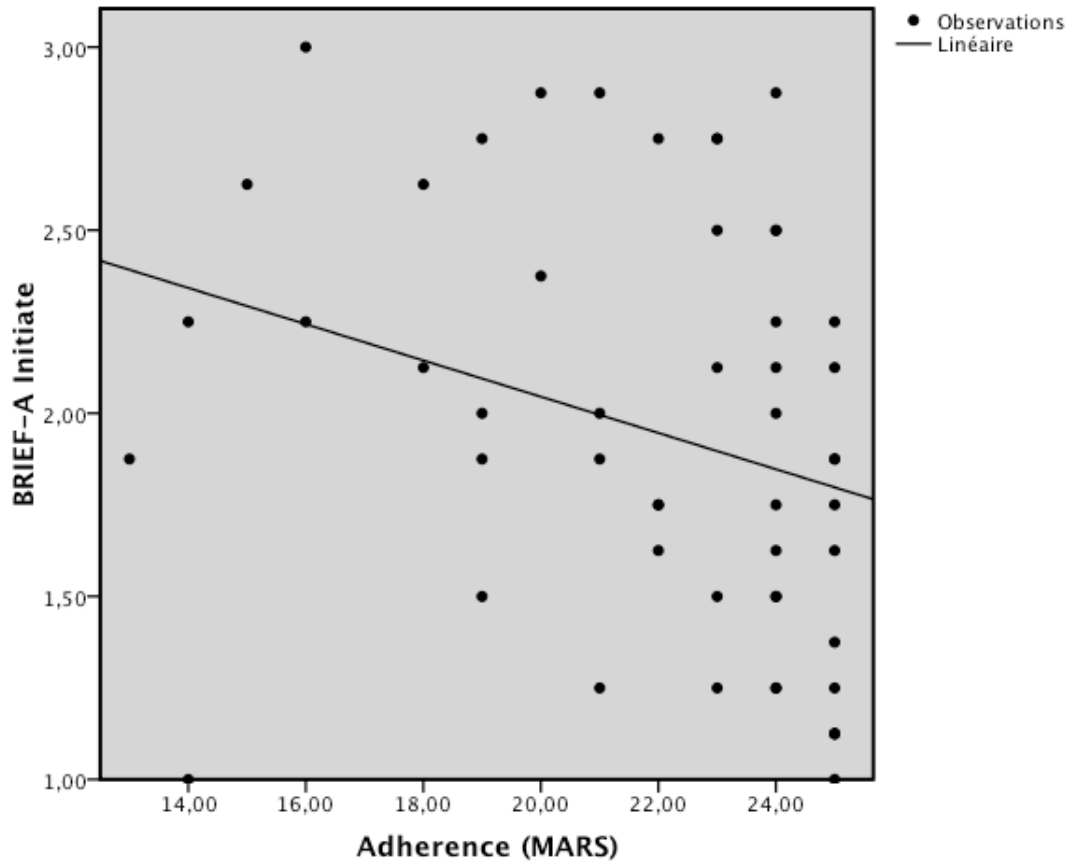
* = $p < 0,05$, BRI = Behavioral Regulation Index, BRIEF-A = Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version:Self Report, CAES = Cognitive Auto-Evaluation Scale, GEC = Global Executive Composite, MI = Metacognitive Index

BRIEF-A index scores, the BRI and the MI, were both significantly higher in the SOAG compare to the OAG ($t[50] = -2,16$ $p < 0,05$ and $t[50] = -2,42$ $p < 0,05$). Mean scores of each of the 9 sub-scales were also compared. Two of the 4 scales comprising the BRI had mean scores that differed significantly between both groups. The Inhibit ($t[50] = -2,93$ $p < 0,05$) and Shift ($t[50] = -2,07$ $p < 0,05$) scales mean score was higher in the SOAG (1,82 for Inhibit and 2,07 for Shift) than in the OAG (1,48 for Inhibit and 1,79 for Shift). Emotional Control (1,94 for SOAG and 1,75 for OAG) and Self Monitor (1,77 for SOAG and 1,62 for OAG) results were similar in both groups. The five scales remaining comprise the MI index score. SOAG mean scale scores for Initiate (2,14), Working memory (2,08) and Plan/Organize (2,08) were

higher than the mean scores for OAG (1,73 for Initiate, 1,70 for Working memory and 1,71 for Plan/Organize). These differences are statistically significant ($t[50] = -2,69$ $p < 0,05$, $t[42] = -2,76$ $p < 0,05$ and $t[50] = -2,70$ $p < 0,05$), with greater scores being associated with poorer adherence. One of the two remaining scales, Task monitor, reveals a trend toward a higher score in the SOAG (2,04) compared to the OAG (1,84), without reaching the significance threshold ($t[50] = -1,51$ $p = 0,137$). Results on the organization of material scale were similar in both groups with mean scores of 1,79 for OAG and 1,89 for SOAG.

Linear regression and trend analysis: Trend analysis and linear regressions were conducted to assess the potential of cognition as a predictor of suboptimal adherence as measured by the MARS. CAES part-a ($F(1,50) = 3,19$ $p = 0,08$) and BRIEF-A Plan/Organized scale ($F(1,50) = 3,49$ $p = 0,068$) were close to significance, but the BRIEF-A Initiate subscale was the only one to show a significant trend $F(1,50) = 4,59$ $p < 0,05$ ($p = p < 0,05$) and a negative correlation with adherence score on the MARS ($r = -0,29$, $p < 0,05$). Thus when the Initiate subscore of the BRIEF is greater, reflecting more impairment in that subdomain, the adherence score is reduced (see Figure 1).

Figure 1: BRIEF-A Initiate correlation with adherence as measured by the MARS



Légende: BRIEF-A Initiate= Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version, Initiate subscale. MARS = Medication Adherence Report Scale

DISCUSSION

This study shows an association between the suboptimal adherence (SOAG) and self-perceived cognitive deficits as indicated by higher scores in the BRIEF-A and CAES *part-a* scales. The CAES scale is a scale that has yet to be validated but that has the advantage of being simple and quick to complete and rate. The CAES *part-a*, which reflects to perceived cognitive difficulties, was associated with poorer adherence. The BRIEF-A GEC and index scores, the BRI and the MI, were all associated with SOAG. This preliminary data suggests that cognitive deficits play a role in medication adherence in patients with ADHD, mood disorder or both. This is consistent with the results of other researchers who noted correlations between executive function and adherence to medications in fields such as schizophrenia (Robinson, Woerner et al. 2002), HIV (Lovejoy and Suhr 2009), geriatric populations (Insel, Morrow et al. 2006), neurologic and endocrine disease (de Wet, Levitt et al. 2007, Manning, Clarke et al. 2012). An advantage of the BRIEF-A as an instrument is the availability of its 9 sub-scales, which may assist in identifying more precisely the cognitive domains correlated with adherence. In the present study, higher mean scores in the Inhibit, Shift, (component of the BRI index score) and Initiate, Working memory and Plan/Organize (component of the MI index score) mean scores were associated with suboptimal adherence (SOAG). Correlation and trend were significant for Initiate sub-scale which refers to the executive function enabling an individual to start a task without external prompting. Patients with an impaired ability to initiate tasks may therefore find it more difficult to initiate the action of taking medication. Martinez-Aran and colleagues found poorer executive function and memory in a lower group of bipolar patients with lower adherence (Martinez-Aran, Scott et al. 2009). Conversely, no such association was found in a bipolar population by Jonsdottir's team (Jonsdottir,

Opjordsmoen et al. 2013). This may be partially explained by different inclusion and exclusion criteria. Martinez-Aran et al. excluded patients with addiction and low IQ. Subjects were also required to be euthymic in the last six months prior the study. Surprising, older depressed patients with better cognition could have a lower adherence to medication. A possible explanation of this contradictory finding is the possibility that older cognitively impaired patients lived with family members who supervised their medication regimen (Maidment, Livingston et al. 2002). These findings highlight the complexity of factors influencing adherence to medication. Thus the relative importance of cognition as a factor influencing medication adherence may change depending on the presence or absence of other factors. For cognition to become an important player in adherence, it is a prerequisite that the patient to be willing to take the medication and to try to understand and respect the prescribed posology. A distinction between intentional and unintentional adherence is described in the literature (Lehane and McCarthy 2007). Belief about medication, such as thinking medication is not necessary, is harmful or inefficient, a lack of insight, important side effects, poor alliance or not being able to afford the medication are all possible factors that could push a patient to decide to stop (or not even start) his medication. Donohoe and colleagues made a distinction between partial and complete non-adherence predictors. Drug attitudes were the best predictor of non-adherence, while partial adherence was better predicted by poor memory (Donohoe, Owens et al. 2001). In this study the population consisted of individuals with either resistant forms of mood disorder or adult ADHD, who had accessed treatment following difficulties in doing so. Hence the motivation to be adherent to treatment may have been unusually high. This may explain the high levels of adherence found in this population. This level of adherence to medication was a barrier to the exploration of factors which may

modulate this behavior, leading us to divide it in an optimal (OAG) and a sub-optimal (SOAG) groups in order to highlight the factors differentiating optimal adhesion from partial adhesion to medication. Under those conditions, our study pinpointed perceived cognitive difficulties that might be important factors associated with poorer adherence. It is likely that the factors influencing adherence in this study may have different impact on adherence behavior in a less motivated population.

Higher depressive and ADHD symptom severity and greater psychological distress were correlated with sub-optimal adherence. This result could be interpreted in several ways. Individuals who are more symptomatic may lose faith in their treatment and display poorer adherence. Such individuals may also have greater cognitive dysfunctions and thus may have more difficulty in organizing their medication intake. Finally, these individuals with poorer adherence to medication may be more symptomatic because their lack of adherence has led to suboptimal treatment. A combination of factors may also be possible. No matter which one comes first, this finding reveals the important link between poorer adherence and psychiatric symptoms and distress. Safren and colleagues also found that the residual symptoms of adult ADHD could partially be explained by sub-optimal treatment adherence (Safren, Duran et al. 2007). Patients with poorer adherence also had more severe ADHD symptoms suggesting that the pathology itself could contribute to poorer adherence (Safren, Duran et al. 2007). Data on the severity of depressive symptoms and adherence are contradictory. Some studies show that more depressed patients are less adherent (Brown, Battista et al. 2005), while others found the opposite (Demyttenaere, Adelin et al. 2008).

As mentioned previously, patients of the present study had, generally, a high adherence, which led us to divide it in an OAG and a SOAG based on the MARS score. This group division

was performed based on a self-report adherence rating scale. Such measurement methods are often associated with an over estimation of adherence when compared to evaluations using electronic monitoring devices (Williams, Amico et al. 2013). Thus, it is possible that the good adherence reported in this study, can be partially explained by the method used to measure it. There is little chance this overestimation could play an important role in the association observed between cognition and adherence, but one could argue that a patient who failed to report poor adherence might fail to report cognitive difficulties and thus bias the research's results. As this is a pilot study, we lacked the means for more precise measuring tools of adherence. Our study also reveals the limitations of the clinician's evaluation of adherence and that reported by the patient. These evaluations were not correlated. This is far from surprising and is consistent with the literature showing differences between what physicians think their patients do, what patients say they do and what they actually do (Andrade, Kahler et al. 2006). These results highlight the importance of introducing a more objective measurement tool such as an electronic monitoring device or a pill count. A better measure of adherence will further clarify the relationship with cognition. In the same vein, a neuropsychological battery would also identify more precisely the cognitive domains mediating poor adherence. This preliminary research on cognition and adherence in ADHD and mood disorder should be replicated using both objective and subjective measures. The strength of self-reported methods is the possibility to integrate them into clinical practice. Even if the use of electronic monitoring devices is often considered the gold standard in adherence research; it is expensive and not easily available outside research setting (Osterberg and Blaschke 2005). It would be difficult to use such a device in a clinical practice setting while a self-report adherence scale can be completed in the waiting room in only few minutes.

Other caveats could bias our results. First, 10 patients had to be excluded because of missing data. We could make the assumption that these patients might have had more severe cognitive difficulties increasing their chances of forgetting some questions. Another important potential bias is the pinpoint timing of the adherence measure. By lacking a follow up period, some patients might have been identified as having good adherence but could have a low persistence in the treatment. Persistence in taking medication for the recommended time represents an important component of treatment adherence (Cooper, Moisan et al. 2007) that was not assessed in our study. Other potential adherence influencing factors such as side effects, insight, addiction and personality were not assessed. The relatively small n also made futile to perform analysis for each diagnosis due to lack of power.

However, the current study opens the door for more research examining cognitive difficulties and medication adherence in ADHD and affective disorder. Exploration of the usefulness of quick and easy to use measurement tools such as the CAES part-and the MARS as screening tools could eventually have a direct impact in the clinical setting. Specific interventions to enhance medication adherence remains complex and, when effective, do not lead to large improvements of adherence (Haynes, Ackloo et al. 2008). Using screening tools to identify specific factors influencing adherence for each patient could enable treatment teams to be more specific in the interventions needed by each individual. Common sense suggests that a patient with memory and executive functions difficulties, who forgets to take his medication might not need the same intervention than another patients who is not sure if he really needs his pills or if his medication is helping. Adapting the interventions aiming at improving adherence to the specific needs of each patient could be a path to the improvement of the efficacy of such interventions. Further, identifying those who are at risk of poor adherence

because of their cognitive difficulty, could also allow the development of more specific approach to enhance adherence.

