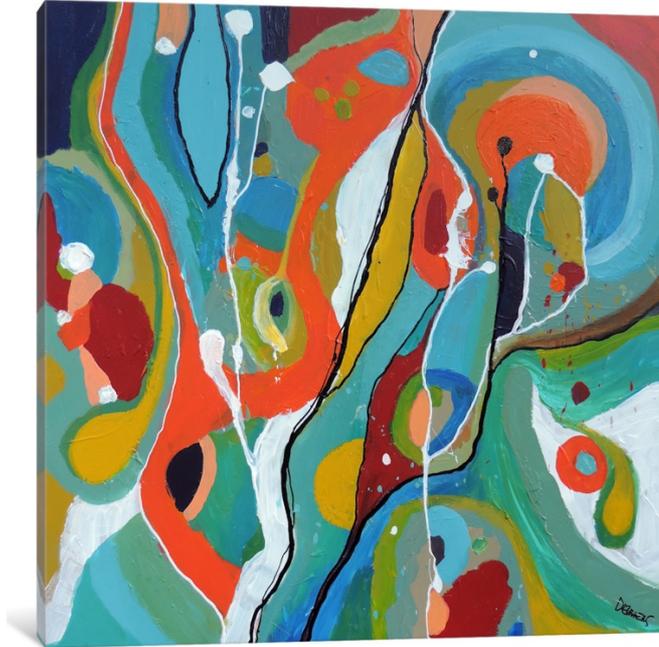


MEMOIRE DE MAITRISE EN MEDECINE No 4150

NON-ADHÉRENCE MÉDICAMENTEUSE ET ÉVOLUTION D'UN TROUBLE PSYCHOTIQUE

TOUS LES PATIENTS NÉCESSITENT-ILS UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX ?



MEMOIRE DE MASTER

PSYCHIATRIE CLINIQUE

DINA EZZAT

JANVIER 2018


UNIL | Université de Lausanne



SOUS LA DIRECTION

DU PROF. PHILIPPE CONUS & DR PHILIPPE GOLAY

ET L'EXPERTISE DU PROF. CHIN BIN EAP

Sommaire

I.	Abstract	3
II.	Introduction	4
III.	Méthodologie	5
	• Procédure	5
	• Mesures	6
	• Analyse statistique	7
IV.	Résultats	9
	• Echantillon de patient	9
	• Prévalence des patients non-adhérents	10
	• Caractéristiques des patients non-adhérents	10
	• Evolution des patients non-adhérents	11
	• Prévalence des patients en rémission sans médication	13
	• Caractéristiques des patients en rémission sans médication	14
V.	Discussion	15
VI.	Limites du travail	17
VII.	Remerciements	17
VIII.	Bibliographie	18
IX.	Annexe	20
	• Analyse de variable	20
	• Régression logistique	26

I. Abstract

INTRODUCTION : La non-adhérence médicamenteuse est un obstacle majeur à la rémission chez les patients atteints de premier épisode psychotique. Il s'agit d'un phénomène important, très étudié dans la littérature. Parmi les facteurs prédisposant à la non-adhérence, l'usage de substance, un passé judiciaire, un manque de support social et d'insight ont été identifiés. Considérant ces faits, nous avons souhaité reproduire ces analyses au sein de la cohorte du programme TIPP selon plusieurs objectifs. Le premier objectif de ce travail était de définir la prévalence de la non-adhérence dans le programme TIPP ainsi que les caractéristiques de ces patients. Le second objectif était d'observer l'évolution des patients non-adhérents et la comparer à celle des patients adhérents. Finalement, nous avons observé la prévalence des patients non adhérents en rémission et leurs caractéristiques.

METHODE : La recherche réalisée est une étude prospective sur les données cliniques du programme TIPP. 224 patients ayant terminé l'ensemble du suivi ont pu être sélectionnés. Les caractéristiques des patients avant l'entrée (pré-morbide) à l'entrée (*baseline*) ainsi qu'à la sortie du programme (*outcome*) ont été analysées selon des tests du chi-carré pour les variables catégorielles ainsi que des analyses de variance (ANOVA) pour les variables continues. Nous avons également effectué des analyses de régression linéaires et logistiques pour déterminer les facteurs prédictifs d'une rémission chez les patients non adhérents. Des modèles MMRM (*mixed effects models repeated measures analysis of variance*) ont été utilisés pour déterminer les différences entre les groupes en termes de symptomatologie.

