

Facteurs influençant l'observance médicamenteuse dans le trouble bipolaire

Factors related to treatment compliance in bipolar disorder

Hichem Kassaoui, Saoussen Bouhlel, Jaafar Nakhli, Imen Ben Mahmoud, Selma Ben Nasr, Béchir Ben Hadj Ali.

Service de psychiatrie, Hôpital Farhat Hached Sousse

RÉSUMÉ

Prérequis : La mauvaise observance aux médicaments est un phénomène fréquent dans les troubles bipolaires. Elle est associée à une augmentation du coût de soins et une majoration de la souffrance aussi bien des patients que de leurs proches.

Objectif : Identifier les facteurs sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques influençant l'observance thérapeutique dans le trouble bipolaire.

Méthodes : C'est une étude transversale menée auprès de 50 patients atteints d'un trouble bipolaire de type I ou II selon les critères du DSM-IV TR. Les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques ont été recueillies auprès des patients mêmes et de leurs dossiers médicaux. L'observance thérapeutique a été évaluée à l'aide de l'échelle MARS (Medication Adherence Rating Scale) de Thompson.

Résultats : L'âge moyen de nos patients était de 31,9 ans. Le diagnostic le plus fréquent était le trouble bipolaire de type I (60%). La plupart des participants était célibataires (n=30 ; 60%) et vivaient avec leurs familles. Les facteurs qui ont été associés à la mauvaise observance thérapeutique dans notre étude étaient l'âge jeune, la consommation de toxiques, les effets indésirables du traitement et la complexité de la prescription, le manque d'éducation sur la maladie et le traitement, les faibles ressources financières et les antécédents d'épisodes maniaques ou mixtes.

Conclusions : Les mesures visant l'amélioration de l'observance médicamenteuse chez les patients bipolaires doivent être axées sur la bonne information des patients sur leur maladie, la simplification des prescriptions médicamenteuses et la lutte contre les effets indésirables notamment chez les sujets jeunes, ayant des conduites addictives et un faible revenu.

Mots-clés

Observance de la prescription- compliance- trouble bipolaire

SUMMARY

Background: Medication non-adherence is a major problem in patients with bipolar disorder as it is associated to poor clinical outcomes with frequent relapses and consequently poor quality of life. The reasons that patients are non adherent with medication are not well understood by clinicians who often consider it as related to the illness itself.

Aims: To assess sociodemographic, clinical and therapeutic factors related to medication compliance in bipolar disorder.

Methods: A cross-sectional study was conducted at the department of psychiatry of FarhatHached Hospital of Sousse. We included 50 outpatients with bipolar disorder type I or II according to the criteria of the DSM-IV TR. The sociodemographic, clinical and therapeutic data were collected and adherence was evaluated with the Medication Adherence Report Scale (MARS) of Thompson.

Results: The mean age of our patients was of 31.9 years. The most frequent diagnosis was the bipolar disorder type I (60 %). Most of the participants were single (n=30; 60%), unemployed and living with their families. Factors associated to medication non-adherence were: young age, addiction, complexity and adverse effects of medications, lack of information about the disease and utility of treatments, low income and type I of bipolar disorder.

Conclusion: Improving medication compliance strategies in bipolar patients must take into account psycho education of patients about their disease and simplification of prescriptions that must be also well tolerated mainly in young subjects, having addictive behaviors and low income.

Key- words

bipolar disorder- patient compliance- adherence

L'observance thérapeutique reflète la fréquence à laquelle un patient consent à suivre les recommandations de son médecin, concernant un programme thérapeutique donné. La non observance pose un problème fréquent dans la prise en charge des maladies chroniques que ce soit en médecine générale ou dans les différentes spécialités médicales[1]. En psychiatrie en général, les symptômes de la maladie peuvent constituer une entrave de plus à l'observance thérapeutique et ce qui est d'ailleurs le cas pour le trouble bipolaire. En effet, le caractère cyclique des épisodes thymiques et le retour naturel à un fonctionnement normal entre ces épisodes emmène souvent les patients à croire qu'ils sont guéris définitivement et les poussent fréquemment à abandonner leurs traitements[2].

Dans son dernier rapport sur la santé mentale l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que le trouble bipolaire représente la troisième cause d'handicap psychique dans le monde[1].