GENERAL CONCLUSION

Despite some methodological limits, it was possible to reveal an association between perceived cognitive difficulties and sub-optimal adherence to medication. The use of simple measurement tools such as self-report adherence scales and the BRIEF-A or CAES could eventually spread to clinical practice. More research should be conducted including objective and subjective methods to describe more precisely the association between cognition and adherence. Larger samples could help assess the merits and feasibility of using self-report scales as screening tools. Such screening tools could help identify patients whose cognitive difficulties potentially influence their adherence to treatment and allow the treatment teams to focus on specific interventions to help them manage their difficulties. Given the costs and consequences of non-adherence, we cannot sufficiently emphasize the importance of continuing research efforts to a better understanding of adherence to treatment.

REFERENCES

- Adler, L. A., T. Spencer, S. V. Faraone, R. C. Kessler, M. J. Howes, J. Biederman and K. Secnik (2006). "Validity of Pilot Adult ADHD Self- Report Scale (ASRS) to Rate Adult ADHD Symptoms." Annals of Clinical Psychiatry: The official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists **18**(3): 145 - 148.
- Aikens, J., D. Nease and M. Klinkman (2008). "Explaining patients' beliefs about the necessity and harmfulness of antidepressants." Annals of family medicine **6**(1): 23-29.
- Andrade, S. E., K. H. Kahler, F. Frech and K. A. Chan (2006). "Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases." Pharmacoepidemiol Drug Saf **15**(8): 565-574; discussion 575-567.

Ayalon, L., P. A. Arean and J. Alvidrez (2005). "Adherence to antidepressant medications in black and Latino elderly patients." Am J Geriatr Psychiatry **13**(7): 572-580.

Bond, D. J., G. Hadjipavlou, R. W. Lam, R. S. McIntyre, S. Beaulieu, A. Schaffer and M. Weiss (2012). "The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder." Ann Clin Psychiatry **24**(1): 23-37.

Bourque, P. and D. Beaudette (1982). "Étude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires francophones." Revue canadienne des Sciences du comportement **14**(3): 211-218.

Brooks, C. M., J. M. Richards, C. L. Kohler, S. J. Soong, B. Martin, R. A. Windsor and W. C. Bailey (1994). "Assessing adherence to asthma medication and inhaler regimens: a psychometric analysis of adult self-report scales." Med Care **32**(3): 298-307.

Bull, S. A., X. H. Hu, E. M. Hunkeler, J. Y. Lee, E. E. Ming, L. E. Markson and B. Fireman (2002). "Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication." JAMA **288**(11): 1403-1409.

Caisley, H. and U. Muller (2012). "Adherence to medication in adults with attention deficit hyperactivity disorder and pro re nata dosing of psychostimulants: a systematic review." Eur Psychiatry **27**(5): 343-349.

Clatworthy, J., R. Bowskill, R. Parham, T. Rank, J. Scott and R. Horne (2009). "Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework." J Affect Disord **116**(1-2): 51-55.

Cohen, J. L., D. M. Mann, J. P. Wisnivesky, R. Home, H. Leventhal, T. J. Musumeci-Szabo and E. A. Halm (2009). "Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma." Ann Allergy Asthma Immunol **103**(4): 325-331.

Cooper, D., J. Moisan and J.-P. Grgoire (2007). "Adherence to atypical antipsychotic treatment among newly treated patients: a population-based study in schizophrenia." The journal of clinical psychiatry **68**(6): 818-825.

de Wet, H., N. Levitt and B. Tipping (2007). "Executive cognitive impairment detected by simple bedside testing is associated with poor glycaemic control in type 2 diabetes." S Afr Med J **97**(11): 1074-1076.

Demyttenaere, K., A. Adelin, M. Patrick, D. Walthre, D. Katrien and S. Michle (2008). "Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder." International clinical psychopharmacology **23**(1): 36-42.

Donohoe, G., N. Owens, C. O'Donnell, T. Burke, L. Moore, A. Tobin and E. O'Callaghan (2001). "Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis." Eur Psychiatry **16**(5): 293-298.

Fairman, K. A., W. C. Drevets, J. J. Kreisman and F. Teitelbaum (1998). "Course of antidepressant treatment drug type, and prescriber's specialty." Psychiatric Services **49**(9): 1180-1186.

Fleischhacker, W. W., M. A. Oehl and M. Hummer (2003). "Factors influencing compliance in schizophrenia patients." J Clin Psychiatry **64 Suppl 16**: 10-13.

Goldberg D.P., R. K., Downing R., Hesbacher P. (1976). "A comparison of two psychiatric screening tests." Brit.J.Psychiatry **7**(61).

Haynes, R., E. Ackloo, N. Sahota, H. McDonald and X. Yao (2008). "Interventions for enhancing medication adherence." Cochrane Database of Systematic Reviews(2).

- Horne, R. and J. Weinman (1999). "Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness." Journal of Psychosomatic Research **47**(6): 555-567.
- Hunot, V. M., R. Horne, M. N. Leese and R. C. Churchill (2007). "A Cohort Study of Adherence to Antidepressants in Primary Care: The Influence of Antidepressant Concerns and Treatment Preferences." Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry **9**(2): 91-99.
- Insel, K., D. Morrow, B. Brewer and A. Figueredo (2006). "Executive function, working memory, and medication adherence among older adults." J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci **61**(2): P102-107.
- Jonsdottir, H., S. Opjordsmoen, A. B. Birkenaes, C. Simonsen, J. A. Engh, P. A. Ringen, A. Vaskinn, S. Friis, K. Sundet and O. A. Andreassen (2013). "Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder." Acta Psychiatrica Scandinavica **127**(1): 23-33.
- Kessler, R. C., L. Adler, M. Ames, O. Demler, S. Faraone, E. Hiripi, M. J. Howes, R. Jin, K. Secnik, T. Spencer, T. B. Ustun and E. E. Walters (2005). "The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population." Psychol Med **35**(2): 245-256.
- Kessler, R. C., L. Adler, R. Barkley, J. Biederman, C. K. Conners, O. Demler, S. V. Faraone, L. L. Greenhill, M. J. Howes, K. Secnik, T. Spencer, T. B. Ustun, E. E. Walters and A. M. Zaslavsky (2006). "The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication." Am J Psychiatry **163**(4): 716-723.
- Lehane, E. and G. McCarthy (2007). "Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper." Int J Nurs Stud **44**(8): 1468-1477.
- Lepage, M., M. Bodnar, R. Joober and A. Malla (2010). "Is there an association between neurocognitive performance and medication adherence in first episode psychosis?" Early Interv Psychiatry **4**(2): 189-195.
- Lingam, R. and J. Scott (2002). "Treatment non-adherence in affective disorders." Acta Psychiatr Scand **105**(3): 164-172.
- Lovejoy, T. I. and J. A. Suhr (2009). "The relationship between neuropsychological functioning and HAART adherence in HIV-positive adults: a systematic review." J Behav Med **32**(5): 389-405.
- Maidment, R., G. Livingston and C. Katona (2002). "Just keep taking the tablets: adherence to antidepressant treatment in older people in primary care." Int J Geriatr Psychiatry **17**(8): 752-757.
- Manning, K. J., C. Clarke, A. Lorry, D. Weintraub, J. R. Wilkinson, J. E. Duda and P. J. Moberg (2012). "Medication management and neuropsychological performance in Parkinson's disease." Clin Neuropsychol **26**(1): 45-58.
- Marazziti, D., G. Consoli, M. Picchetti, M. Carlini and L. Faravelli (2010). "Cognitive impairment in major depression." Eur J Pharmacol **626**(1): 83-86.
- Martinez-Aran, A., J. Scott, F. Colom, C. Torrent, R. Tabares-Seisdedos, C. Daban, M. Leboyer, C. Henry, G. M. Goodwin, A. Gonzalez-Pinto, N. Cruz, J. Sanchez-Moreno and E. Vieta (2009). "Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder." J Clin Psychiatry **70**(7): 1017-1023.

McDermott, L. M. and K. P. Ebmeier (2009). "A meta-analysis of depression severity and cognitive function." Journal of Affective Disorders.

Misdrahi D, V. H., Lanon C, Bayle F (2009). "The 4-Point ordinal Alliance Self-report: a self-report questionnaire for assessing therapeutic relationships in routine mental health." Comprehensive Psychiatry **50**(2).

Mitchell, A. J. and T. Selmes (2007). "Why don't patients take their medicine? Reasons and solutions in psychiatry." Advances in Psychiatric Treatment **13** (5): 336-346.

O'Carroll, R., J. Whittaker, B. Hamilton, M. Johnston, C. Sudlow and M. Dennis (2011). "Predictors of adherence to secondary preventive medication in stroke patients." Ann Behav Med **41**(3): 383-390.

Olfson, M., S. Marcus, M. Tedeschi and G. Wan (2006). "Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States." The American Journal of Psychiatry **163**(1): 101-108.

Osterberg, L. and T. Blaschke (2005). "Adherence to medication." New England Journal of Medicine, The **353**(5): 487-497.

Ownby, R. L. (2006). "Medication adherence and cognition: Medical, personal and economic factors influence level of adherence in older adults." Geriatrics **61** (2): 30-35.

Patten, S. B., S. H. Kennedy, R. W. Lam, C. O'Donovan, M. J. Filteau, S. V. Parikh and A. V. Ravindran (2009). "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. I. Classification, burden and principles of management." J Affect Disord **117** Suppl 1: S5-14.

Perkins, D. O., H. Gu, P. J. Weiden, J. P. McEvoy, R. M. Hamer, J. A. Lieberman and g. Comparison of Atypicals in First Episode study (2008). "Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study." Journal of Clinical Psychiatry **69**(1): 106-113.

Pichot, P. and T. Lempérière (1964). "Analyse factorielle d'un questionnaire d'auto-évaluation des symptômes dépressifs." Revue de Psychologie Appliquée **14**: 15-29.

Pirkola S, S., Suvisaari J, Elovainio M, Partonen T, et al. (2009). "General health and quality-of-life measures in active, recent and comorbid mental disorders: a population-based health 2000 study." Comprehensive Psychiatry(50).

Robinson, D. G., M. G. Woerner, J. M. Alvir, R. M. Bilder, G. A. Hinrichsen and J. A. Lieberman (2002). "Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder." Schizophr Res **57**(2-3): 209-219.

Roth, R. M., P. K. Isquith and G. A. Gioia (2005). Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version. Lutz, Psychological Assessment Resources.

Safren, S., P. Duran, I. Yovel, C. Perlman and S. Sprich (2007). "Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD." Journal of attention disorders **10**(3): 257-260.

Stilley, C. S., C. M. Bender, J. Dunbar-Jacob, S. Sereika and C. M. Ryan (2010). "The impact of cognitive function on medication management: three studies." Health Psychol **29**(1): 50-55.

Tamburrino, M. B., R. W. Nagel, M. K. Chahal and D. J. Lynch (2009). "Antidepressant medication adherence: a study of primary care patients." Prim Care Companion J Clin Psychiatry **11**(5): 205-211.

Williams, A. B., K. R. Amico, C. Bova and J. A. Womack (2013). "A proposal for quality standards for measuring medication adherence in research." AIDS Behav **17**(1): 284-297.

Woods, S. P. S. P., D. W. D. W. Lovejoy and J. J. D. Ball (2002). "Neuropsychological characteristics of adults with ADHD: a comprehensive review of initial studies." The clinical neuropsychologist **16**(1): 12-34.

DISCUSSION

Cette section résume le travail effectué afin de caractériser la relation entre l'adhésion et les difficultés cognitives et souligne les points les plus importants de même que leurs impacts. Étant donné que l'échelle d'autoévaluation cognitive (EDEC, ou CAES en anglais) n'a pas encore été publiée, le lecteur en retrouvera un exemplaire à l'annexe 1. Malgré certains biais méthodologiques qui seront discutés plus loin, cette étude pilote laisse entrevoir une relation entre les difficultés cognitives telles que perçues par le patient et l'adhésion autorapportée. Les résultats principaux peuvent être circonscrits en trois points:

- 1) **Certaines difficultés cognitives spécifiques sont liées à une faible adhésion:** Les difficultés cognitives perçues telles que rapportées dans le BRIEF-A et l'EDEC (échelle d'autoévaluation cognitive) par le patient étaient en moyenne significativement plus élevées dans le groupe de patients souffrant de trouble de l'humeur et/ou de TDAH qui présentait une adhésion sous-optimale.
 - a. Des sous-domaines semblent plus impliqués que d'autres dans la relation entre la cognition et l'adhésion. Ainsi, les scores d'inhibition (Inhibit), de flexibilité (Shift), de mémoire de travail (Working Memory), de planification/organisation (Plan/Organise) et d'initiation (Initiate) étaient tous en moyenne plus élevés dans le groupe de patients ayant une adhésion sous optimale. L'échelle d'initiation était corrélée avec l'adhésion et montrait une tendance à pouvoir prédire l'adhésion sous optimale.