RESULTAT : Au sein de notre cohorte, la prévalence des patients refusant un traitement à 12 mois est de 26.3% contre 17% à 24 mois. Les deux groupes (12 et 24 mois) sont marqués par une forte consommation de cannabis et un manque d'insight. Certains d'entre eux ont été capable d'atteindre une rémission fonctionnelle selon l'échelle EGF : 21.4% et selon l'échelle PAS : 36.8%. Le retour à une vie professionnelle et l'obtention d'un ménage est cependant plus difficile, avec uniquement 8.8% des patients concernés. Les prédicteurs d'une rémission selon l'échelle EGF sont le fait d'être une femme, d'avoir un bon niveau de fonctionnement à l'entrée, d'être jeune et de ne pas consommer de cannabis. Les prédicteurs d'une rémission selon l'échelle PAS sont un faible ou moyen fonctionnement pré-morbide, un niveau socio-économique moyen ou bas, le fait de ne pas consommer de cannabis ainsi que d'avoir un travail à l'entrée du programme. Les prédicteurs d'un retour au travail et de l'obtention d'un ménage sont une faible quantité de symptômes, un bon niveau fonctionnel selon le SOFAS et l'EGF à l'entrée et le fait d'avoir effectué une tentative de suicide.

CONCLUSION : Bien que le faible nombre de données à traiter (nombre de patients non-adhérents) ont limité l'étude, nous avons tout de même été en mesure de faire ressortir certaines caractéristiques qui pourraient permettre d'établir un profil de patient plus à risque de refuser un traitement ainsi qu'un second profil de patient pouvant bien évoluer sans médication.

II. Introduction

Les antipsychotiques sont le traitement principal des psychoses débutantes. Bien qu'ils soient fortement associés à une diminution des symptômes et des réadmissions hospitalières, ils sont encore très mal acceptés par les patients. Plusieurs études ont été menées sur le taux de non-adhérence au sein des cohortes démontrant qu'il s'agissait très souvent d'un phénomène important. Ce taux pouvait atteindre jusqu'à 40% durant la première année de traitement et 75% durant la seconde année (Coldham et al., 2002).

Les patients subissant un premier épisode psychotique ont tendance à manquer d'expérience et à minimiser l'importance d'un traitement médicamenteux. Ils constituent ainsi les principales personnes à risque de non-adhérence. Chaque rechute pourrait pourtant réduire les chances du patient d'obtenir une rémission complète (Marshall et al., 2005). De ce fait, nous disposons aujourd'hui de programme d'intervention précoce afin que les patients atteints de prodromes puissent être rapidement pris en charge et suivis de manière rapprochée. Ce type de programme a permis de diminuer la durée de psychose non traitée (DUP¹) et indirectement d'agir sur le nombre de rechutes et de ré-hospitalisations (Marshall et al., 2005).