Dans cette pathologie, les thymorégulateurs constituent la pierre angulaire du traitement qui en plus de leur effet curatif lors des épisodes, ont au long court un effet préventif sur les récurrences thymiques. Ce dernier effet ne peut toutefois être obtenu qu'avec une prise régulière du traitement et à des doses efficaces. En cas de mauvaise observance, le risque de rechutes et d'hospitalisations est élevé faisant accroître ainsi le coût de cette maladie pour la société.

Les différentes études menées sur l'observance s'accordent sur le fait que ses déterminants peuvent être classés en quatre catégories : des facteurs liés au patient, des facteurs liés au traitement, des facteurs liés au médecin et à la relation médecin-malade, des facteurs liés patient et au regard qu'il porte sur la maladie et les traitements, des facteurs liés à son entourage et des facteurs liés au système de soins [3].

Dans le cas du trouble bipolaire, la quasi-totalité de ces facteurs ont été identifiés dans des pays occidentaux, mais peu ou pas de facteurs ont été étudiés dans les pays en voie de développement notamment dans notre contexte socioculturel tunisien.

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'observance thérapeutique chez les patients atteints de trouble bipolaire et les facteurs qui lui sont associés.

MÉTHODES

Pour répondre à nos objectifs nous avons mené une enquête transversale et descriptive au service des consultations externes de psychiatrie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse sur une période s'étalant du mois d'octobre au mois de décembre 2012. Nous avons inclus de façon non conséquente les patients suivis depuis au moins un an pour un trouble bipolaire selon les critères diagnostiques du DSM-IV TR [4] et qui étaient en

euthymie depuis au moins deux mois selon l'avis du psychiatre traitant.

Nous avons exclu les patients non consentants ainsi que ceux qui avaient des troubles cognitifs altérant leur capacité à répondre aux questions posées.

La collecte de données a été effectuée par la passation d'un questionnaire évaluant les caractéristiques sociodémographiques et cliniques. Pour l'étude du comportement d'observance, nous avons employé l'échelle Medication Adherence Rating Scale de Thompson (MARS). Elle comporte 10 items auxquels le patient doit répondre par oui ou non. Les items sont cotés 0 pour une réponse par non et 1 pour une réponse par oui sauf les items 7 et 8 qui sont cotés 1 pour non et 0 pour oui. Le résultat est exprimé sous la forme d'un score total compris entre 0 et 10. Le score seuil a été fixé à 7 [5]. Un score supérieur à 7 indique une bonne observance et un score inférieur ou égal à 7 indique une mauvaise observance.

L'analyse des données a comporté des analyses descriptives et comparatives. Les analyses descriptives ont permis de caractériser l'échantillon selon les variables étudiées et de tracer le profil de l'observance thérapeutique. La partie comparative a permis de déterminer la relation entre l'observance thérapeutique et les facteurs sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques. Toutes les analyses des données ont été effectuées à l'aide de la version 18,0 du logiciel SPSS. La comparaison des moyennes a été faite à l'aide du test « t » de Student et la comparaison des pourcentages à l'aide du test de χ^2 . Nous avons effectué une analyse univariée et dans tous les tests statistiques le seuil de signification a été fixé à 5%.

RÉSULTATS

Notre échantillon se composait par autant d'hommes que de femmes (sexe ratio=1,08). L'âge des participants variait entre 18 et 60 ans avec un âge moyen de 31,9 ±11,4ans.

Concernant le statut civil, 60% (n=30) des participants étaient célibataires et vivaient en famille. Sur le plan professionnel, 76% (n=38) étaient sans emploi ou travaillaient de façon irrégulière. Quant au niveau d'instruction, huit patients ont accompli des études secondaires et huit autres ont fait des études universitaires. Pour ce qui est de l'origine géographique, 86% (n=43) des sujets étaient issus d'un milieu urbain ou périurbain et résidaient dans le gouvernorat de Sousse. La plupart des patients (n=32 ; 70%) pouvaient accéder facilement au dispensaire local pour récupérer leurs traitements puisque la distance séparant leur domicile de la structure de soins la plus proche ne dépassait pas trois kilomètres. Cinq patients (10%) prenaient un moyen de transport pour aller au dispensaire. Alors que pour se rendre à l'hôpital, la majorité 76% (n=38) dépensaient de

deux à six dinars pour prendre un moyen de transport. Dans 84% (n=42) des cas, le revenu mensuel du patient ou celui de sa famille lorsque ce dernier était en chômage était inférieur à 500 Dinars.

