

EVOLUTION DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE ET FACTEURS ASSOCIES CHEZ LES PATIENTS DEPRIMES SUIVIS EN AMBULATOIRE

EVOLUTION OF THERAPEUTIC ADHERENCE AND ASSOCIATED FACTORS AMONG OUTPATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

R. KAMOUN^{1,2,*}; R. DAMAK^{1,2}; M. KAROUÏ^{1,2}; F. ELLOUZE^{1,2};
S. MASMOUDI^{1,2}; MF. M'RAD^{1,2} ET M. CHEOUR^{1,2}

1 : Service psychiatrie, hôpital Razi, Tunis- Tunisie

2 : Faculté de Médecine de Tunis , Université El Manar de Tunis-Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : d_rahma@live.com

Résumé

Dans ce travail, nous avons évalué l'évolution au cours du temps de l'observance médicamenteuse à 3 mois et à 6 mois et les facteurs qui lui sont corrélés parmi une population de sujets déprimés.

Nous avons mené une étude longitudinale prospective sur deux années. L'étude a porté sur 46 patients ayant consulté pour un épisode dépressif caractérisé. Pour chaque patient nous avons passé l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS) et l'échelle UKU des effets secondaires. L'étude du comportement d'observance s'est basée sur la passation de l'échelle MARS. Les évaluations ont été réalisées en début du traitement, à trois et à six mois. A 3 mois une bonne observance thérapeutique était notée parmi 58,7% des sujets vs 37% à 6 mois. La différence était significative ($p=0,002$). Les facteurs associés à l'observance aussi bien à 3 et à 6 mois étaient les antécédents personnels d'épisode dépressif caractérisé, le nombre de prises médicamenteuses et de comprimés par jour, les scores UKU et Hamilton, la qualité de la relation avec le médecin, l'information délivrée par lui, le nombre de médecin consulté et les durées de l'attente ainsi que de la consultation. Notre étude a souligné certains facteurs qui constituent un obstacle à l'observance thérapeutique. Il est donc nécessaire que le médecin évalue périodiquement ces facteurs afin de motiver le patient à adhérer au mieux au projet thérapeutique.

Mots - clés : Dépression ; Observance ; Relation médecin-malade ; Psychiatrie.

Abstract

The aims of the study were to assess the evolution overtime of the medication adherence at 3 months and 6 months and factors correlated to adherence among a population of depressed patients.

We conducted a prospective longitudinal study over two years. The study included 46 patients who had consulted for a major depressive disorder. For each patient we passed the Hamilton Depression Scale and the UKU scale of side effects. We used the medication adherence rating scale to assess compliance behavior. The evaluations were carried out at the beginning of the treatment, at 3 months and 6 months. At 3 months, a good medication adherence was observed among 58.7% of subjects vs 37% at 6 months. The difference was significant ($p = 0.002$). The factors associated with adherence at both 3 and 6 months were the personal history of major depressive episode, the number of medications and tablets per day, the UKU and Hamilton scores, the relationship with the physician, the number of physicians consulted, the waiting's duration and the consultation's duration. Our study highlighted some factors that were barriers to medication adherence. It is necessary that the doctor evaluate these factors periodically in order to motivate the patient to adhere to the therapeutic project.

Key - words: Depression; Adherence; Physician-patient relationship; Psychiatry.

ملخص

الهدف من عملنا هو تقييم تطور الالتزام الدواء في 3 أشهر و6 أشهر والعوامل المرتبطة بالالتزام عند المرضى الذين يعانون من الاكتئاب. اجرينا دراسة على مدى عامين وشملت 46 مريضاً يعانون من اضطراب الاكتئاب الشديد. لكل مريض اجرينا مقياس هاملتون لاكتئاب و للاثار جانبية. استخدمنا مقياس تصنيف الالتزام الدواء لتقييم سلوك امتثال لدواء. اجرينا تقييم في بداية العلاج، في 3 أشهر و6 أشهر. في 3 أشهر لوحظ الالتزام جيد لدواء بين 58.7% من المشاركين مقابل 37% في 6 أشهر مع فرق كبير (0.002). كانت العوامل المرتبطة بالالتزام بالدواء هي التاريخ الشخصي للاكتئاب، عدد أدوية وجرعات يومية، طبيعة العلاقة مع الطبيب، عدد أطباء الذين تم استشارتهم ومدة انتظار ومدة العيادة. سلطت دراستنا ضوء على بعض العوامل التي كانت حواجز أمام الالتزام بدواء. لذلك من ضروري أن يقوم الطبيب بتقييم هذه العوامل بشكل دوري من أجل تحفيز المريض على متابعة نظام علاج.