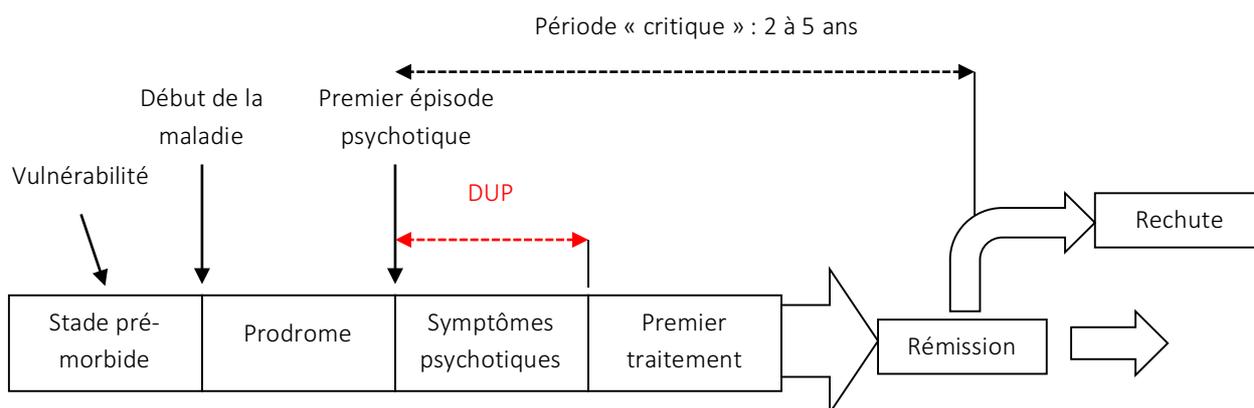


Schéma 1. Evolution d'un premier épisode psychotique

En diminuant la DUP, ces programmes ont modifié le type de patient pris en charge et, de ce fait, l'approche thérapeutique. Par conséquent, il est possible aujourd'hui de détecter des patients en rémission malgré leur non-adhérence. Dans une étude menée par Conus et al. (2017), 41% d'entre eux étaient capables d'atteindre la rémission symptomatique et 33% d'entre eux la rémission fonctionnelle. Ces patients auraient les caractéristiques suivantes :

- il s'agirait de jeunes patients en début de psychose ;
- ayant une certaine activité ou une vocation professionnelle avant la maladie,
- ayant bon niveau de fonctionnement pré-morbide,

¹ La DUP (*Duration of untreated psychosis*) est un acronyme anglais utilisé pour caractériser la période de psychose non traitée.

- ne consommant pas de cannabis ,
- ayant subi un début de maladie abrupte,
- subissant des symptômes d'intensité moindre.

Les études effectuées sur la non-adhérence médicamenteuse montrent également une association permanente entre les problèmes d'adhérence et l'usage de substance. Plus précisément, l'usage de cannabis et d'alcool ont été retrouvés chez de nombreux patients réticents à une médication (Lambert et al.,2010). Il s'agit en réalité de l'un des plus grands obstacles à l'efficacité du traitement médicamenteux, constituant un facteur de risque pour l'abandon ainsi que pour la mauvaise adhérence médicamenteuse (Colizzi et al., 2015).

Considérant ces données, nous avons souhaité reproduire ces analyses au sein de la cohorte du programme TIPP, en nous fixant plusieurs objectifs.

Notre premier objectif était de mesurer la prévalence des patients non-adhérents à 12 et 24 mois de programme, ainsi que de dépister leurs caractéristiques avant le début de la psychose (pré-morbide) et à l'entrée du programme (*baseline*).

Notre second objectif était d'observer et de comparer l'évolution d'une psychose chez les patients adhérents et non-adhérents à 36 mois de programme (profil *outcome* et symptomatologie longitudinale).

Notre troisième et dernier objectif était de découvrir la prévalence des patients sans médication pouvant obtenir une rémission fonctionnelle (selon le PAS et l'EGF) ainsi qu'une réinsertion dans la vie professionnelle (reprise de travail) et social (obtention d'un ménage) à 36 mois de programme. Nous avons recherché pour chacune des rémissions les facteurs prédictifs respectifs.

III. Méthodologie

• Procédure

Le programme TIPP (Traitement et Intervention dans la phase Précoce des troubles Psychotiques) est un programme spécialisé dans le traitement des psychoses débutantes. Il a été fondé à Lausanne en 2004 par le département de psychiatrie du CHUV. Les critères d'entrée dans le programme sont : un âge entre 18 et 35 ans, une résidence dans les alentours de Lausanne, une réponse aux critères du seuil de la psychose telle que définie par l'évaluation globale des échelles des états mentaux à risque (CAARMS).

Les patients sont référés à d'autre programme de traitement s'ils présentent un QI inférieur à 70, s'ils ont pris un traitement antipsychotique pendant plus de six mois avant l'entrée dans

le programme ou s'ils présentent une psychose induite par une intoxication ou une atteinte cérébrale connue.