- b. Les difficultés cognitives perçues telles que rapportées par le patient dans l'EDEC (CAES en anglais) partie-a étaient en moyenne significativement plus élevées dans le groupe de patients, souffrant de trouble de l'humeur et/ou de TDAH, qui présentait une adhésion sous-optimale. L'EDEC évalue les difficultés cognitives perçues en donnant des exemples concrets de la vie de tous les jours comme de s'occuper de ses finances, planifier à l'avance ou trouver le bon mot lors de conversations. Ces difficultés telles que rapportées par le patient étaient en moyenne plus importante chez les patients ayant une adhésion plus pauvre.
- 2) L'adhésion autorapportée n'est pas corrélée avec l'adhésion telle qu'évaluée par le psychiatre traitant. L'adhésion telle que rapportée par le psychiatre traitant était assez élevée avec 84% des sujets inclus dans cette étude ayant une bonne adhésion. Les deux méthodes d'évaluation de l'adhésion autorapportée étaient corrélées entre elles. Toutefois, aucune corrélation significative ne fut mise en valeur entre les échelles autorapportées et l'adhésion telle que rapportée par le psychiatre traitant. Cela signifie donc que certains sujets pouvaient être identifiés comme adhérant par leur psychiatre, mais rapporter d'eux même une adhésion moindre. L'inverse est également possible.
- 3) L'adhésion est affectée par plusieurs autres facteurs, notamment l'intensité de la symptomatologie associée à la dépression et au TDAH. La sévérité des symptômes, tant dépressifs que de TDAH, a été corrélée avec l'adhésion. En effet, le groupe de patients ayant une adhésion sous-optimale présentait une symptomatologie en moyenne plus accrue que les patients du groupe ayant une adhésion optimale. Ce résultat peut être interprété de deux façons. Soit les patients plus symptomatiques

pourraient afficher une adhésion plus pauvre aux médicaments en raison de ces symptômes et de leurs conséquences ou, en raison de leur adhésion plus pauvre aux médicaments, ils bénéficient moins des effets thérapeutiques de la médication et sont donc plus symptomatiques. Une combinaison des deux peut aussi être possible. Ce résultat révèle l'importance du lien entre l'adhésion plus pauvre à la médication et les symptômes psychiatriques.

DIFFICULTÉS COGNITIVES PERÇUES ET ADHÉSION

Existe-t-il une relation entre la qualité de l'adhésion et les fonctions cognitives ? Afin de pouvoir répondre de façon adéquate, il faut d'abord préciser davantage ce qu'évalue le BRIEF-A. Il s'agit d'une adaptation du BRIEF initialement développé pour évaluer les enfants. Il a été adapté en 2005 par R.M. Roth pour l'adulte. Il existe sous forme d'auto-questionnaire tel qu'utilisé dans notre projet de recherche, mais aussi sous forme de questionnaire pour un informateur externe (un membre de la famille ou un proche). Il vise à évaluer les fonctions exécutives autorapportées. Le BRIEF-A a une bonne homogénéité (coefficient alpha = 0,73-0,90) et une bonne stabilité temporelle (corrélation test-retest = 0,82-0,93). Sa validité a également été étudiée (Roth, Isquith et al. 2005).

Le terme fonctions exécutives est un concept large qui fait référence à un ensemble de capacités cognitives d'ordre supérieures liées entre elles. Elles sont impliquées dans des fonctions d'autorégulation qui organisent, dirigent et gèrent des activités cognitives, les réponses émotionnelles et les comportements manifestes (Roth, Lance et al. 2013). Cela inclut donc un éventail d'habiletés cognitives, mais aussi de compétences comportementales. Les fonctions exécutives comprennent le raisonnement verbal, la résolution de problèmes, la

capacité d'organiser un horaire, la planification, la capacité de maintenir l'attention, la résistance aux interférences externes, l'utilisation de la rétroaction, le multitâche, la flexibilité cognitive et la capacité de faire face à la nouveauté (Mahone, Cirino et al. 2002, Chan, Shum et al. 2008). Elles représentent en quelque sorte l'ensemble des fonctions nécessaires pour atteindre un objectif ou exécuter une tâche. Cet ensemble de fonctions est toutefois difficile à évaluer. De pauvres résultats à des tests de fonctions exécutives peuvent être secondaires à des étiologies distinctes rendant difficile leur évaluation exacte et valide. Beaucoup de patients présentant des lésions du lobe frontal, siège présumé des fonctions exécutives, effectuaient les tests neuropsychologiques traditionnels aussi bien que les sujets contrôles, mais manifestaient toutefois beaucoup plus de difficultés dans les activités de la vie quotidienne. Bref, la performance d'un patient à un test n'a pas toujours une valeur prédictive de la façon dont il performera dans une situation complexe du monde extérieur. Il s'agit d'une difficulté de validité écologique (Chan, Shum et al. 2008).

Des autoquestionnaires tels que le BRIEF-A peuvent permettre d'obtenir une évaluation subjective des conséquences quotidiennes du dysfonctionnement exécutif. Son utilité clinique a été démontrée chez plusieurs groupes de patients (Rabin, Roth et al. 2006) dont chez ceux souffrant de TDAH et les patients schizophrènes (Kumbhani, Roth et al. 2010, Bulzacka, Vilain et al. 2013). Le BRIEF-A a donc une validité écologique considérée comme bonne. Toutefois, dans une étude chez les enfants, les scores index du BRIEF (MI et BRI) n'ont montré aucune corrélation significative avec des tests de fonctions exécutives, basés sur la performance (Mahone, Cirino et al. 2002). Pour cette raison, et par devoir de réserve, le terme « *difficultés cognitives autorapportées* » prévaut sur le terme dysfonctions exécutives dans ce travail. C'est dans l'optique de développer un outil simple permettant d'évaluer les

difficultés cognitives et leur impact sur le fonctionnement au quotidien des patients que l'échelle d'autoévaluation cognitive (EDEC ou CAES en anglais) a été créé. Elle s'inspire d'échelles tels le CAARS, le eCog, le Brief A et d'autres échelles élaborées pour évaluer le « mild cognitive impairment ». Cette échelle évalue les difficultés cognitives perçues (partie-a) de même que leur impact sur le fonctionnement (partie-b). Elle a été utilisée pour la première fois dans le contexte de la présente étude, afin de permettre d'évaluer la pertinence de son utilisation. L'EDEC pourrait être un bon complément au BRIEF-A en raison de son évaluation de l'impact des difficultés cognitives sur le fonctionnement des patients, bien que cette section n'a pas montré de corrélation en fonction de l'adhérence dans cette étude pilote. De plus, l'EDEC étant plus courte que le BRIEF-A (16 questions plutôt que 75), elle pourrait s'avérer un outil utile et facile d'utilisation en clinique.

Dans notre étude, le score général du BRIEF-A (GEC) et celui de la partie-a de l'EDEC (relative aux difficultés cognitives autorapportées par le patient) étaient en moyenne significativement plus élevés dans le groupe de patients présentant une adhésion sous-optimale. Il s'agit d'un premier pas dans l'exploration de la relation entre les difficultés cognitives et la qualité de l'adhésion chez les patients souffrant de trouble de l'humeur et/ou de TDAH. Il s'agit de la première étude impliquant des patients souffrant de TDAH à mettre en lumière une telle relation. Au niveau des troubles de l'humeur, cela s'inscrit en continuité avec les résultats obtenus par d'autres équipes. Les difficultés quant aux fonctions exécutives et de la mémoire étaient plus importantes dans un groupe de patients bipolaires ayant une adhésion sous-optimale (Martinez-Aran, Scott et al. 2009) et les difficultés cognitives étaient associées à la non-adhésion chez des patients prenant des antidépresseurs (Ayalon, Arean et al. 2005).

Les sous-domaines cognitifs atteints

Des sous-domaines des fonctions cognitives semblent plus impliqués que d'autres dans la relation entre la cognition et l'adhésion. Dans notre étude, les deux scores index (BRI et MI) et les scores des échelles d'inhibition (Inhibit), de flexibilité (Shift), de mémoire de travail (Working Memory), de planification/organisation (Plan/Organise) et d'initiation (Initiate) étaient tous en moyenne plus élevés dans le groupe de patients ayant une adhésion sous optimale. Une discussion plus approfondie de la signification de ces résultats s'impose (Roth, Isquith et al. 2005, Isquith, Roth et al. 2006).

L'indice de régulation comportementale (BRI) mesure la capacité à maintenir un contrôle approprié de son propre comportement et de ses réponses émotionnelles. Les échelles d'inhibition et de flexibilité en sont deux composantes. L'échelle d'inhibition évalue le contrôle inhibiteur et l'impulsivité soit la capacité à résister et à inhiber un comportement au moment opportun. L'inhibition et le contrôle de l'impulsivité sont cruciaux à la planification, et à la persistance à la tâche. Un individu plus impulsif a plus de chance de se mettre dans des situations où sa médication ne sera pas disponible, ou oubliée. L'échelle de flexibilité évalue la capacité à changer avec aisance d'une situation ou d'un aspect d'un problème à un autre lorsque nécessaire. Plus précisément, elle évaluera l'habilité à résoudre des problèmes de façon flexible ou de changer facilement d'un sujet à l'autre. Ainsi, il est donc plausible qu'une personne ayant plus de difficulté à passer facilement d'une situation à l'autre pourra plus difficilement passer de la tâche qu'il est en train d'effectuer à celle de prendre sa médication au moment opportun (Isquith, Roth et al. 2006).

Par ailleurs, l'indice de métacognition (MI) reflète la capacité de l'individu à initier et générer des idées de résolution de problèmes, à avoir la mémoire de travail nécessaire pour le

faire, à planifier et à organiser ses idées et à organiser son matériel et son environnement. Les échelles de la mémoire de travail, de la planification/organisation et d'initiation en sont 3 des 5 composantes. L'échelle de la mémoire de travail fait référence à la capacité de garder des informations à l'esprit dans le but d'accomplir une tâche, d'encoder de l'information nécessaire à la réalisation des objectifs. La mémoire de travail est essentielle pour mener des activités ayant plus d'une étape, pour compléter des manipulations mentales telles que le calcul mental, et suivre des instructions complexes (Isquith, Roth et al. 2006). Les patients ayant une moins bonne mémoire de travail peuvent donc avoir plus de difficulté à respecter les instructions quant à la prise de médication. Aussi, il est possible qu'ils présentent davantage de difficultés à retenir les instructions données par le personnel médical à propos de la posologie et des effets positifs et négatifs possibles de la médication.

L'échelle de la planification/organisation évalue la capacité d'un individu à gérer les demandes actuelles et futures de tâches précises. La composante de planification fait référence à la capacité à anticiper les événements futurs, à se fixer des objectifs et à élaborer des étapes appropriées à l'avance afin de mener à bien une tâche. Les patients ayant des difficultés à ce niveau auront donc plus de mal à planifier leur prise de médication et risquent davantage d'oublier des doses. Le volet organisation réfère à la capacité à mettre en ordre l'information et à faire ressortir les concepts clés lors d'apprentissage ou lorsqu'ils communiquent avec les autres. Les individus ayant un pointage élevé (reflétant de plus grandes difficultés) à cette échelle auront aussi plus de mal à organiser l'information donnée par l'équipe traitante à propos de leurs prescriptions. Aussi, ils pourront aussi avoir plus de mal à transmettre de l'information claire à propos de leurs croyances à propos de la médication ou d'effets indésirables. Ces difficultés à s'exprimer clairement pourraient aussi

faire en sorte de créer chez eux une certaine frustration de ne pas être compris et ainsi jouer sur l'alliance thérapeutique. Cette échelle, en plus d'avoir un score moyen statistiquement plus élevé dans le groupe de patient ayant une adhésion sous optimale, montrait lors des analyses de tendance et de régression linéaire une corrélation tout juste sous le seuil significatif. Il est donc possible qu'il s'agisse d'un des facteurs prépondérants au niveau de la cognition et de l'adhésion.

L'échelle d'initiation reflète la capacité d'un individu à commencer une activité et à générer par lui-même des idées, des réponses ou des stratégies de résolution de problèmes. Il peut être difficile pour un individu de prendre sa médication adéquatement lorsque le fait même d'initier cette tâche est difficile. Cette échelle est la seule à avoir montré une tendance significative à prédire une moins bonne adhésion lors des analyses de régression linéaire. La difficulté de certains patients à initier des actions semble donc, dans l'échantillon étudié, être le facteur le plus important pour expliquer la relation entre les difficultés cognitives perçues et une plus pauvre adhésion au traitement. Peu d'études ont pu établir une corrélation entre un sous-domaine des fonctions cognitives et l'adhésion chez une population souffrant de troubles de l'humeur et/ou de TDAH. Martinez-Aran et son équipe utilisaient une batterie de tests neuropsychologiques chez des patients bipolaires (Martinez-Aran, Scott et al. 2009). Les domaines d'inhibition des interférences et de la mémoire de travail spatiale étaient les plus touchés. Une autre étude ayant montré un lien entre les difficultés cognitives et l'adhésion au traitement, utilisait les items de rétention mnésique et d'orientation du Mini Mental State Exam (Ayalon, Arean et al. 2005). Notre étude, à notre connaissance, est donc la première à associer la capacité d'initier des tâches ou des actions à une adhésion médicamenteuse plus faible chez des patients avec trouble de l'humeur et/ou TDAH. La nature de cette relation

reste donc à approfondir davantage auprès d'échantillons plus importants. Les implications et les orientations futures pour la recherche sont plus amplement présentées un peu plus loin.