الكلمات المفتاحية: الاكتئاب ; علاقة طبيب مريض ; الطب النفسي.

INTRODUCTION

La dépression est classée au quatrième rang des fléaux de l'humanité par l'organisation mondiale de la santé [1]. En 2020, la dépression majeure sera la deuxième plus importante cause d'invalidité, derrière les cardiopathies ischémiques. Le risque suicidaire y est vingt fois plus élevé comparativement à la population générale [2].

En Tunisie, les troubles de l'humeur sont les pathologies psychiatriques les plus fréquentes : 35%, dont 31% de troubles dépressifs isolés et 10% de troubles dépressifs récurrents [3].

Or, si la prise en charge de la phase aiguë de la dépression a connu de grandes avancées depuis quelques années, les rechutes, les récurrences, les formes résiduelles et chroniques posent encore des difficultés sur le plan thérapeutique. Une des causes majeures de ce type d'évolution est la mauvaise observance thérapeutique. En effet, l'enjeu thérapeutique en termes d'observance au cours de la dépression est majeur, puisque le traitement antidépresseur se chiffre en mois, voire en années [4]. Outre son impact économique en termes d'utilisation de soins (traitement et hospitalisation), la non observance du traitement a également un impact clinique avec une diminution de la réponse au traitement et de la rémission [5].

Dans ce travail, nous avons évalué l'évolution au cours du temps de la prévalence de l'observance thérapeutique (à 3 mois et à 6 mois) et les facteurs qui lui sont associés parmi une population de sujets déprimés.

METHODES

Type et population de l'étude

Nous avons mené une étude longitudinale prospective sur deux années. L'étude a porté sur tous les patients ayant consulté pour un épisode dépressif caractérisé dans un service de psychiatrie durant au moins 6 mois. Le diagnostic étant porté selon les critères diagnostiques du DSM5 [6]. Nous avons inclus les patients, âgés entre 19 et 65 ans, suivis en ambulatoire et ayant un score de Hamilton de dépression supérieur à 18 à l'inclusion. Les critères de non inclusion ont été la présence d'un autre trouble psychiatrique comorbide en dehors du trouble de la personnalité, la détérioration intellectuelle et le non consentement à l'étude.

Tous les patients ont été informés du but de l'étude et ont consenti oralement à participer à l'étude.

Pour chaque patient, les évaluations ont été réalisées au début du traitement, à trois et à six mois.

Outils d'évaluation

Nous avons élaboré un questionnaire semi structuré afin de recueillir les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques et explorer la relation médecin malade. Nous avons complété par trois échelles :

- L'étude du comportement d'observance s'est basée sur la passation de l'échelle « *medication adherence rating scale* » (MARS). Il s'agit d'un auto-questionnaire comportant 10 items et se rapportant au comportement du patient concernant son traitement d'une part et aux perceptions subjectives par rapport au traitement d'autre part [7].

- L'échelle de *dépression de Hamilton* (HDRS) dans sa version à 17 items. La HDRS est l'échelle de dépression la plus utilisée dans le monde. Elle permet d'enregistrer la sémiologie dépressive avant le traitement et d'évaluer la rapidité et l'importance de l'amélioration sous traitement [8]. Un score supérieur ou égal à 18 a été retenu comme critère d'inclusion, définissant ainsi l'épisode dépressif caractérisé indiquant un traitement pharmacologique.

- Echelle *UKU* des effets secondaires est destinée à l'enregistrement le plus exhaustif possible des effets secondaires cliniques potentiellement observés sous traitement psychotrope. Ils sont classés en quatre catégories : psychiques, neurologiques, neurovégétatifs et divers [9].

Les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS dans sa version 17. Les comparaisons de deux moyennes ont été effectuées au moyen du test t de Student. Les comparaisons de pourcentage ont été effectuées par le test du Chi deux de Pearson sur les séries indépendantes et par le test de Mac Nemar sur les séries appariées. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RESULTATS

Notre étude a porté sur 46 sujets. L'âge moyen des sujets était de $41,4 \pm 10$ ans. Le sexe ratio était de 2,5 en faveur des femmes. Soixante-trois pour cent des patients étaient mariés et 41,3% avaient atteint un niveau scolaire supérieur. Le niveau de vie était moyen dans 63% des cas.