En ce qui concerne la consommation de substance spsycho-actives dans cette population, le produit le plus consommé était le tabac (n=20; 40%) puis l'alcool (n=18 ; 36%) et en dernier venait le cannabis (n=3 ; 6 %). En se basant sur l'échelle MARS, seulement 20% des patients étaient observant.

Les raisons évoquées spontanément par les patients pour expliquer l'arrêt partiel ou total de leurs traitements étaient dominées le manque d'information sur la maladie et le traitement (95%), les effets sédatifs du traitement (82,5%), les effets neurovégétatifs (72,5%), la durée prolongée du traitement (57,5%), la guérison (50%) et la crainte de devenir dépendant aux médicaments (42,5%), le déni de la maladie (7%) et l'oubli (4%).

La comparaison des différentes caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques entre les patients observant et non observant a montré que plusieurs facteurs étaient liés au comportement d'observance (Tableau 1).

Tableau 1 : Facteurs liés à l'observance thérapeutique chez les patients atteints de trouble bipolaire

Caractéristique	Ensemble de la population moy±DS ou (%)	Patients observant	Patients non observant	p
Age (ans)	31,9±11,4	39,6 ±10,4	29,98 ±11,02	0,016
Sexe				
Masculin	26	15,4	84,6	0,3
Féminin	24	25	75	
Mode de vie				
En famille	44	20,5	79,5	0,69
Seul	6	16,7	83,3	
Scolarité				
Primaire	34	17,6	82,4	0,38
Secondaire	8	12,5	87,5	
Universitaire	8	13,5	62,5	
Situation professionnelle				
Emploi régulier	12	23,8	76,8	0,57
Emploi irrégulier	17	25	75	
Sans emploi	21	11,8	88,2	
Etat civil				
Célibataire	30	16,7	83,3	0,59
Marié(e)	17	29,4	70,6	
Divorcé(e) et veuf (ve)	3	0	100	
Revenu mensuel				
<500 DT	42	16,7	83,3	0,012
≥500DT et<1000DT	4	0	100	
≥ 1000DT	4	75	25	
Habitat				
Rural	52	14,3	85,7	0,68
Urbain+ périurbain	48	20,9	79,1	
Toxique				
Tabac	12	13,3	86,7	0,003
Alcool	26	0	100	
Cannabis	60	0	100	
Aucun	2	50	50	
Type de trouble bipolaire				
Type I	60	10	90	0,03
Type II	40	35	65	
Nombre de comprimés/jour				
<6	60	44,4	55,6	0,04
≥6	40	6,25	93,75	
Nombre de prises médicamenteuses				
<2	44	38,1	61,9	0,001
>2	56	6,9	93,1	

Ceux liés aux patients incluaient l'âge, les sujets jeunes adhéraient moins à leurs traitements que ceux qui étaient plus âgés, et la consommation de toxiques. Les patients qui avaient des conduites addictives étaient moins observant. Ceux liés à la maladie comprenaient le type I du trouble bipolaire. Ce dernier majorait le risque de mauvaise observance. Ceux liés au traitement étaient la complexité de l'ordonnance médicale. Plus le nombre de prises quotidiennes et de comprimés était élevé, plus grand était le risque de non observance. La présence d'effets indésirables notamment de type sédatif augmentait aussi le risque de non observance. Ceux liés à la perception de la maladie et du traitement étaient le manque d'éducation sur la maladie et l'intérêt du traitement. Ceux liés à l'environnement comprenaient la situation financière : les sujets ayant un revenu mensuel inférieur à 500 dinars au cas où ils exerçaient un travail ou celui de leurs familles s'ils étaient en chômage avaient une mauvaise observance.

DISCUSSION

Caractéristiques sociodémographiques

Notre échantillon comprenait autant d'hommes que de femmes atteints de trouble bipolaire, d'un âge moyen de 31,9 ans et en chômage ou travaillant de façon irrégulière dans 72% des cas. Ils étaient aussi dans la majorité des cas célibataires, ayant un niveau primaire, issus d'un milieu urbain ou périurbain et pouvaient accéder facilement au dispensaire local.

Notre population ne présente pas de particularités sur le plan sociodémographique par rapport à ce qui est décrit dans la littérature [6,7]. Concernant les conduites addictives, nous avons noté que 40% de nos patients consommaient du tabac, 36% consommaient de l'alcool et 6% du cannabis. En dehors du tabac, nos résultats restent inférieurs à ceux cités dans la littérature où 40 à 50% des hommes bipolaires présenteraient des conduites d'abus ou de dépendance à l'alcool et 26 à 36% pour les drogues, en particulier le cannabis [8,9].