LA COGNITION ET LES AUTRES FACTEURS INFLUENÇANT

L'ADHESION

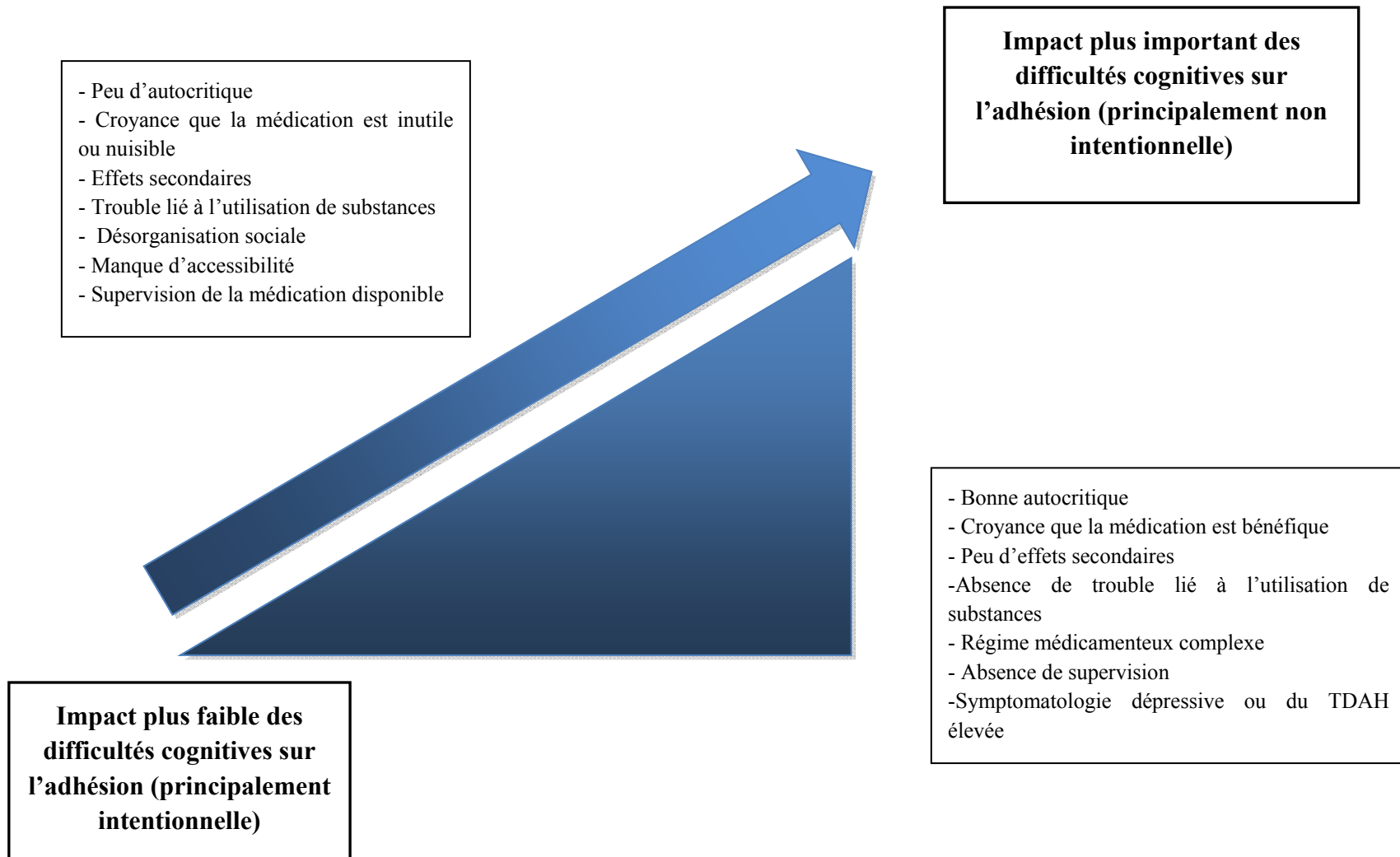
Dans cette étude, le groupe de patients avec une adhésion sous-optimale au traitement, rapportait, en moyenne, davantage de symptômes dépressifs (BDI-13) et de symptômes de TDAH (ASRS). Cette association peut être interprétée de deux façons. Soit les patients plus sévèrement atteints ont davantage tendance à prendre de façon moins assidue leur médication soit, à l'inverse, le fait de ne pas prendre comme il faut leur traitement contribue à ce qu'ils restent davantage symptomatique. Cette deuxième possibilité, soit qu'une adhésion sous optimale contribue à un moins bon contrôle de la symptomatologie, est l'une des hypothèses soulevées par des auteurs pour expliquer la différence observée entre le résultat des essais cliniques et la réalité clinique de tous les jours (Guscott and Taylor 1994, Colom, Vieta et al. 2005).

L'alliance thérapeutique (4-PAS) et les craintes à propos de la médication (BMQ concerns) montraient tous les deux une tendance à être plus élevé dans le groupe d'adhésion sous optimale, mais sans être statistiquement significatif. Cela contraste quelque peu avec la recension qui a décrit à maintes reprises un effet de ces facteurs sur l'adhésion (Kardas, Lewek et al. 2013). Le fait que les échelles, évaluant les difficultés cognitives perçues par les patients, diffèrent davantage entre le groupe d'adhésion optimale et celui d'adhésion sous-optimale que l'alliance thérapeutique et les croyances à la médication peut paraître inattendu.

Cela soulève à nouveau le fait que les facteurs influençant l'adhésion sont complexes, multiples et peuvent probablement s'influencer entre eux. Dans l'exemple précité d'un individu ayant de la difficulté à organiser sa pensée et pouvant ne pas être en mesure de communiquer adéquatement et clairement des craintes à propos de sa médication à son médecin, cet individu pourrait trouver la situation frustrante et l'alliance thérapeutique pourrait en souffrir. De plus, l'importance de certains facteurs semble pouvoir influencer l'impact d'autres. Par exemple, un patient présentant une dysfonction sexuelle secondaire à son antidépresseur pourrait décider de cesser celui-ci ou de ne pas le prendre tous les jours. Qu'il ait ou non des difficultés cognitives n'aura vraisemblablement que peu d'impact dans ce contexte. Toutefois, le même patient, mais qui tolérerait convenablement son antidépresseur et le trouverait efficace, pourrait avoir tendance à manquer des doses en raison de difficultés cognitives. La cognition a plus de chance d'influencer l'adhésion lorsque les problèmes d'adhésion sont non-intentionnels et que l'adhésion est partielle (Donohoe, Owens et al. 2001). Certains facteurs comme l'alliance thérapeutique, les effets secondaires, les croyances négatives à la médication et le manque d'autocritique influenceront davantage la balance décisionnelle du patient à savoir s'il décidera de prendre ou non ça médication. Ils sont plus associés aux problèmes de non-adhésion intentionnelle (Wroe 2002, Ayalon, Arean et al. 2005, Lehane and McCarthy 2007). Dans ce contexte, les difficultés cognitives ne joueront probablement pas un rôle majeur, étant plus associées aux problèmes d'adhésion non intentionnels par exemple en raison d'oublis (Ayalon, Arean et al. 2005). Aussi, certains facteurs risquent de faire ressortir davantage les difficultés cognitives, par exemple le fait d'avoir une polymédication ou plusieurs doses de médication à prendre chaque jour comme c'est parfois le cas en psychiatrie (Mitchell and Selmes 2007, Lovejoy and Suhr 2009). Dans

notre étude, les patients avaient en moyenne 3 à 4 médicaments différents à prendre. La figure 1 illustre de façon schématisée comment l'impact des troubles cognitifs sur l'adhésion pourra être modulé par les autres facteurs mentionnés plus tôt.

Figure 2 : Impact des difficultés cognitives sur l'adhésion à la médication en fonction des autres facteurs présents



AVANTAGES ET LIMITES DES OUTILS DE MESURE

Un des avantages principaux d'évaluer les difficultés cognitives de façon autorapportée est la facilité à laquelle cette utilisation peut être transposée en clinique. À titre d'exemple, le BRIEF-A prend environ 15 minutes à remplir par le patient et environ autant à interpréter. L'EDEC-A est encore plus courte et pourrait facilement être remplie dans une salle d'attente et interprétée immédiatement par le clinicien ou un membre de l'équipe traitante par la suite. Une évaluation neuropsychologique demande beaucoup plus de temps et doit être effectuée par du personnel beaucoup plus formé dans ce domaine (AQNP 2013). Au Québec, l'accessibilité publique nécessite une référence médicale et un délai d'attente est souvent nécessaire avant d'obtenir une évaluation. Des échelles autorapportées ont donc beaucoup plus de chance d'être largement intégrées à la pratique clinique et pourraient être utiles pour dépister les patients présentant des difficultés cognitives et conséquemment à risque de présenter une moins bonne adhésion.

Le revers de la médaille, surtout du point de vue de la recherche, est qu'il s'agit de données plus subjectives. Des données autorapportées peuvent parfois ne pas concorder avec d'autres types d'évaluations, par exemple les tests neuropsychologiques. L'EDEC, en particulier, n'a pas été encore validé et le BRIEF, bien que valide sur le plan écologique, a parfois été non corrélé avec des tests des fonctions exécutives basés sur la performance (Mahone, Cirino et al. 2002). Une batterie de tests neuropsychologiques plus poussés, pourrait permettre de mettre davantage en lumière les domaines précis de la cognition qui influencent l'adhésion à la médication.

Un raisonnement similaire peut-être appliqué aux mesures de l'adhésion pharmacologique. Les résultats de cette étude sur l'adhésion autorapportée et rapportée par le clinicien l'illustrent bien. L'adhésion telle que rapportée par le psychiatre traitant était assez élevée. Dans les recherches passées, un taux d'adhésion pharmacologique de plus de 80% est généralement considéré comme une bonne adhésion (Osterberg and Blaschke 2005). D'après cette définition, 84% des sujets inclus dans cette étude avaient une bonne adhésion selon le psychiatre traitant. Il s'agit de chiffres nettement plus élevés que ceux rapportés dans la recension pour les troubles de l'humeur, dont la médiane est d'environ 60% (40% de non-adhésion) (Lingam and Scott 2002). Le taux d'adhésion rapporté par le psychiatre traitant dans notre étude concorde davantage au taux de 86% retrouvé chez des patients souffrant de TDAH lors d'une évaluation autorapportée (Safren, Duran et al. 2007). Lors de méthodes objectives d'évaluation de l'adhésion des patients souffrant de TDAH, ce chiffre tombe toutefois aussi bas que 52% (Caisley and Muller 2012).

Les deux méthodes d'évaluation de l'adhésion autorapportée étaient corrélées entre elles. Toutefois, un aspect intéressant de notre projet de recherche était l'absence de corrélation significative entre les échelles autorapportée et l'adhésion telle que rapportée par le psychiatre traitant. Cela signifie donc que certains sujets pouvaient être identifiés comme adhérent par leur psychiatre, mais rapporter d'eux même une adhésion moindre. Il est important de souligner que l'évaluation de l'adhérence faite par le psychiatre était basée largement sur le questionnaire du patient, alors que l'autoévaluation était faite dans l'anonymat. L'inverse est également possible. La recension scientifique a déjà amplement décrit les variations importantes qui peuvent subvenir entre les méthodes subjectives et objectives de mesure de l'adhésion (Sabate 2003, Osterberg and Blaschke 2005, Williams,

Amico et al. 2013). L'absence de mesure objective de l'adhésion telle que l'utilisation d'un pilulier électronique enregistrant les ouvertures du contenant par le patient ou encore le compte des comprimés, limite donc la validité de notre étude. Les méthodes subjectives de mesure de l'adhésion ont également tendance à la surestimer (Sabate 2003). Cette surestimation probable de l'adhésion en raison de la méthode autorapportée utilisée dans notre étude mena à la nécessité de modifier l'échelle MARS en une variable dichotomique limitant ainsi les analyses statistiques.

Solutions pour préciser l'impact de la cognition sur l'adhésion

Cette étude pilote pose les bases pour de futures investigations dans le domaine de l'adhésion à la médication chez les patients souffrant de TDAH et chez les patients atteints de trouble de l'humeur. Tout d'abord, l'EDEC devra éventuellement être validée et cette démarche nécessitera de vérifier sa concordance interne et sa fiabilité test-retest. De même, une comparaison avec d'autres outils existants comme le BRIEF-A, mais idéalement avec des tests neuropsychologiques standard, pourra être faite. Dans un prochain projet de recherche, il serait d'ailleurs important d'ajouter aux mesures autorapportées une batterie de tests neuropsychologique. L'utilisation de façon conjointe des questionnaires autorapportés tel que le BRIEF-A et l'EDEC et d'une batterie de tests neuropsychologiques permettra d'obtenir un portrait à la fois objectif et subjectif des sujets étudiés dans une optique de recherche. Les tests neuropsychologiques apporteront plus de précision à la relation entre certaines fonctions cognitives mesurées objectivement et l'adhésion à la médication. De plus, ces données objectives pourront être analysées pour évaluer la possibilité d'une corrélation avec les données plus subjectives obtenues par le BRIEF-A et l'EDEC. Dans la même optique, une

mesure objective de l'adhésion à la médication devra être incluse et comparée aux méthodes plus subjectives. Idéalement, un pilulier électronique, considéré par plusieurs comme le « gold standard » serait utilisé (Osterberg and Blaschke 2005, Williams, Amico et al. 2013). Il permettrait également d'évaluer l'adhésion pendant une période de quelques semaines sans avoir de biais de rappel. Afin de comparer plus facilement l'adhésion rapportée par le clinicien et celle rapportée par le patient, une question similaire à celle posée au psychiatre traitant, lors de notre étude, devrait être incluse dans le questionnaire du patient (de façon générale, vous pensez que votre patient prend quel pourcentage de la médication que vous lui prescrivez : a) de 0 à 25%, b) entre 25 et 50% c) entre 50 et 80% d) entre 80 et 95% e) plus de 95%).