Plus des ¾ des patients (78,3%) avaient une couverture sociale. Plus du tiers des sujets (32,6%) avaient des antécédents somatiques, 24% présentaient un trouble de la personnalité associé et 76,1% une conduite addictive, majoritairement le tabac.

Dans 69,6% des cas, les patients étaient sous antidépresseurs type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), alors que dans 30,4% étaient sous inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Un anxiolytique était associé dans 95,7% des cas. A trois mois une rémission totale a été notée chez 47,8% des cas et chez 69,5% des cas à six mois. Le nombre moyen de médicaments prescrits par jour était de $2,2 \pm 0,5$.

La prise journalière était répartie en deux temps dans 56,5%. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau I.

Nous avons noté une bonne observance thérapeutique chez 27 patients (58,7%) à trois mois et chez 17 patients soit 37% à six mois avec une différence significative ($p=0,002$).

Les caractéristiques sociodémographiques n'ont pas été associées à la qualité de l'observance thérapeutique dans les deux temps d'évaluation. D'autres facteurs, notamment ceux en rapport avec la nature de la relation médecin malade étaient associés à l'observance aussi bien à trois et à six mois (Tableaux II, III).

Tableau I : Répartition des effets secondaires à trois et six mois de traitement antidépresseur

Effets secondaires	A 3 mois	A 6 mois
Fatigue	69,6%	58,7%
Somnolence	63%	56,5%
Tremblements	41,3%	39,1%
Nausées et les vomissements	67,3%	23,9%

Tableau II : Facteurs corrélés à l'observance thérapeutique à trois mois

Facteurs	Bonne observance	Mauvaise observance	P
Age	39,8 ± 11 ans	43,6 ± 9 ans	0,23
Genre masculin	8 (29,6)	5 (26,3)	0,8
Célibataire	9 (33,3)	8 (42,1)	0,5
Niveau scolaire moins de 7 ans	5 (18,5)	6 (31,6)	0,3
Sans profession ou journalier	16 (59,3)	11 (57,9)	0,9
Niveau de vie bon ou moyen	21 (77,8)	13 (68,4)	0,4
Couverture sociale	24 (88,9)	12 (63,2)	0,06
Bonne insertion sociale	21 (77,8)	9 (47,4)	0,033
Présence d'un soutien social	23 (85,2)	7 (36,9)	0,006
Antécédent personnel d'épisode dépressif caractérisé	16 (59,2)	5 (26,3)	0,02
Antécédents familiaux psychiatriques	6 (22,2)	2 (10,5)	0,3
Antécédents personnels somatiques	9 (33,3)	6 (31,6)	0,9
Trouble de la personnalité	8 (29,6)	3 (15,8)	0,2
Nombre de prise /jour	2,2±0,5	2,6±0,4	0,009
Nombre de comprimés/jour	3,07±2	4,05±2	0,05
Fréquence des rendez-vous moins de 2/mois	25 (92,6)	2 (7,4)	0,7
Durée de la consultation en minutes	50,5 ±22	23,9±11	0,000
Durée de l'attente en minutes	47±38	104,7±51	0,000
Bonne relation avec le médecin	19 (70,4)	2 (10,5)	0,001
Nombre de médecins consultés	1,6±1,5	3,21±1,7	0,003
Information délivrée par le médecin satisfaisante	18 (66,7)	3 (15,8)	0,001
En rémission selon le score d'Hamilton	18 (66,6)	4 (21)	0,002
Score UKU	12,31±6,8	17,55±6,8	0,04

N : nombre de sujets ; (%)