A l'entrée du programme, les *case managers* (réfèrent continu tout au long de leur prise en charge) complètent un questionnaire (*Initial TIPP assessment tool*) fournissant des informations sur leur caractéristiques démographiques, leur passé médical, leur symptômes actuels et sur leur fonctionnement (social et activité). Le suivi clinique du patient sera conduit par le *case manager* qui s'occupera de lui durant les 3 ans de traitement. Ces professionnels sont importants pour conserver le lien avec le patient qu'ils peuvent voir près de 100 fois au cours des trois ans. A intervalles réguliers (2, 6, 12, 24, 30 et 36 mois), ils conduisent une évaluation complète de l'évolution des patients sur la base de diverses échelles. A chaque fois le patient sera évalué quant aux comorbidités qu'il aura éventuellement développées, son traitement, sa symptomatologie et son niveau de fonctionnement. La commission d'éthique de l'université de Lausanne a accordé l'accès à ces données cliniques du programme TIPP à des fins de recherche.

- **Mesures**

Dans cette étude, nous avons considéré l'adhérence médicamenteuse comme une prise de médication durant >75% du temps, la non-adhérence étant considérée comme une prise médicamenteuse durant 25% du temps ou moins.

Les variables indépendantes (prédicteurs) testées sont : le sexe des patients, l'âge, le niveau socio-économique (bas, intermédiaire, élevé), le niveau scolaire atteint (en année), l'anamnèse familiale psychiatrique, l'anamnèse familiale de schizophrénie, le vécu d'événements traumatisants, l'âge au début de la maladie, un passé de délinquant, la prise de médication avant la prise en charge dans le programme, la durée de psychose non traitée, la présence d'un abus d'alcool ou de cannabis, la présence d'une dépendance à l'alcool ou de cannabis, ainsi que l'abus ou la dépendance à d'autres substances.² Nous avons également considéré les antécédents psychiatriques des patients, leur insight (absent, présent, partiel) à l'entrée du programme, la consommation d'alcool et de cannabis ainsi que de substances autres¹ à l'entrée du programme (CMRS), le meilleur niveau, le plus bas ainsi que le niveau à l'entrée du programme atteint selon les échelles EGF et SOFAS, la possession d'un travail ou d'un ménage à l'entrée du programme, la présence du père ou de la mère dans la vie du patient, la présence ou non d'une tentative de suicide, le CGI à l'entrée de l'étude ainsi que son score maximal dans la psychose, l'ajustement pré-morbide durant l'enfance (< 11 ans), l'adolescence (12-15 ans) ainsi que l'ajustement pré-morbide globale, puis finalement, l'ajustement pré-morbide social et académique à l'entrée du programme selon le PAS.

² Autres substances : cocaïne, héroïne, substances hallucinogènes.

Les variables dépendantes (*outcomes*) testées sont les suivantes : la rémission fonctionnelle selon l'échelle PAS, le travail à la sortie du programme, le fait d'être en ménage à la sortie du programme, le rétablissement selon l'échelle EGF (score > 70/100), le fait d'avoir un insight à la sortie (absent, présent, partiel).

L'EGF (Evaluation globale du fonctionnement) est une échelle à l'aide de laquelle le médecin ou le *case manager* qui suit le patient évalue son fonctionnement au niveau psychologique, social et au niveau de ses activités (intégration professionnelle ou scolaire). Cette échelle va de 0 à 100, sachant que 100 dénote d'une absence de symptômes. Le rétablissement d'un patient est défini par un EGF > ou = à 70/100.

Le SOFAS (*Social and occupational functioning assessment scale*) est une échelle qui diffère de l'EGF, par le fait qu'elle se focalise uniquement sur le niveau individuel de fonctionnement social et occupationnel sans considérer la sévérité des symptômes. Il permet d'évaluer le fonctionnement actuel ainsi que le fonctionnement des dernières années. Il est scoré de 0 à 100, sachant que 100 dénote d'un fonctionnement supérieur dans une large catégorie d'activité.