Afin de tenter de mieux comprendre comment la cognition et les autres facteurs peuvent s'influencer, une approche qualitative pourrait être utilisée. Ce type d'approche a l'avantage d'explorer plus en profondeur les liens entre ces différents facteurs, tant du point de vue du patient que de celui de son entourage et du médecin traitant. La méthode qualitative est de plus en plus utilisée dans la recherche sur la perception face au traitement (Iyer, Banks et al. 2013), les facteurs influençant l'adhésion (Chong, Aslani et al. 2013) et des moyens pouvant améliorer l'adhésion (Mall, Sibeko et al. 2013).

IMPLICATION CLINIQUE ET ORIENTATIONS FUTURES

Le but principal d'avoir une meilleure compréhension de l'impact des difficultés cognitives sur l'adhésion à la médication est de permettre de trouver des moyens d'améliorer l'adhésion au traitement. Il est permis d'espérer qu'une telle amélioration mènerait à une meilleure réponse clinique pour le patient tant au niveau symptomatologique que sur sa qualité

de vie et son fonctionnement. De plus une meilleure adhésion pourrait entraîner une diminution des coûts et de l'utilisation des services de santé de même qu'une amélioration des problématiques d'invalidité reliées au TDAH et au trouble de l'humeur.

De nombreux efforts ont été faits pour tenter de diminuer la non-adhésion à la médication. Une des premières approches préconisées dans les troubles de l'humeur fut d'inclure davantage de psychoéducation, notamment à propos des risques de rechutes et du modèle de vulnérabilité-stress (Colom, Vieta et al. 2005) et d'encourager les cliniciens à rechercher et reconnaître la non-adhésion et les facteurs qui l'influencent (Lingam and Scott 2002). Toutefois, la psychoéducation seule, semble n'avoir que de modestes effets sur l'adhésion à la médication. En effet, dans une recension des écrits sur les interventions visant à améliorer l'adhésion chez les patients souffrant de dépression, la psychoéducation seule n'apportait pas de bénéfice ni à l'adhésion pharmacologique, ni au pronostic (Vergouwen, Bakker et al. 2003) Elle aurait toutefois tendance à se montrer plus efficace lorsqu'elle est combinée à d'autres approches telles que l'implication plus importante d'une infirmière et une bonne collaboration entre la première et la deuxième ligne (Gilbody, Whitty et al. 2003). Une approche plaçant l'emphase sur l'alliance thérapeutique avec le patient et l'impliquant autant que possible dans le choix de traitement a été proposée chez les patients déprimés en première ligne suite à des travaux qualitatifs de recherche (Byrne, Regan et al. 2006). Des interventions ciblant spécifiquement les difficultés cognitives ont été effectuées chez les patients souffrant de schizophrénie et de trouble schizo-affectif. Une des stratégies adoptées fut d'utiliser des piluliers munis d'une alarme rappelant au patient de prendre sa médication. Cette stratégie permettait d'améliorer l'adhésion au traitement et de réduire les rechutes. (Velligan, Diamond et al. 2008).

Dans une revue Cochrane parue en 2008, Haynes et son équipe ont synthétisé les résultats des interventions visant l'amélioration de l'adhésion pharmacologique dans les conditions chroniques. Les stratégies efficaces utilisaient une combinaison de certains de ces éléments : donner des instructions et des conseils plus complets au patient, utiliser des rappels, avoir un suivi plus serré, de l'autosurveillance supervisée, des récompenses pour les succès, le recours à la thérapie familiale, de couple ou d'autre psychothérapie, l'intervention de crise ou encore des suivis téléphoniques. Des prises de contact fréquentes avec le patient, lors desquelles une attention est portée à l'adhésion, semblent constituer le point central et commun de toutes ces interventions (Haynes, Ackloo et al. 2008). Un moyen fort simple était de simplifier le régime médicamenteux. Les autres interventions étaient souvent complexes, nécessitaient beaucoup de ressources et d'argent. De plus, même lorsqu'elles fonctionnaient, ces interventions n'avaient que peu d'efficacité (Haynes, Ackloo et al. 2008).

Une meilleure compréhension de l'adhésion, notamment de sa relation avec les difficultés cognitives pourrait éventuellement permettre d'améliorer ces interventions de plusieurs façons. La poursuite de la recherche afin de mieux cerner et préciser les domaines cognitifs liés à une plus pauvre adhésion pourrait mener à raffiner les interventions offertes aux patients. De plus, certaines interventions semblent ne pas avoir le même impact selon les caractéristiques des patients étudiés (Velligan, Mintz et al. 2013). Il serait donc intéressant de moduler les interventions selon les caractéristiques des patients. C'est ce que proposent des lignes directrices pour tenter d'améliorer l'adhésion pharmacologique chez les patients souffrant de trouble bipolaire ou de schizophrénie (Velligan, Weiden et al. 2009). Il reste toutefois souvent difficile pour le clinicien d'évaluer convenablement l'adhésion et les

facteurs qui l'influencent pour un patient donné. L'utilisation d'échelle comme l'EDEC ou le BRIEF-A prend alors tout son sens : avoir la possibilité de dépister les patients à plus haut risque de pauvre adhésion en raison de leurs difficultés cognitives. En ciblant ces patients et en leur offrant des interventions spécifiquement liées à leurs difficultés, il est possible que celles-ci se montrent plus efficaces que lorsqu'elles sont offertes à un groupe de patients parmi lesquels certains n'ont que peu de difficultés cognitives. L'idée d'offrir des interventions ajustées spécifiquement à certains sous groupe de patients pourrait permettre de tirer le maximum des interventions déjà existantes et éventuellement de les améliorer. La reconnaissance de l'influence des troubles cognitifs sur l'adhésion des patients souffrant de TDAH ou/et de trouble de l'humeur pourra permettre de les faire bénéficier de ces interventions. Parmi de nouvelles interventions, avec la montée de l'utilisation des téléphones intelligents, la création d'une application visant à diminuer l'impact des difficultés cognitives sur l'adhésion serait à envisager. Une telle application pourrait aider les patients à planifier leur prise de médication et un système de rappel pourrait limiter l'impact de leurs difficultés à initier d'eux-mêmes cette action et éviter les oublis.

LIMITES

Les limites liées aux échelles de mesure autorapportées ont déjà été amplement discutées. D'autres particularités pourraient aussi limiter l'impact de nos résultats. Tout d'abord, certains facteurs pouvant influencer l'adhésion à la médication n'ont pas été évalués, notamment les effets secondaires, l'utilisation de substances et la présence d'un trouble de personnalité comorbide. Certains médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'humeur

peuvent parfois causer des effets secondaires sur le plan cognitif. Des patients présentant un tel effet secondaire pourraient prendre la décision de cesser leur médication volontairement par crainte de cet effet et non directement en raison de leurs difficultés cognitives. L'utilisation de substance et la présence d'un trouble de personnalité comorbide peuvent toutes deux diminuer l'adhésion, mais aussi assombrir le pronostic. Il est possible que certains patients du groupe d'adhésion sous-optimal aient présenté davantage de symptômes pour cette raison.

Il se peut que les patients présentant des troubles cognitifs, même lorsqu'ils en sont conscients et les rapportent d'eux-mêmes, puissent ne pas se souvenir ou se rendre compte des erreurs et oublis involontaires qu'ils commettent dans leur prise de médication et donc surestimer leur adhésion à la médication.

Un autre point majeur à retenir est qu'il est difficile de savoir, chez notre population étudiée, à quel moment une adhésion sous-optimale vient contribuer de façon cliniquement significative au tableau observé. Le fait que les patients présentaient plus de symptômes en moyenne lorsqu'ils faisaient partie du groupe d'adhésion sous-optimal tend à suggérer qu'une adhésion sous-optimale a une différence cliniquement significative. Il faut tout de même garder en tête qu'une amélioration de l'adhésion ne va pas toujours de pair avec une amélioration clinique dans certaines études (Velligan, Mintz et al. 2013).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce mémoire a permis de mettre en relief l'importance des problématiques d'adhésion au traitement pharmacologique dans le monde médical et plus particulièrement chez les populations souffrant de troubles de l'humeur et de TDAH. La complexité du concept d'adhésion et des différents facteurs qui peuvent l'influencer a été décrite. Notre étude a permis de poser les bases de l'exploration de la relation entre les troubles cognitifs et l'adhésion médicamenteuse. Elle a mis en évidence qu'un groupe de patients de cette population ayant une adhésion sous-optimale présentaient davantage de troubles cognitifs autorapportés qu'un groupe ayant une adhésion optimale. Les domaines de l'inhibition ou contrôle des impulsions, de la flexibilité, de la mémoire de travail, de la planification et de l'organisation étaient impliqués. La capacité à initier des tâches avait la relation la plus significative avec l'adhésion, étant corrélée avec elle.

L'adhésion autorapportée et l'adhésion rapportée par le clinicien n'étaient pas corrélées rappelant que ce que le médecin croit que son patient fait et ce que celui-ci dit faire est parfois différent. Il soulève aussi une des faiblesses de cette recherche soit l'absence d'outils de mesure plus objectifs de l'adhésion et de difficultés cognitives. Les limites de ces outils de mesure et des moyens pour y remédier dans une future recherche ont été présentées.

Les patients étudiés ayant une adhésion sous-optimale présentaient aussi davantage de symptômes dépressifs et de TDAH et une tendance non statistiquement significative à avoir une moins bonne alliance thérapeutique et plus de craintes face à la médication. Le lien entre

la cognition et les autres facteurs influençant l'adhésion a été discuté. Il apparaît que la cognition jouera un rôle plus important dans l'adhésion médicamenteuse lorsque celle-ci est non-intentionnelle et partielle. En d'autres mots, lorsque le patient désire prendre sa médication, mais ne la prend pas de façon régulière en raison d'oubli, de difficulté à initier cette action ou de manque d'organisation.

Une reconnaissance de la contribution des difficultés cognitives au problème de non-adhésion pourrait permettre de tenter de nouvelles interventions chez cette population afin d'améliorer leur adhésion. De plus, l'utilisation d'échelles autorapportées comme le BRIEF-A et l'EDEC se montre prometteuse en vue d'identifier les patients les plus à même de bénéficier d'interventions visant spécifiquement à limiter l'impact de leurs difficultés cognitives sur leur adhésion. Cibler davantage les patients à risque et moduler les interventions visant à améliorer leur adhésion pourrait permettre d'améliorer l'efficacité de ces interventions qui reste jusqu'à maintenant plutôt faible.

Bibliographie

- Adler, L. A., T. Spencer, S. V. Faraone, R. C. Kessler, M. J. Howes, J. Biederman and K. Secnik (2006). "Validity of Pilot Adult ADHD Self- Report Scale (ASRS) to Rate Adult ADHD Symptoms." Annals of Clinical Psychiatry: The official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists **18**(3): 145 - 148.
- Aikens, J., D. Nease and M. Klinkman (2008). "Explaining patients' beliefs about the necessity and harmfulness of antidepressants." Annals of family medicine **6**(1): 23-29.
- Aikens, J. E., D. E. Nease, Jr., D. P. Nau, M. S. Klinkman and T. L. Schwenk (2005). "Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication." Ann Fam Med **3**(1): 23-30.
- Albert, S. M., S. R. Flater, R. Clouse, G. Todak, Y. Stern and K. Marder (2003). "Medication management skill in HIV: I. Evidence for adaptation of medication management strategies in people with cognitive impairment. II. Evidence for a pervasive lay model of medication efficacy." AIDS Behav **7**(3): 329-338.
- Albert, S. M., C. M. Weber, G. Todak, C. Polanco, R. Clouse, M. McElhiney, J. Rabkin, Y. Stern and K. Marder (1999). "An observed performance test of medication management ability in HIV: Relation to neuropsychological status and medication adherence outcomes." AIDS and Behavior **3** (2): 121-128.
- Ammassari, A., A. Antinori, M. S. Aloisi, M. P. Trotta, R. Murri, L. Bartoli, A. D. Monforte, A. W. Wu and F. Starace (2004). "Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons." Psychosomatics **45**(5): 394-402.
- Ammassari, A., M. P. Trotta, R. Murri, F. Castelli, P. Narciso, P. Noto, J. Vecchiet, A. D'Arminio Monforte, A. W. Wu and A. Antinori (2002). "Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature." J Acquir Immune Defic Syndr **31 Suppl 3**: S123-127.
- Andrade, S. E., K. H. Kahler, F. Frech and K. A. Chan (2006). "Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases." Pharmacoepidemiol Drug Saf **15**(8): 565-574; discussion 575-567.
- AQNP. (2013). "Association québécoise des neuropsychologues." Retrieved novembre 2013, from <http://www.aqnp.ca>.
- Aronson, J. K. (2007). "Editors' view, Compliance, concordance, adherence." Br J Clin Pharmacol **63**(4): 383-384.
- Aronson, J. K. (2007). "Time to abandon the term 'patient concordance'." Br J Clin Pharmacol **64**(5): 711-713.
- Avants, S. K., A. Margolin, L. A. Warburton, K. A. Hawkins and J. Shi (2001). "Predictors of nonadherence to HIV-related medication regimens during methadone stabilization." Am J Addict **10**(1): 69-78.
- Ayalon, L., P. A. Arean and J. Alvidrez (2005). "Adherence to antidepressant medications in black and Latino elderly patients." Am J Geriatr Psychiatry **13**(7): 572-580.