Tableau III : Facteurs liés à l'observance thérapeutique à six mois

Facteurs	Bonne observance	Mauvaise observance	P
Age	38,4±11 ans	43,1±9 ans	0,15
Genre masculin	5 (29,4)	8 (27,6)	0,8
Célibataire	7 (25,9)	10 (35,5)	0,6
Niveau scolaire moins de 7 ans	2 (11,8)	9 (31)	0,1
Sans profession ou journalier	9 (52,9)	18 (62)	0,5
Niveau de vie bon ou moyen	15 (88,2)	19 (65,5)	0,09
Couverture sociale	17 (100)	19 (65,5)	0,008
Bonne insertion sociale	12 (70,6)	18 (62)	0,5
Présence d'un soutien social	14 (82,4)	18 (62)	0,2
Antécédent personnel d'épisode dépressif caractérisé	11 (64,7)	10 (34,5)	0,04
Antécédents familiaux psychiatriques	5 (29,4)	3 (10,3)	0,1
Antécédents personnels somatiques	5 (29,4)	10 (34,5)	0,7
Trouble de la personnalité	6 (35,3)	5 (17,2)	0,1
Nombre de prise/j	2,1±0,4	2,5±0,5	0,007
Nombre de comprimé/j	2,7±1,8	4,2±2,7	0,04
Fréquence des rendez-vous moins de 2/mois	15 (88,2)	28 (96,6)	0,27
Durée de la consultation en minutes	57,3±22	29,14±16,37	0,000
Durée de l'attente en minutes	32,6±25	93,2±51,4	0,000
Bonne relation au médecin	16 (94,1)	5 (17,2)	0,001
Nombre de médecins consultés	1,12±0,33	2,9±1,97	0,000
Information délivrée par le médecin satisfaisante	15 (88,2)	6 (20,7)	0,001
En rémission selon le score d'Hamilton	16 (94,1)	16 (55,2)	0,014
Score total UKU	11±7,6	18,4±7,7	0,009

N : nombre de sujets ; (%)

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons observé une diminution statistiquement significative de l'observance thérapeutique de 58% à trois mois, à 37% au bout de six mois ($p=0,002$). Globalement, on estime que près d'un tiers des patients déprimés ne suit pas les indications du praticien, la moitié d'entre eux arrête tout traitement, alors que l'autre moitié le modifie soit en augmentant, soit en diminuant les doses prescrites [10]. Pour ce qui est des antidépresseurs, l'observance médicamenteuse varie de 30% à 70% selon les études [11-14].

Plusieurs facteurs pourraient expliquer le non observance thérapeutique. Les facteurs déterminants de l'observance dans la dépression pourraient être regroupés en facteurs sociodémographiques et environnementaux, cliniques et thérapeutiques.

Dans notre étude, nous n'avons pas relevé de relation entre les facteurs sociodémographiques et l'observance, ni à 3 mois ni à 6 mois. Dans la littérature, cette relation est controversée [15, 16], il semblerait toutefois que la mauvaise adhésion

soit favorisée par les âges extrêmes, le genre féminin, le niveau socioéconomique et culturel bas, l'isolement social et la précarité professionnelle [13, 17].

Par contre, disposer d'un soutien social et familial de qualité favoriserait l'observance thérapeutique [16, 18], comme c'était le cas dans notre étude lors de la première évaluation. L'observance thérapeutique peut être influencée par les proches, par les autres patients ou par divers membres de l'entourage. Toutefois, une attitude infantiliste et surprotectrice ou au contraire, la disqualification de la thérapeutique, exprimée à travers des commentaires dévalorisants, peut aboutir à la rupture du suivi.

Selon une étude portant sur les représentations de la maladie mentale en population générale tunisienne, la dépression était la pathologie mentale la plus tolérée et la plus acceptée. En effet, la guérison du déprimé était admise unanimement (94,2% des cas). L'éventualité de soins sans médicaments serait possible selon 72,9% des

interrogés et la guérison reposerait essentiellement sur le soutien relationnel qui n'avait rien d'une prise en charge médicalisée. La dépression était donc assimilée à un état passager et temporaire, de survenue brutale, mais contre lequel il faut de la « volonté », il faut « se secouer » et avoir un bon entourage relationnel « présent et soutenant » qui permettrait de s'en sortir. Cette représentation totalement erronée de la dépression ne favorise pas l'observance thérapeutique [19].

Par ailleurs, un grand nombre de personnes trouvent peu plausible l'idée qu'un traitement médicamenteux puisse corriger un état psychique pathologique [20]. Les psychotropes sont souvent associés à un potentiel toxicomanogène, ils sont assimilés à une camisole chimique. Le recours aux antidépresseurs peut signifier pour le patient et son entourage la faiblesse et l'incapacité de se prendre en charge, le risque de dépendance ou de sédation [20].