Facteurs liés à la mauvaise observance

Notre étude a montré une relation entre une mauvaise observance médicamenteuse et le manque d'informations sur la maladie et les médicaments prescrits ainsi que les effets indésirables à type de somnolence et de fatigue qui peuvent interférer avec les activités scolaires ou professionnelles. D'après diverses études, les effets indésirables sont évoqués par un quart à deux tiers des patients comme étant la première raison expliquant leur mauvaise observance [10,11]. Ceux qui diminuent le plus l'observance sont ceux qui sont les plus invalidants, en particulier les troubles de la vigilance, les tremblements, les effets digestifs ou les effets sexuels [12]. Pour certains auteurs, le comportement d'observance est influencé plus par le ressenti difficile ou

Tableau 2 : Facteurs liés à l'observance dans le trouble bipolaire selon la littérature

	Revue de littérature de 2013 (2)	Notre étude	
Facteurs liés au Patient	Sexe masculin	Age jeune	
	Age jeune		
	Faible niveau d'instruction		
	Célibat		
	Psychologie		
	Faible insight		Manque de conscience de la maladie
	Manque de conscience de la maladie		
	Peur des effets indésirables		
	Attitude négative vis-à-vis des médicaments		
	Faible satisfaction globale de la vie		
	Faible fonctionnement cognitif		
	Comorbidités		Consommation d'alcool et de cannabis
Consommation d'alcool et de cannabis			
Facteurs sociaux	Trouble obsessionnel compulsif	Age de début précoce	
	Absence d'activités sociales		
Facteurs chronologiques	Altérations professionnelles	Age de début précoce	
	Age de début précoce		
Caractéristiques de la maladie	Hospitalisation actuelle	TB type I	
	Hospitalisation ou tentative de suicide pendant les 12 derniers mois		
	Épisodes mixtes		
	Cycles rapides		
	Délire ou hallucinations		
	Sévérité de la maladie		
	TB type I		
Nombre élevé d'épisodes thymiques			

insupportable des effets indésirables que par leur simple survenue [13]. Ainsi, Palazzolo, insiste sur l'intérêt d'avertir les patients sur la possibilité de survenue d'effets secondaires afin d'atténuer leurs angoisses et par la même occasion améliorer leur comportement d'observance [14]. Si le patient a expérimenté auparavant des effets indésirables, il gardera un vécu négatif qui influencera d'une manière décisive ses choix ultérieurs dans la prise d'un tel médicament et non pas l'autre [15]. Cet effet est d'autant plus marqué que l'efficacité des médicaments est retardée et que l'apparition des effets indésirables précèdent le début de l'amélioration [15,16]. Les représentations sociales et individuelles des traitements psychotropes, qui renvoient à la notion de maladie mentale, déterminent également l'observance. Les troubles mentaux gardent en effet, malgré de récents progrès, une image péjorative chez le grand public. Il a été démontré dans ce sens que les antécédents d'expériences de discrimination diminuent l'observance au traitement médicamenteux [14].

Dans notre étude plus le patient est jeune et plus il risque d'être un mauvais observant. Les données de la littérature, corroborent cette constatation puisque plusieurs auteurs ont montré aussi que l'âge jeune est l'un des plus importants facteurs de risque de faible observance [15-18]. Selon ces mêmes études le défaut d'observance médicamenteuse est plus important chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents. Toutefois, dans d'autres études, l'observance thérapeutique n'avait pas de lien avec l'âge. En effet, Rosa et

al et Banayan et al, ont montré qu'il n'y avait pas de lien entre l'observance et l'âge, le sexe, le statut marital et le niveau socio-économique [19,20].

Dans notre étude, le sexe des patients n'avait pas d'influence sur la qualité de l'observance médicamenteuse. Ce résultat rejoint celui de Banayan qui a trouvé aussi que le sexe des patients n'avait pas d'impact sur la compliance aux soins [20]. En revanche, dans l'étude rétrospective de Sajatovic et al menée en 2011 auprès de 140 patients bipolaires, les femmes avaient une meilleure observance que les hommes [21]. Le niveau d'instruction dans notre échantillon était relativement faible et n'avait pas d'influence sur le niveau d'observance thérapeutique. Dans la littérature, il est établi qu'un niveau d'éducation élevé augmenterait le degré d'observance chez les patients atteints de trouble bipolaire par le biais d'une meilleure prise de conscience de la maladie et de la nécessité du traitement. A l'inverse, l'analphabétisme rend difficile la compréhension des informations délivrées sur la nature de la maladie et des stratégies thérapeutiques et diminue par conséquent l'observance thérapeutique [22,23].