Barclay, T. R., C. H. Hinkin, S. A. Castellon, K. I. Mason, M. J. Reinhard, S. D. Marion, A. J. Levine and R. S. Durvasula (2007). "Age-associated predictors of medication adherence in HIV-positive adults: health beliefs, self-efficacy, and neurocognitive status." Health Psychol **26**(1): 40-49.

Bates, T. R., V. M. Connaughton and G. F. Watts (2009). "Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology." Expert Opin Pharmacother **10**(18): 2973-2985.

Becker, B. W., A. D. Thames, E. Woo, S. A. Castellon and C. H. Hinkin (2011). "Longitudinal change in cognitive function and medication adherence in HIV-infected adults." AIDS Behav **15**(8): 1888-1894.

Bell, J. S., M. S. Airaksinen, A. Lyles, T. F. Chen and P. Aslani (2007). "Concordance is not synonymous with compliance or adherence." Br J Clin Pharmacol **64**(5): 710-711; author reply 711-713.

Bond, D. J., G. Hadjipavlou, R. W. Lam, R. S. McIntyre, S. Beaulieu, A. Schaffer and M. Weiss (2012). "The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder." Ann Clin Psychiatry **24**(1): 23-37.

Bourque, P. and D. Beaudette (1982). "Étude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires francophones." Revue canadienne des Sciences du comportement **14**(3): 211-218.

Brooks, C. M., J. M. Richards, C. L. Kohler, S. J. Soong, B. Martin, R. A. Windsor and W. C. Bailey (1994). "Assessing adherence to asthma medication and inhaler regimens: a psychometric analysis of adult self-report scales." Med Care **32**(3): 298-307.

Bruce, J. M., L. M. Hancock, P. Arnett and S. Lynch (2010). "Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition." J Behav Med **33**(3): 219-227.

Bull, S. A., X. H. Hu, E. M. Hunkeler, J. Y. Lee, E. E. Ming, L. E. Markson and B. Fireman (2002). "Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication." JAMA **288**(11): 1403-1409.

Bulzacka, E., J. Vilain, F. Schürhoff, A. Méary, M. Leboyer and A. Szöke (2013). "A self administered executive functions ecological questionnaire (the Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version) shows impaired scores in a sample of patients with schizophrenia." Mental Illness **5**(e4): 14-16.

Byrne, N., C. Regan and G. Livingston (2006). "Adherence to treatment in mood disorders." Curr Opin Psychiatry **19**(1): 44-49.

CADDRA (2011). Lignes directrices canadiennes sur le TDAH. Toronto, ON.

Caisley, H. and U. Muller (2012). "Adherence to medication in adults with attention deficit hyperactivity disorder and pro re nata dosing of psychostimulants: a systematic review." Eur Psychiatry **27**(5): 343-349.

Chan, R. C., D. Shum, T. Touloupoulou and E. Y. Chen (2008). "Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues." Arch Clin Neuropsychol **23**(2): 201-216.

Chiatti, C., S. Bustacchini, G. Furneri, L. Mantovani, M. Cristiani, C. Misuraca and F. Lattanzio (2012). "The economic burden of inappropriate drug prescribing, lack of adherence and compliance, adverse drug events in older people: a systematic review." Drug Saf **35** **Suppl 1**: 73-87.

- Chong, W. W., P. Aslani and T. F. Chen (2013). "Health care providers' perspectives of medication adherence in the treatment of depression: a qualitative study." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **48**(10): 1657-1666.
- Christensen, L., R. Sasane, P. Hodgkins, C. Harley and S. Tetali (2010). "Pharmacological treatment patterns among patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective claims-based analysis of a managed care population." Curr Med Res Opin **26**(4): 977-989.
- Clatworthy, J., R. Bowskill, R. Parham, T. Rank, J. Scott and R. Horne (2009). "Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework." J Affect Disord **116**(1-2): 51-55.
- Cohen, J. L., D. M. Mann, J. P. Wisnivesky, R. Home, H. Leventhal, T. J. Musumeci-Szabo and E. A. Halm (2009). "Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma." Ann Allergy Asthma Immunol **103**(4): 325-331.
- Colom, F., E. Vieta, A. Martinez-Aran, M. Reinares, A. Benabarre and C. Gasto (2000). "Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients." J Clin Psychiatry **61**(8): 549-555.
- Colom, F., E. Vieta, M. J. Tacchi, J. Sanchez-Moreno and J. Scott (2005). "Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders." Bipolar Disord **7 Suppl 5**: 24-31.
- Contardo, C., A. C. Black, J. Beauvais, K. Dieckhaus and M. I. Rosen (2009). "Relationship of prospective memory to neuropsychological function and antiretroviral adherence." Arch Clin Neuropsychol **24**(6): 547-554.
- Cooper, D., J. Moisan and J.-P. Grgoire (2007). "Adherence to atypical antipsychotic treatment among newly treated patients: a population-based study in schizophrenia." The journal of clinical psychiatry **68**(6): 818-825.
- Cotrell, V., K. Wild and T. Bader (2006). "Medication management and adherence among cognitively impaired older adults." J Gerontol Soc Work **47**(3-4): 31-46.
- Cramer, J. A., A. Roy, A. Burrell, C. J. Fairchild, M. J. Fuldeore, D. A. Ollendorf and P. K. Wong (2008). "Medication compliance and persistence: terminology and definitions." Value Health **11**(1): 44-47.
- Daleboudt, G. M., E. Broadbent, F. McQueen and A. A. Kaptein (2011). "Intentional and unintentional treatment nonadherence in patients with systemic lupus erythematosus." Arthritis Care Res (Hoboken) **63**(3): 342-350.
- de Wet, H., N. Levitt and B. Tipping (2007). "Executive cognitive impairment detected by simple bedside testing is associated with poor glycaemic control in type 2 diabetes." S Afr Med J **97**(11): 1074-1076.
- Demyttenaere, K., A. Adelin, M. Patrick, D. Walthre, D. Katrien and S. Michle (2008). "Six-month compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder." International clinical psychopharmacology **23**(1): 36-42.
- DiMatteo, M. R., H. S. Lepper and T. W. Croghan (2000). "Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence." Arch Intern Med **160**(2101-2107).
- Donohoe, G., N. Owens, C. O'Donnell, T. Burke, L. Moore, A. Tobin and E. O'Callaghan (2001). "Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: a discriminant function analysis." Eur Psychiatry **16**(5): 293-298.

Ettenhofer, M. L., J. Foley, S. A. Castellon and C. H. Hinkin (2010). "Reciprocal prediction of medication adherence and neurocognition in HIV/AIDS." Neurology **74**(15): 1217-1222.

Ettenhofer, M. L., C. H. Hinkin, S. A. Castellon, R. Durvasula, J. Ullman, M. Lam, H. Myers, M. J. Wright and J. Foley (2009). "Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection." Am J Geriatr Psychiatry **17**(4): 281-290.

Fairman, K. A., W. C. Drevets, J. J. Kreisman and F. Teitelbaum (1998). "Course of antidepressant treatment drug type, and prescriber's specialty." Psychiatric Services **49**(9): 1180-1186.

Fakhoury, W. K., D. Wright and M. Wallace (2001). "Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline." Int Clin Psychopharmacol **16**(3): 153-162.

Farmer, K. C. (1999). "Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice." Clinical therapeutics **21**(6): 1074-1090; discussion 1073.

Fenton, W. S., C. R. Blyler and R. K. Heinssen (1997). "Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings." Schizophr Bull **23**(4): 637-651.

Fishman, P. A., P. E. Stang and S. L. Hogue (2007). "Impact of comorbid attention deficit disorder on the direct medical costs of treating adults with depression in managed care." J Clin Psychiatry **68**(2): 248-253.

Fleischhacker, W. W., M. A. Oehl and M. Hummer (2003). "Factors influencing compliance in schizophrenia patients." J Clin Psychiatry **64 Suppl 16**: 10-13.

Gilbody, S., P. Whitty, J. Grimshaw and R. Thomas (2003). "Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review." JAMA **289**(23): 3145-3151.

Goethe, J., S. Woolley, A. Cardoni, B. Woznicki and D. Piez (2007). "Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence." Journal of clinical psychopharmacology **27**(5): 451-458.

Goldberg D.P., R. K., Downing R., Hesbacher P. (1976). "A comparison of two psychiatric screening tests." Brit.J.Psychiat **7**(61).

Gray, S. L., J. E. Mahoney and D. K. Blough (2001). "Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge." Ann Pharmacother **35**(5): 539-545.

Guscott, R. and L. Taylor (1994). "Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. Efficacy, effectiveness and efficiency." Br J Psychiatry **164**(6): 741-746.

Hayes, T. L., N. Larimer, A. Adami and J. A. Kaye (2009). "Medication adherence in healthy elders: small cognitive changes make a big difference." J Aging Health **21**(4): 567-580.

Haynes, R., E. Ackloo, N. Sahota, H. McDonald and X. Yao (2008). "Interventions for enhancing medication adherence." Cochrane Database of Systematic Reviews(2).

Hinkin, C. H., S. A. Castellon, R. S. Durvasula, D. J. Hardy, M. N. Lam, K. I. Mason, D. Thrasher, M. B. Goetz and M. Stefaniak (2002). "Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity." Neurology **59**(12): 1944-1950.

Hinkin, C. H., D. J. Hardy, K. I. Mason, S. A. Castellon, R. S. Durvasula, M. N. Lam and M. Stefaniak (2004). "Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse." AIDS **18 Suppl 1**: S19-25.

- Horne, R. and J. Weinman (1999). "Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness." Journal of Psychosomatic Research **47**(6): 555-567.
- Hunot, V. M., R. Horne, M. N. Leese and R. C. Churchill (2007). "A Cohort Study of Adherence to Antidepressants in Primary Care: The Influence of Antidepressant Concerns and Treatment Preferences." Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry **9**(2): 91-99.
- Insel, K., D. Morrow, B. Brewer and A. Figueredo (2006). "Executive function, working memory, and medication adherence among older adults." J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci **61**(2): P102-107.
- Isaac, L. M. and R. M. Tamblyn (1993). "Compliance and cognitive function: a methodological approach to measuring unintentional errors in medication compliance in the elderly. McGill-Calgary Drug Research Team." Gerontologist **33**(6): 772-781.
- Isquith, P. K., R. M. Roth, G. A. Gioia and P. Staff (2006). "Behavior Rating Inventory of Executive Function Adult Version: Interpretive Report." Lutz: Psychological Assessment Resources.
- Iyer, S., N. Banks, M. A. Roy, P. Tibbo, R. Williams, R. Manchanda, P. Chue and A. Malla (2013). "A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: Part I-patient perspectives." Can J Psychiatry **58**(5 Suppl 1): 14S-22S.
- Jacobs, U., M. S. De Castro, F. D. Fuchs and M. B. Ferreira (2011). "The influence of cognition, anxiety and psychiatric disorders over treatment adherence in uncontrolled hypertensive patients." PLoS One **6**(8): e22925.
- Jeste, S. D., T. L. Patterson, B. W. Palmer, C. R. Dolder, S. Goldman and D. V. Jeste (2003). "Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia." Schizophr Res **63**(1-2): 49-58.
- Johansen, R., K. Hestad, V. C. Iversen, I. Agartz, K. Sundet, O. A. Andreassen and I. Melle (2011). "Cognitive and clinical factors are associated with service engagement in early-phase schizophrenia spectrum disorders." J Nerv Ment Dis **199**(3): 176-182.
- Jonsdottir, H., S. Opjordsmoen, A. B. Birkenaes, C. Simonsen, J. A. Engh, P. A. Ringen, A. Vaskinn, S. Friis, K. Sundet and O. A. Andreassen (2013). "Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder." Acta Psychiatrica Scandinavica **127**(1): 23-33.
- Julius, R. J., M. A. Novitsky, Jr. and W. R. Dubin (2009). "Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice." J Psychiatr Pract **15**(1): 34-44.
- Kardas, P., P. Lewek and M. Matyjaszczyk (2013). "Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews." Front Pharmacol **4**: 91.
- Kessler, R. C., L. Adler, M. Ames, O. Demler, S. Faraone, E. Hiripi, M. J. Howes, R. Jin, K. Secnik, T. Spencer, T. B. Ustun and E. E. Walters (2005). "The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population." Psychol Med **35**(2): 245-256.
- Kessler, R. C., L. Adler, R. Barkley, J. Biederman, C. K. Conners, O. Demler, S. V. Faraone, L. L. Greenhill, M. J. Howes, K. Secnik, T. Spencer, T. B. Ustun, E. E. Walters and A. M. Zaslavsky (2006). "The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication." Am J Psychiatry **163**(4): 716-723.

Kooij, J. J., M. Rosler, A. Philipsen, S. Wachter, J. Dejonckheere, A. van der Kolk, M. van Agthoven and B. Schauble (2013). "Predictors and impact of non-adherence in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder receiving OROS methylphenidate: results from a randomized, placebo-controlled trial." BMC Psychiatry **13**: 36.