Le PAS (*Premorbid adjustment scale*) est un test qui score le déficit dans 5 domaines de fonctionnement et possède une section générale sur la qualité de vie. Les 5 domaines sont : a) la sociabilité et retrait, b) les relations entre pairs, c) les performances scolaires, d) l'adaptation à l'école, e) les aspects sociaux et sexuels de la vie. Le PAS couvre 4 périodes de vie : a) l'enfance (jusqu'à 11 ans), b) le début de l'adolescence (12 à 15 ans), c) la fin de l'adolescence (17 à 18 ans), d) la période adulte (19 ans et plus). Chaque item est noté de 0 à 6. Plus le score est élevé plus le fonctionnement est mauvais.

Le CGI (*Clinical Global Impression*) est un test qui mesure la sévérité des symptômes, la réponse au traitement ainsi que l'efficacité des traitements chez les patients avec un trouble mental. Les items sont notés de 0 à 7 et plus le score est élevé, plus la symptomatologie est importante.

- **Analyse statistique**

Pour vérifier si les caractéristiques démographiques des patients des deux groupes étaient différentes et réaliser des profils avant l'entrée du programme (caractéristiques pré-morbides), à l'entrée du programme (*baseline*) ainsi que leurs caractéristiques après 36 mois de traitement dans le programme, nous avons réalisés des tests du chi-carré pour les variables catégorielles ainsi que des analyses de variance (ANOVA) pour les variables continues. Pour les variables qui présentaient une distribution très asymétrique, nous avons utilisé des tests non-paramétriques U de Mann-Whitney. Afin de déterminer, parmi les patients refusant la médication, quels facteurs pouvaient prédire un *outcome* favorable à la fin de l'étude, nous avons également effectué des analyses de régression linéaires. Lorsque la variable dépendante était dichotomique, nous avons effectué des régressions logistiques.

Des modèles MMRM (*mixed effects models repeated measures analysis of variance*) ont été utilisés pour déterminer les différences entre les groupes en termes de symptomatologie et de fonctionnement au cours du temps. Le temps a été introduit comme facteur intra-groupe et l'adhésion au traitement comme facteur inter-groupe. Les effets principaux concernant l'adhésion au traitement et le temps peuvent être examinés avec ces modèles ainsi que l'interaction entre ces deux variables. Des comparaisons planifiées au sein des MMRM ont également été réalisées en contrastant la première mesure avec la dernière borne du programme. La sélection de la structure optimale de la matrice de co-variance intra-sujet a été déterminée par le coefficient AIC. Différentes structures (non structurée, autorégressive, symétrie composée et Toeplitz) ont été testées. Parce que l'homogénéité des variances à travers les occasions de mesure n'était pas garantie, nous avons également inclus les versions hétérogènes de ces structures. Toutes les analyses ont été réalisées avec IBM SPSS 23. Tous les tests statistiques sont bilatéraux et la significativité est définie à $\alpha = 0.05$.

IV. Résultats

• Echantillon de patient

La recherche réalisée est une étude prospective sur les données cliniques du programme TIPP disponibles début 2016. 224 patients ayant terminé l'ensemble du suivi ont pu être sélectionnés pour notre étude. La moyenne d'âge des patients sélectionnés est de 23.9 ans, ils sont majoritairement des hommes à 67.4% provenant d'un milieu socio-économique intermédiaire à 44.2%. Ils ont un niveau scolaire d'en moyenne 9.6 ans, ils sont 12.8% à avoir un passé judiciaire et 26.3% à avoir subi des traumatismes. Finalement, ils possèdent 121 jours en moyenne de durée de psychose non traitée.

Tableau 1 : Echantillon de patient

	Total
	N = 224
Age, M (E,T)	23.9 (4.68)
Genre, homme, %, (N)	67.4 (151)
Niveau socio-économique, % (N)	
Bas	18.3 (41)
Intermédiaire	44.2 (99)
Elevé	37.5 (84)
Niveau scolaire, M (ET)	9.6 (2.7)
Passé forensique, % (N)	12.8 (25)
Anamnèse de traumatisme, % (N)	26.3 (59)
Durée de psychose non traitée en jours, Mdn (EI)	121.5 (581.5)

- **Prévalence des patients non-adhérents**

La totalité de nos résultats étant en annexe, nous nous attarderons dans les prochains chapitres uniquement sur les résultats significatifs.