Dans notre travail, les antécédents d'épisode dépressif caractérisé et la rémission constatée par l'échelle de Hamilton étaient corrélés à l'observance thérapeutique aussi bien à trois, qu'à six mois. Conformément à nos données, certains auteurs estiment que l'observance s'améliore au fil des épisodes dépressifs avec l'acquisition d'une meilleure conscience et d'une meilleure gestion de la maladie, de l'accès à une meilleure information concernant les symptômes et les possibilités évolutives et thérapeutiques [13, 21].

Toutefois, le patient peut décider, de façon raisonnée, de prendre le risque de la récurrence, afin d'apprécier un sentiment de liberté retrouvée et d'autonomie reconquise. L'interruption thérapeutique incompréhensible par un raisonnement simple, peut prendre dans ces cas, valeur de symptôme. On peut y voir une autodépréciation de fond ou une sorte de « droit à la rechute » qui permet au patient d'acquiescer un « droit à l'hospitalisation », à une pause [20].

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de lien entre la qualité de l'observance thérapeutique et les antécédents personnels somatiques d'une part et les troubles de la personnalité d'autre part. De manière générale, les troubles de la personnalité sont considérés comme des facteurs d'observance médiocre, en particulier les traits paranoïaques. Les aspects omnipotents des troubles narcissiques amènent souvent à la rupture du contrat thérapeutique. Certains autres traits obsessionnels ou hystériques sont au contraire associés à une meilleure compliance [16].

Outre ces facteurs cliniques, la présence d'effets secondaires a été également mentionnée comme facteur de non observance du traitement [22]. Ainsi, nous avons trouvé une corrélation entre la survenue d'effets indésirables et l'observance aussi bien à trois qu'à six mois.

Les effets indésirables des antidépresseurs de type gastro-intestinaux surviennent le plus souvent en début de traitement, contrastant avec un délai d'action des antidépresseurs plus tardif. A long terme la prise de poids et les effets secondaires de type sexuels prennent le relais. Ces effets secondaires peuvent aboutir à une interruption de la prise médicamenteuse [11,14, 18, 22].

Dans notre étude, le nombre de prises (à trois et à six mois) et le nombre de comprimés (à six mois) influenceraient le comportement d'observance. En effet, le respect d'une ordonnance est inversement proportionnel à sa complexité [23]. Au-delà de trois médicaments différents, l'observance diminue d'une façon importante. De même pour le nombre de prises, c'est avec une, voire deux prises quotidiennes, que l'on obtient généralement la meilleure observance [11,16, 23]. Dans l'idéal, la prise du médicament ne devrait pas modifier de manière significative le mode de vie de l'individu, les prises de midi et de 16h étant souvent négligées pour des commodités professionnelles [23].

La qualité de la relation médecin-patient, de l'information délivrée et la durée de l'attente et de la consultation étaient aussi corrélées dans notre étude à l'observance aussi bien à trois qu'à six mois. Ce constat a été souligné dans plusieurs travaux [22]. En effet, le succès de toute intervention thérapeutique dépend en grande partie de la nature et de la qualité de la relation thérapeutique. Si auparavant, les malades étaient tenus dans l'ignorance des soins qu'ils recevaient, cette attitude n'a plus de pertinence de nos jours. Le patient ne devrait plus être considéré comme un sujet sur lequel l'œuvre médicale s'exerce, il devra être un partenaire de soins à part entière. Une véritable alliance thérapeutique devrait être élaborée entre patient et malade. Par une approche empathique, le psychiatre indique au patient qu'il perçoit sa détresse et qu'il est prêt à l'aider [20,24]. L'information du patient déprimé devrait porter sur la maladie, ses causes, ses symptômes, sur le traitement, ses objectifs et ses effets latéraux. Une bonne observance ne peut être espérée, que si le patient comprend les principes de la prise en charge et y adhère. Cette information devrait être délivrée dans un langage adapté, en vérifiant qu'elle ait été bien comprise [11].

Par ailleurs, plus l'attente est prolongée et la consultation est brève, moins l'observance est satisfaisante [24].

LIMITES DE NOTRE ETUDE

Notre étude présente certaines limites. D'abord, la taille de notre échantillon a été réduite n'ayant porté que sur 46 patients. De plus, notre étude a porté uniquement sur des patients suivis en ambulatoire. De ce fait, les résultats de notre étude ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des sujets déprimés.