Kumbhani, S. R., R. M. Roth, C. L. Kruck, L. A. Flashman and T. W. McAllister (2010). "Nonclinical obsessive-compulsive symptoms and executive functions in schizophrenia." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **22**(3): 304-312.

Lacro, J. P., L. B. Dunn, C. R. Dolder, S. G. Leckband and D. V. Jeste (2002). "Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature." J Clin Psychiatry **63**(10): 892-909.

Lakatos, P. L. (2009). "Prevalence, predictors, and clinical consequences of medical adherence in IBD: how to improve it?" World J Gastroenterol **15**(34): 4234-4239.

Lam, R. W., S. H. Kennedy, S. Grigoriadis, R. S. McIntyre, R. Milev, R. Ramasubbu, S. V. Parikh, S. B. Patten and A. V. Ravindran (2009). "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy." J Affect Disord **117 Suppl 1**: S26-43.

Lamouroux, A., A. Magnan and D. Vervloet (2005). "Compliance, observance ou adhésion thérapeutique: de quoi parlons-nous?" Revue des Maladies Respiratoires **22**(1): 31-34.

Latalova, K., J. Prasko, T. Diveky and H. Velartova (2011). "Cognitive impairment in bipolar disorder." Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub **155**(1): 19-26.

Lehane, E. and G. McCarthy (2007). "Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper." Int J Nurs Stud **44**(8): 1468-1477.

Lepage, M., M. Bodnar, R. Joobar and A. Malla (2010). "Is there an association between neurocognitive performance and medication adherence in first episode psychosis?" Early Interv Psychiatry **4**(2): 189-195.

Lingam, R. and J. Scott (2002). "Treatment non-adherence in affective disorders." Acta Psychiatr Scand **105**(3): 164-172.

Llorca, P. M. (2008). "Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes." Psychiatry Res **161**(2): 235-247.

Loffler, W., R. Kilian, M. Toumi and M. C. Angermeyer (2003). "Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and noncompliance with neuroleptic treatment." Pharmacopsychiatry **36**(3): 105-112.

Lôo, H., A. Galinowski, M.-F. Poirier, H. F., K. M.-O., C. F. and O. J.-P. (2004). "Antidépresseurs, Historique." EMC-Psychiatrie.

Lovejoy, T. I. and J. A. Suhr (2009). "The relationship between neuropsychological functioning and HAART adherence in HIV-positive adults: a systematic review." J Behav Med **32**(5): 389-405.

Mackin, R. S. and P. A. Arean (2007). "Cognitive and psychiatric predictors of medical treatment adherence among older adults in primary care clinics." Int J Geriatr Psychiatry **22**(1): 55-60.

Mahone, E. M., P. T. Cirino, L. E. Cutting, P. M. Cerrone, K. M. Hagelthorn, J. R. Hiemenz, H. S. Singer and M. B. Denckla (2002). "Validity of the behavior rating inventory of executive function in children with ADHD and/or Tourette syndrome." Arch Clin Neuropsychol **17**(7): 643-662.

Maidment, R., G. Livingston and C. Katona (2002). "Just keep taking the tablets: adherence to antidepressant treatment in older people in primary care." Int J Geriatr Psychiatry **17**(8): 752-757.

Mall, S., G. Sibeko, H. Temmingh, D. J. Stein, P. Milligan and C. Lund (2013). "Using a treatment partner and text messaging to improve adherence to psychotropic medication: a qualitative formative study of service users and caregivers in Cape Town, South Africa." Afr J Psychiatry (Johannesbg) **16**(5): 364-370.

Manning, K. J., C. Clarke, A. Lorry, D. Weintraub, J. R. Wilkinson, J. E. Duda and P. J. Moberg (2012). "Medication management and neuropsychological performance in Parkinson's disease." Clin Neuropsychol **26**(1): 45-58.

Marazziti, D., G. Consoli, M. Picchetti, M. Carlini and L. Faravelli (2010). "Cognitive impairment in major depression." Eur J Pharmacol **626**(1): 83-86.

Martinez-Aran, A., J. Scott, F. Colom, C. Torrent, R. Tabares-Seisdedos, C. Daban, M. Leboyer, C. Henry, G. M. Goodwin, A. Gonzalez-Pinto, N. Cruz, J. Sanchez-Moreno and E. Vieta (2009). "Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder." J Clin Psychiatry **70**(7): 1017-1023.

Masand, P. S., M. Roca, M. S. Turner and J. M. Kane (2009). "Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review." Prim Care Companion J Clin Psychiatry **11**(4): 147-154.

McDermott, L. M. and K. P. Ebmeier (2009). "A meta-analysis of depression severity and cognitive function." J Affect Disord **119**(1-3): 1-8.

Meade, C. S., N. A. Conn, L. M. Skalski and S. A. Safren (2011). "Neurocognitive impairment and medication adherence in HIV patients with and without cocaine dependence." Journal of Behavioral Medicine **34**(2): 128-138.

Merikangas, K. R., H. S. Akiskal, J. Angst, P. E. Greenberg, R. M. Hirschfeld, M. Petukhova and R. C. Kessler (2007). "Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication." Arch Gen Psychiatry **64**(5): 543-552.

Misdrahi, D., H. Verdoux, C. Lanon and F. Bayle (2009). "The 4-Point ordinal Alliance Self-report: a self-report questionnaire for assessing therapeutic relationships in routine mental health." Comprehensive Psychiatry **50**(2).

Mitchell, A. J. (2006). "Depressed patients and treatment adherence." Lancet **367**(9528): 2041-2043.

Mitchell, A. J. and T. Selmes (2007). "Why don't patients take their medicine? Reasons and solutions in psychiatry." Advances in Psychiatric Treatment **13** (5): 336-346.

Moore, D. J., K. Blackstone, S. P. Woods, R. J. Ellis, J. H. Atkinson, R. K. Heaton, I. Grant, G. Hnrc and G. The Tmarc (2012). "Methamphetamine use and neuropsychiatric factors are associated with antiretroviral non-adherence." AIDS Care **24**(12): 1504-1513.

Morrell, R. W., D. C. Park, D. P. Kidder and M. Martin (1997). "Adherence to antihypertensive medications across the life span." Gerontologist **37**(5): 609-619.

O'Carroll, R., J. Whittaker, B. Hamilton, M. Johnston, C. Sudlow and M. Dennis (2011). "Predictors of adherence to secondary preventive medication in stroke patients." Ann Behav Med **41**(3): 383-390.

Oehl, M., M. Hummer and W. W. Fleischhacker (2000). "Compliance with antipsychotic treatment." Acta Psychiatr Scand Suppl(407): 83-86.

Okuno, J., H. Yanagi and S. Tomura (2001). "Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community?" Eur J Clin Pharmacol **57**(8): 589-594.

Olfson, M., S. Marcus, M. Tedeschi and G. Wan (2006). "Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States." The American Journal of Psychiatry **163**(1): 101-108.

Osterberg, L. and T. Blaschke (2005). "Adherence to medication." N Engl J Med **353**(5): 487-497.

Ownby, R. L. (2006). "Medication adherence and cognition. Medical, personal and economic factors influence level of adherence in older adults." Geriatrics **61**(2): 30-35.

Papaioannou, A., C. C. Kennedy, L. Dolovich, E. Lau and J. D. Adachi (2007). "Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies." Drugs Aging **24**(1): 37-55.

Parikh, S. V., Z. V. Segal, S. Grigoriadis, A. V. Ravindran, S. H. Kennedy, R. W. Lam and S. B. Patten (2009). "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication." J Affect Disord **117 Suppl 1**: S15-25.

Hertzog, H., Leventhal, R. W., Morrell, E., Leventhal, D., Birchmore, M., Martin and J. Bennett (1999). "Medication adherence in rheumatoid arthritis patients: older is wiser." J Am Geriatr Soc **47**(2): 172-183.

Park, Y. H., H. Kim, S. N. Jang and C. K. Koh (2013). "Predictors of adherence to medication in older Korean patients with hypertension." European Journal of Cardiovascular Nursing **12**(1): 17-24.

Patten, S. B., S. H. Kennedy, R. W. Lam, C. O'Donovan, M. J. Filteau, S. V. Parikh and A. V. Ravindran (2009). "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. I. Classification, burden and principles of management." J Affect Disord **117 Suppl 1**: S5-14.

Patten, S. B., J. L. Wang, J. V. Williams, S. Currie, C. A. Beck, C. J. Maxwell and N. El-Guebaly (2006). "Descriptive epidemiology of major depression in Canada." Can J Psychiatry **51**(2): 84-90.

Patterson, T., J. Lacro, C. McKibbin, S. Moscona, T. Hughs and D. Jeste (2002). "Medication Management Ability Assessment: Results From a Performance-Based Measure in Older Outpatients With Schizophrenia." Journal of Clinical Psychopharmacology **22**(1).

Perkins, D. O. (2002). "Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia." J Clin Psychiatry **63**(12): 1121-1128.

Perkins, D. O., H. Gu, P. J. Weiden, J. P. McEvoy, R. M. Hamer and J. A. Lieberman (2008). "Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study." J Clin Psychiatry **69**(1): 106-113.

Perwien, A., J. Hall, A. Swensen and R. Swindle (2004). "Stimulant treatment patterns and compliance in children and adults with newly treated attention-deficit/hyperactivity disorder." J Manag Care Pharm **10**(2): 122-129.

Pichot, P. and T. Lempérière (1964). "Analyse factorielle d'un questionnaire d'auto-évaluation des symptômes dépressifs." Revue de Psychologie Appliquée **14**: 15-29.

Piette, J. D., M. Heisler, S. Krein and E. A. Kerr (2005). "The role of patient-physician trust in moderating medication nonadherence due to cost pressures." Arch Intern Med **165**(15): 1749-1755.

Pirkola S, S., Suvisaari J, Elovainio M, Partonen T, et al. (2009). "General health and quality-of-life measures in active, recent and comorbid mental disorders: a population-based health 2000 study." Comprehensive Psychiatry(50).

Platt, A. B., A. R. Localio, C. M. Brensinger, D. G. Cruess, J. D. Christie, R. Gross, C. S. Parker, M. Price, J. P. Metlay, A. Cohen, C. W. Newcomb, B. L. Strom, M. S. Laskin and S. E. Kimmel (2008). "Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study." Pharmacoepidemiol Drug Saf **17**(9): 853-860.

Pullar, T., S. Kumar, H. Tindall and M. Feely (1989). "Time to stop counting the tablets?" Clinical pharmacology and therapeutics **46**(2): 163-168.

Rabin, L. A., R. M. Roth, P. K. Isquith, H. A. Wishart, K. E. Nutter-Upham, N. Pare, L. A. Flashman and A. J. Saykin (2006). "Self- and informant reports of executive function on the BRIEF-A in MCI and older adults with cognitive complaints." Arch Clin Neuropsychol **21**(7): 721-732.

Raebel, M. A., J. Schmittdiel, A. J. Karter, J. L. Konieczny and J. F. Steiner (2013). "Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases." Med Care **51**(8 Suppl 3): S11-21.

Ramos-Quiroga, J. A., R. Bosch, X. Castells, S. Valero, M. Nogueira, N. Gomez, S. Yelmo, M. Ferrer, Y. Martinez and M. Casas (2008). "Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate : a chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder." CNS Drugs **22**(7): 603-611.

Rittmannsberger, H., T. Pachinger, P. Keppelmuller and J. Wancata (2004). "Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment." Psychiatr Serv **55**(2): 174-179.

Robinson, D. G., M. G. Woerner, J. M. Alvir, R. M. Bilder, G. A. Hinrichsen and J. A. Lieberman (2002). "Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder." Schizophr Res **57**(2-3): 209-219.

Rosen, M. I., J. E. Beauvais, M. O. Rigsby, J. T. Salahi, C. E. Ryan and J. A. Cramer (2003). "Neuropsychological correlates of suboptimal adherence to metformin." J Behav Med **26**(4): 349-360.

Rosenberg, K. P., K. L. Bleiberg, J. Koscis and C. Gross (2003). "A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance." J Sex Marital Ther **29**(4): 289-296.

Rosler, M., M. Casas, E. Konofal and J. Buitelaar (2010). "Attention deficit hyperactivity disorder in adults." World J Biol Psychiatry **11**(5): 684-698.

Roth, R. M., P. K. Isquith and G. A. Gioia (2005). "Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version." Lutz: Psychological Assessment Resources.

Roth, R. M., C. E. Lance, P. K. Isquith, A. S. Fischer and P. R. Giancola (2013). "Confirmatory factor analysis of the behavior rating inventory of executive function-adult version in healthy adults and application to attention-deficit/hyperactivity disorder." Arch Clin Neuropsychol **28**(5): 425-434.

Sabate, E. (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. W. H. Organisation. Geneva.

Sadock, B. J. and V. A. Sadock (2003). Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry, Behavioral sciences/Clinical psychiatry. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins.

Safren, S., P. Duran, I. Yovel, C. Perlman and S. Sprich (2007). "Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD." Journal of attention disorders **10**(3): 257-260.

Salas, M., B. I. t. Veld, P. v. d. Linden, A. Hofman, M. Breteler and B. Wicker (2001). "Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: The Rotterdam Study." Clinical Pharmacology and Therapeutics.