Complexité du traitement

Notre enquête a abouti à la conclusion que le nombre de comprimés reçus quotidiennement par le patient ainsi que le nombre de prises quotidiennes influencent le comportement d'observance, en ce sens que plus le nombre de prises et de comprimés était élevé, plus grand

était le risque de non observance. Les données de la littérature s'intéressant aux liens possibles entre le nombre et le type de médicaments prescrits et l'observance thérapeutique sont controversées. Pour Blackwell, plus le nombre de médicaments et de prises journalières est élevé moindre est l'observance thérapeutique [24]. Corruble et Hardy ont montré aussi que l'observance était négativement corrélée au nombre de médicaments prescrits ainsi qu'à la durée du traitement et l'ancienneté de la rémission[25]. En revanche, Wenger et al et Duran et al, n'ont pas trouvé de relation entre la complexité du traitement et l'observance thérapeutique[26,27].

D'une façon générale et quel que soit la pathologie prise en considération, il apparait que la complexité des prescriptions médicamenteuses est inversement corrélée à l'observance médicamenteuse [28,29]. Ainsi Au-delà de trois médicaments, l'observance diminue d'une façon importante [30,31]. Selon une étude réalisée auprès de patients atteints de maladies chroniques, le risque de non observance médicamenteuse était multiplié par 2,5 quand le patient devait prendre plus de quatre médicaments par jour [32]. Dans une étude publiée par Kardas et al, le taux d'observance était de 93,5% en cas de prise unique par jour et de 87,2% en cas de deux prises quotidiennes. Le nombre d'oubli des prises en cas de deux prises était également le double de celui d'une seule prise [33]. Toutefois selon Dharmendra et al, cette règle n'est pas toujours valide et en particulier dans le cas du trouble bipolaire [34]. En effet, ces derniers ont montré que chez des patients bipolaires plus le nombre de médicaments prescrits est important et plus l'observance est meilleure. L'intérêt accru porté aux médicaments en cas de multiplicité de prises quotidiennes serait à l'origine d'une meilleure observance médicamenteuse [35]. Dans une revue récente de littérature sur les déterminants de l'adhésion thérapeutique chez les patients bipolaires

ayant inclus 27 études plusieurs facteurs ont été mis en évidence (tableau 2).

CONCLUSION

La mauvaise observance thérapeutique chez les patients atteints de trouble bipolaire est un problème majeur de santé publique. Les recommandations suivantes nous paraissent incontournables dans l'amélioration de l'observance thérapeutique :

Il faut avertir le patient de la survenue possible d'effets indésirables et être disponible pour les prévenir et les prendre en charge, le plus précocement possible ; il faut choisir la molécule la plus efficace et la mieux tolérée par le patient. Dans ce cadre, un dialogue devrait s'établir entre les professionnels de la santé mentale, les structures de couverture sociale et les autorités sanitaires afin d'élargir le choix thérapeutique qui s'offre au patient et de veiller à la disponibilité des traitements au niveau des centres de soins de santé de base.

Il serait judicieux aussi d'instaurer des systèmes de permanences téléphoniques pour assurer la continuité des traitements chez ces patients ; de mener des campagnes de formation continue pour tous les intervenants en santé mentale (infirmiers, psychologues, aides soignants, sociologues, assistantes sociales, médecins généralistes et pharmaciens); de situer la relation thérapeutique et l'inscrire clairement dans un projet d'accompagnement et de soins ; d'instaurer un dialogue pour essayer de comprendre la signification que le patient, aussi bien que ses proches, attribuent aux médicaments ; d'impliquer activement l'entourage dans le processus thérapeutique et renforcer le caractère multidisciplinaire de la prise en charge, incluant les psychiatres, les psychologues, les infirmiers et les aides-soignants.