CONCLUSION

L'observance thérapeutique constitue un challenge pour le praticien, notamment pour la dépression. Notre étude a souligné certains facteurs qui constituent un obstacle à l'observance thérapeutique. Il est donc nécessaire que le médecin évalue périodiquement ces facteurs et ce afin de motiver le patient à adhérer au mieux au projet thérapeutique.

REFERENCES

- [1] Organisation Mondiale de la Santé. La santé mentale vue sous l'angle de la santé publique. Rapport sur la santé dans le monde. La santé mentale 2001. Disponible sur www.who.int, consulté le 30 Juin 2019.
- [2] Baldessarini RJ. Treatment and suicide risks in affective disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003 ; 64 :1125-1129.
- [3] Ellouze F, Ateb S, Damak R, Ellini S et Cheour M. Évolution après la révolution de Jasmin des troubles mentaux en Tunisie. *PSN*. 2017. 2 (15) : 7 – 17.
- [4] Benich JJ, Bragg SW, Freedy JR. Psychopharmacology in Primary Care Settings. *Prim Care*. 2016 ;43(2):327-340.
- [5] Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, Tangiisuran B, Jacob SA. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016 Mar 15;193:1-10.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
- [7] Misdrahi D, Verdoux H, Llorca PM, Bayle FJ. Observance thérapeutique et schizophrénie: l'intérêt de la validation de version française de la MARS. *L'encéphale*. 2004 ; 30 : 409-410.
- [8] Guelfi JD. L'échelle de dépression de Hamilton (HDRS). L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Paris : éditions Médicales Pierre Fabre, 1997.
- [9] Guelfi JD. Echelle UKU des effets secondaires. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Paris : éditions Médicales Pierre Fabre, 1997.
- [10] Gaspquet I, Bloch J, Cazeneuve B, Perrin E, Bouhassira M. déterminants de l'observance thérapeutique des antidépresseurs. *L'encéphale*. 2001 ;27 :83-91.
- [11] Valente P, Laugier F. Adhesion aux traitements biologiques en psychiatrie. *Encylo med chir psychiatrie*. 2009 ;37-860-A-50 :1-6.
- [12] Woodward SC, Bereznicki BJ, Westbury JL, Bereznicki LR. The effect of knowledge and expectations on adherence to and persistence with antidepressants. *Patient Prefer Adherence*. 2016 May 6;10:761-768.
- [13] Lu Y, Arthur D, Hu L, Cheng G, An F, Li Z. Beliefs about antidepressant medication and associated adherence among older Chinese patients with major depression: A cross-sectional survey. *Int J Ment Health Nurs*. 2016 Feb;25(1):71-79.
- [14] Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and associated factors among adult patients with major psychiatric disorders: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018 Jan 22;7(1):10.
- [15] Di Mathero MR. Enhancing patient adherence to medical recommendations. *JAMA* 1994 ; 271 :79-83.
- [16] Pallazolo J. Observance médicamenteuse en psychiatrie. Paris :Elsevier 2004.
- [17] Hung CI. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Sep; 27(5):344-349.
- [18] Becker MH. Patient adherence to prescribed therapies. *Med care* 1985 ; 23 :539-555.
- [19] Cherif W, Elloumi W, Ateb A, Nacef F, Cheour M, Roelandt JL, Caria A. Représentations sociales de la santé mentale en Tunisie. *La Tunisie Médicale* . 2012 ; 90 : 793 – 797.
- [20] Spadone C. Observance thérapeutique dans les troubles dépressifs récurrents. *L'encéphale* 2002; 28 :254-259.
- [21] Hantouche E. Non observance d'un traitement antidépresseur. *Synapse* 1989; 51:71-80.
- [22] Ho SC, Jacob SA, Tangiisuran B. Barriers and facilitators of adherence to antidepressants among outpatients with major depressive disorder: A qualitative study. *PLoS One*. 2017 Jun 14;12(6):e0179290
- [23] Warner LA, Silk K, Yeaton WH, Bargal Dn, Jansean J, Hill EM. Psychiatrists and patients views on drug information sources and medication compliance. *Hosp community psychogiatry* 1994;45:1235-1242.
- [24] Oksanen J. Supporting adherence to drug therapy in psychiatry. *Duodecim*. 2015;131(16):1437-1442.