Selnes, O. A. (2002). "Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV infection." J Acquir Immune Defic Syndr **31 Suppl 3**: S132-135.

Simpson, S. H., D. T. Eurich, S. R. Majumdar, R. S. Padwal, R. T. Tsuyuki, J. Varney and J. A. Johnson (2006). "A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality." BMJ **333**(7557): 15.

Sirey, J. A., M. L. Bruce, G. S. Alexopoulos, D. A. Perlick, P. Raue, S. J. Friedman and B. S. Meyers (2001). "Perceived stigma as a predictor of treatment discontinuation in young and older outpatients with depression." Am J Psychiatry **158**(3): 479-481.

Smith, T. E., J. W. Hull, M. Goodman, A. Hedayat-Harris, D. F. Willson, L. M. Israel and R. L. Munich (1999). "The relative influences of symptoms, insight, and neurocognition on social adjustment in schizophrenia and schizoaffective disorder." J Nerv Ment Dis **187**(2): 102-108.

Solomon, T. M. and P. N. Halkitis (2008). "Cognitive executive functioning in relation to HIV medication adherence among gay, bisexual, and other men who have sex with men." AIDS Behav **12**(1): 68-77.

Sorensen, S. V., T. Baker, R. Fleurence, J. Dixon, C. Roberts, S. Haider and D. Hughes (2009). "Cost and clinical consequence of antibiotic non-adherence in acute exacerbations of chronic bronchitis." Int J Tuberc Lung Dis **13**(8): 945-954.

Stevenson, F. A., K. Cox, N. Britten and Y. Dunder (2004). "A systematic review of the research on communication between patients and health care professionals about medicines: the consequences for concordance." Health Expect **7**(3): 235-245.

Stilley, C. S., C. M. Bender, J. Dunbar-Jacob, S. Sereika and C. M. Ryan (2010). "The impact of cognitive function on medication management: three studies." Health Psychol **29**(1): 50-55.

Stip, E., A. Abdel-Baki, D. Bloom, S. Grignon and M. A. Roy (2011). "[Long-acting injectable antipsychotics: an expert opinion from the Association des medecins psychiatres du Quebec]." Can J Psychiatry **56**(6): 367-376.

Stoehr, G. P., S. Y. Lu, L. Lavery, J. V. Bilt, J. A. Saxton, C. C. Chang and M. Ganguli (2008). "Factors associated with adherence to medication regimens in older primary care patients: the Steel Valley Seniors Survey." Am J Geriatr Pharmacother **6**(5): 255-263.

Tamburrino, M. B., R. W. Nagel, M. K. Chahal and D. J. Lynch (2009). "Antidepressant medication adherence: a study of primary care patients." Prim Care Companion J Clin Psychiatry **11**(5): 205-211.

Tarantino, V., G. Cappellari, C. Cardaioli, R. Rumiati, L. Savadori, E. Barilli and P. Bisiacchi (2010). "Sociocognitive factors associated with nonadherence to medication after hospital discharge." Behavioral Medicine **36** (3): 100-107.

ten Doesschate, M. C., C. L. H. Bockting, M. W. J. Koeter and A. Schene (2009). "Predictors of nonadherence to continuation and maintenance antidepressant medication in patients with remitted recurrent depression." The journal of clinical psychiatry **70**(1): 63-69.

Thames, A. D., J. Moizel, S. E. Panos, S. M. Patel, D. A. Byrd, H. F. Myers, G. E. Wyatt and C. H. Hinkin (2012). "Differential predictors of medication adherence in HIV: findings from a sample of African American and Caucasian HIV-positive drug-using adults." *AIDS Patient Care & Stds* **26**(10): 621-630.

Thiruchselvam, T., G. Naglie, R. Moineddin, J. Charles, L. Orlando, S. Jaglal, W. Snow and M. C. Tierney (2012). "Risk factors for medication nonadherence in older adults with cognitive impairment who live alone." *Int J Geriatr Psychiatry* **27**(12): 1275-1282.

Velligan, D., J. Mintz, N. Maples, L. Xueying, S. Gajewski, H. Carr and C. Sierra (2013). "A randomized trial comparing in person and electronic interventions for improving adherence to oral medications in schizophrenia." *Schizophr Bull* **39**(5): 999-1007.

Velligan, D. I., P. M. Diamond, J. Mintz, N. Maples, X. Li, J. Zeber, L. Ereshefsky, Y. W. Lam, D. Castillo and A. L. Miller (2008). "The use of individually tailored environmental supports to improve medication adherence and outcomes in schizophrenia." *Schizophr Bull* **34**(3): 483-493.

Velligan, D. I., P. J. Weiden, M. Sajatovic, J. Scott, D. Carpenter, R. Ross and J. P. Docherty (2009). "The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness." *J Clin Psychiatry* **70** *Suppl 4*: 1-46; quiz 47-48.

Vergouwen, A. C., A. Bakker, W. J. Katon, T. J. Verheij and F. Koerselman (2003). "Improving adherence to antidepressants: a systematic review of interventions." *J Clin Psychiatry* **64**(12): 1415-1420.

Vermeire, E., H. Hearnshaw, P. Van Royen and J. Denekens (2001). "Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review." *J Clin Pharm Ther* **26**(5): 331-342.

Wagner, G. J. (2002). "Predictors of antiretroviral adherence as measured by self-report, electronic monitoring, and medication diaries." *AIDS Patient Care STDS* **16**(12): 599-608.

Waldrop-Valverde, D., D. L. Jones, F. Gould, M. Kumar and R. L. Ownby (2010). "Neurocognition, health-related reading literacy, and numeracy in medication management for HIV infection." *AIDS Patient Care and STDs* **24** (8): 477-484.

Waldrop-Valverde, D., R. L. Ownby, F. L. Wilkie, A. Mack, M. Kumar and L. Metsch (2006). "Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV-positive injecting drug users." *AIDS Behav* **10**(3): 287-297.

Walsh, J., S. Mandalia and B. Gazzard (2002). "Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome." *AIDS* **16**(2): 269-277.

Williams, A. B., K. R. Amico, C. Bova and J. A. Womack (2013). "A proposal for quality standards for measuring medication adherence in research." *AIDS Behav* **17**(1): 284-297.

Woods, S. P., M. S. Dawson, E. Weber, S. Gibson, I. Grant and J. H. Atkinson (2009). "Timing is everything: antiretroviral nonadherence is associated with impairment in time-based prospective memory." *J Int Neuropsychol Soc* **15**(1): 42-52.

Woods, S. P., D. W. Lovejoy and J. D. Ball (2002). "Neuropsychological characteristics of adults with ADHD: a comprehensive review of initial studies." *Clin Neuropsychol* **16**(1): 12-34.

Woods, S. P., L. M. Moran, C. L. Carey, M. S. Dawson, J. E. Iudicello, S. Gibson, I. Grant and J. H. Atkinson (2008). "Prospective memory in HIV infection: is "remembering to

remember" a unique predictor of self-reported medication management?" Arch Clin Neuropsychol **23**(3): 257-270.

Wroe, A. L. (2002). "Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision making." J Behav Med **25**(4): 355-372.

Yatham, L. N., S. H. Kennedy, C. O'Donovan, S. Parikh, G. MacQueen, R. McIntyre, V. Sharma, P. Silverstone, M. Alda, P. Baruch, S. Beaulieu, A. Daigneault, R. Milev, L. T. Young, A. Ravindran, A. Schaffer, M. Connolly and C. P. Gorman (2005). "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies." Bipolar Disord **7 Suppl 3**: 5-69.

Yatham, L. N., S. H. Kennedy, S. V. Parikh, A. Schaffer, S. Beaulieu, M. Alda, C. O'Donovan, G. Macqueen, R. S. McIntyre, V. Sharma, A. Ravindran, L. T. Young, R. Milev, D. J. Bond, B. N. Frey, B. I. Goldstein, B. Lafer, B. Birmaher, K. Ha, W. A. Nolen and M. Berk (2013). "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013." Bipolar Disord **15**(1): 1-44.

Yen, C. F., C. S. Chen, C. H. Ko, M. L. Yeh, S. J. Yang, J. Y. Yen, C. F. Huang and C. C. Wu (2005). "Relationships between insight and medication adherence in outpatients with schizophrenia and bipolar disorder: prospective study." Psychiatry Clin Neurosci **59**(4): 403-409.

Zivin, K., D. Ganoczy, P. N. Pfeiffer, E. M. Miller and M. Valenstein (2009). "Antidepressant Adherence After Psychiatric Hospitalization Among VA Patients with Depression." Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research.

Zogg, J. B., S. P. Woods, E. Weber, J. E. Iudicello, M. S. Dawson and I. Grant (2010). "HIV-associated prospective memory impairment in the laboratory predicts failures on a semi-naturalistic measure of health care compliance." Clin Neuropsychol **24**(6): 945-962.

Annexe 1 : Échelle d'autoévaluation cognitive (EDEC)

Échelle d'autoévaluation cognitive

S.V.Tourjman ©

| Avez-vous des difficultés : | Aucune- ment | Légère- ment | Modéré- ment | Beaucoup | Extrême- ment |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|----------|------------------|
| 1. de mémoire ex. oublier ce qui c'est passé il y a quelques jours Ceci dérange votre fonctionnement | 0 | 1 2 3 | 4 5 6 | 7 8 9 | 10 |
| 2. de mémoire ex. oublier des conversations qui ce sont passé il y a quelques jours Ceci dérange votre fonctionnement | 0 | 1 2 3 | 4 5 6 | 7 8 9 | 10 |
| 3. de mémoire ex. se rendre compte que vous vous répétez Ceci dérange votre fonctionnement | 0 | 1 2 3 | 4 5 6 | 7 8 9 | 10 |
| 4. à communiquer vos idées en mot Ceci dérange votre fonctionnement | 0 | 1 2 3 | 4 5 6 | 7 8 9 | 10 |
| 5. à trouver le bon mot lors de conversation Ceci dérange votre fonctionnement | 0 | 1 2 3 | 4 5 6 | 7 8 9 | 10 |

Échelle d'autoévaluation cognitive

S.V.Tourjman ©

| | Aucune- ment | Légèrèment | Modérément | Beaucoup | Extrême- ment |
|---|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 6. à oublier le sens de mots commun | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| Ceci dérange votre fonctionnement | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| 7. à penser avant d'agir | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| Ceci dérange votre fonctionnement | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| 8. à planifier d'avance | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| Ceci dérange votre fonctionnement | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| 9. à retrouver votre chemin dans un endroit que vous connaissez | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| Ceci dérange votre fonctionnement | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| 10. à suivre des directions sur une carte | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| Ceci dérange votre fonctionnement | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| 11. à garder votre chambre/ maison organisé | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |
| Ceci dérange votre fonctionnement | (0) | (1) (2) (3) | (4) (5) (6) | (7) (8) (9) | (10) |

Échelle d'autoévaluation cognitive

S.V.Tourjman ©

| | Aucune- ment | Légèrem- ent | Modérem- ent | Beaucoup | Extrême- ment |
|--|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| <p>12. à cuisiner ou travailler et parler en même temps</p> <p>Ceci dérange votre fonctionnement</p> | ○ 0 | ○ 1 ○ 2 ○ 3 | ○ 4 ○ 5 ○ 6 | ○ 7 ○ 8 ○ 9 | ○ 10 |
| | ○ 0 | ○ 1 ○ 2 ○ 3 | ○ 4 ○ 5 ○ 6 | ○ 7 ○ 8 ○ 9 | ○ 10 |
| <p>13. à se concentrer sur une tâche sans être distrait par ce qui se passe autour de vous</p> <p>Ceci dérange votre fonctionnement</p> | ○ 0 | ○ 1 ○ 2 ○ 3 | ○ 4 ○ 5 ○ 6 | ○ 7 ○ 8 ○ 9 | ○ 10 |
| | ○ 0 | ○ 1 ○ 2 ○ 3 | ○ 4 ○ 5 ○ 6 | ○ 7 ○ 8 ○ 9 | ○ 10 |
| <p>14. à organiser vos finances</p> <p>Ceci dérange votre fonctionnement</p> | ○ 0 | ○ 1 ○ 2 ○ 3 | ○ 4 ○ 5 ○ 6 | ○ 7 ○ 8 ○ 9 | ○ 10 |
| | ○ 0 | ○ 1 ○ 2 ○ 3 | ○ 4 ○ 5 ○ 6 | ○ 7 ○ 8 ○ 9 | ○ 10 |
| <p>15. à faire deux choses en même temps</p> <p>Ceci dérange votre fonctionnement</p> | ○ 0 | ○ 1 ○ 2 ○ 3 | ○ 4 ○ 5 ○ 6 | ○ 7 ○ 8 ○ 9 | ○ 10 |
| | ○ 0 | ○ 1 ○ 2 ○ 3 | ○ 4 ○ 5 ○ 6 | ○ 7 ○ 8 ○ 9 | ○ 10 |
| <p>16. à maintenir vos documents et courrier organisé</p> <p>Ceci dérange votre</p> | ○ 0 | ○ 1 ○ 2 ○ 3 | ○ 4 ○ 5 ○ 6 | ○ 7 ○ 8 ○ 9 | ○ 10 |
| | ○ 0 | ○ 1 ○ 2 ○ 3 | ○ 4 ○ 5 ○ 6 | ○ 7 ○ 8 ○ 9 | ○ 10 |