Références

1. Rouillon F. Epidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Med Psychol* 2009 ; 167: 793-5.
2. Emilie L, Rodrigo B, Elisa B. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: A comprehensive review. *J Affect Disord* 2013; 149 (2013) 247-252.
3. Myers ED, Midence V. Adherence to treatment in medical conditions. Buffalo, NY, Hardwood, 1998 : 1-24.
4. American Psychiatric Association, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM-IV-TR, Edition Masson, Paris 2003, 1065 pages.
5. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000;42:241-7.
6. Lemperière T. Les troubles bipolaires. Acanthe, Masson Ed., Paris, 1995.
7. Sayin A, Kuruoglu AC, Guleç MY. Relation of temperament and character properties with clinical presentation of bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2007; 48:446-51.
8. Lee S, Lam K, Tsang A. A community survey of the twelve-month prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in Hong Kong. *J Affect Disorders* 2009; 21 54-69.
9. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002 ;57(2-3):209-19.
10. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *1997;23(4):637-51.*
11. Bordenave-Gabriel C, Giraud-Baro E, De Beauchamps I, Bougerol T, Calop J. Pourquoi les patients souffrant de troubles psychotiques ne sont-ils pas observants à leurs médicaments ? *L'Encéphale* 2003 : 213-22
12. Bowskill R, Clatworthy J, Parham R, Rank T, Horne R. Patients' perceptions of information received about medication prescribed for bipolar disorder: Implications for informed choice. *J Affect Disorders* 2007; 100: 253-7

13. Palazzolo J. Observance médicamenteuse et psychiatrie. Paris: Elsevier; 2004.
14. Gatti ME, Jacobson KL, Gazmararian JA et al. Relationships between beliefs about medications and adherence. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 657- 64.
15. George J, Munro K, McCaig DJ et al. Prescription medications: beliefs, experiences, behavior, and adherence of sheltered housing residents. *Ann Pharmacother* 2006; 40:2123-9.
16. Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens* 2004; 18:607-13.
17. Hou R et al. Do treatment and illness beliefs influence adherence to medication in patients with bipolar affective disorder? A preliminary cross-sectional study. *Euro Psychiatry* 2010; 25: 216–9.
18. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(2):95–105.
19. Sajatovic M, Jenkins JH, Cassidy KA, Muzina DJ. Medication treatment perceptions, concerns and expectations among depressed individuals with type I bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009; 115: 360-6.
20. Othman. S et al. Bipolar disorders in children and adolescents: a clinical study from 50 cases. *Ann Med Psychol* 2005; 163: 138-40.
21. Rosa A, Marco M, Fachel J, Kapczonski F, Stein A, Barros H. Correlation between drug treatment knowledge and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007; 31: 217–24.
22. Banayan M. et al. Conscience du trouble chez les sujets bipolaires euthymiques: Étude transversale comparative réalisée sur 60 patients. *Ann Med Psychol.* 2007; 165 : 247–53.
23. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC et al. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *BipolarDisord.* 2006; 8 : 232–41.
24. Gatti M.E, Jacobson KL, Gazmararian JA et al. Relationships between beliefs about medications and adherence. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 657- 64.
25. Keller DL, Wright J, Pace HA. Impact of health literacy on health outcomes in ambulatory care patients: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2008; 42(9):1272-81.
26. Blackwell B. Treatment compliance and the therapeutic alliance. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1997.
27. Lage M.J, Hassan M.K. The relationship between antipsychotic medication adherence and patient outcomes among individuals diagnosed with bipolar disorder: a retrospective study. *Ann Gen Psychiatry* 2009 ; 8: 7.
28. Crowe M, Wilson L, Inder M. Patients' reports of the factors influencing medication adherence in bipolar disorder – An integrative review of the literature. *Inter J Nurs Studies* 2011; 48 : 894–903
29. Duran J, Phun YT, Bailey M et al. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacol* 2004; 38:1369-76.
30. Bernardini J, Piraino B. Compliance in CAPD and CCPD patients as measured by supply inventories during home visits. *Am J Kidney Diseases* 1998; 31(1):101-7.
31. Chewning B, Boh L, Wiederholt J et al. Does the concordance concept serve patient medication management? *Int J Pharma Practice* 2001; 9 : 71-9.
32. Paes A, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20 : 1512-7.
33. Blackwell B. Treatment adherence. *Br J Psychiatry* 1976 ; 129 : 513-31.
34. Karen S, Cohen I.J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med* 2008; 31: 213-24.
35. Kardas P. The DIACOM study (effect of Dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the Compliance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005; 7:722-8.