Notre premier objectif était de découvrir la prévalence des patients du programme TIPP non adhérents à une médication antipsychotique. Nous avons pu ressortir de nos analyses qu'ils étaient 26.3% à 12 mois et 17.0% à 24 mois.

Tableau 2 : Prévalence de la non adhérence

224 patients	Non adhérent	Adhérent
Après 12 mois de programme, % (N)	26.3% (59)	73.7% (165)
Après 24 mois de programme, % (N)	17.0% (38)	83.0% (186)

- **Caractéristiques des patients non-adhérents**

Nous avons constaté que les patients non-adhérents de notre étude étaient marqués par une absence d'insight et une consommation importante de cannabis à l'entrée du programme (abus & dépendance). Nous avons retrouvé les mêmes variables significatives pour le groupe non adhérent à 12 mois et 24 mois.

Tableau 3 : Facteurs de risque de non-adhérence

Prédispositions pré-morbides et <i>baseline</i>	Non adhérent 24 mois (N=38)	Adhérent 24 mois (N=186)
Dépendance au cannabis, selon DSM, %(N)	51.4 (18)	37.2 (67)
Abus de cannabis, selon DSM, %(N)	60.0 (21)	30.2 (54)
Insight absent à l'entrée, %(N)	55.3 (21)	35.4 (63)

Tableau 4 : Facteurs de risque de non-adhérence

Prédispositions pré-morbides et <i>baseline</i>	Non adhérent 12 mois (N=59)	Adhérent 12 mois (N=165)
Dépendance au cannabis, selon DSM, %(N)	55.4 (31)	25.9 (41)
Abus de cannabis, selon DSM, %(N)	62.5 (35)	33.3 (53)
Insight absent à l'entrée, %(N)	55.2 (32)	32.9 (52)

- **Evolution des patients non-adhérents**

Il est ressorti que les patients ayant refusé une médication durant 12 mois ou 24 mois étaient marqués par une absence d'insight à la sortie du programme (36 mois)

Tableau 5. Profil outcome

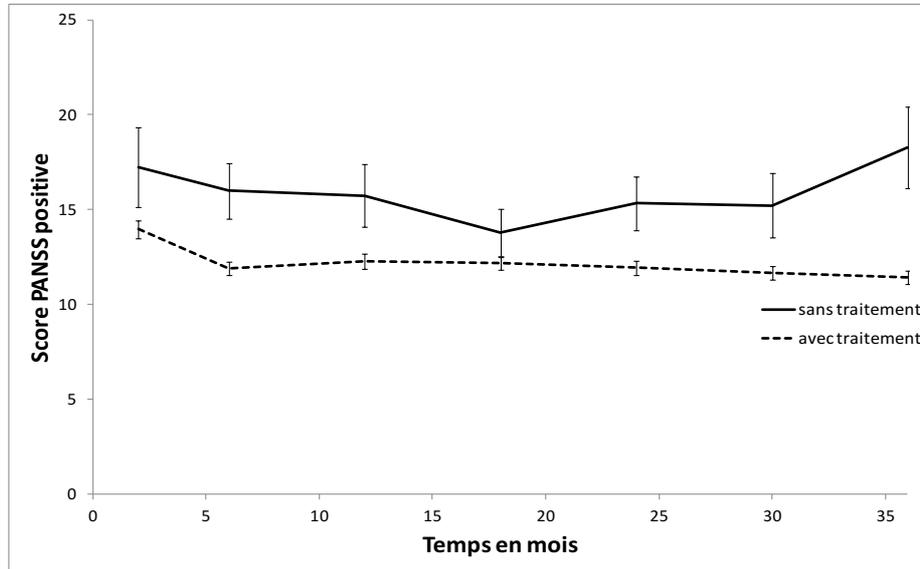
Fin de programme	Non adhérents 24 mois (38)	Adhérents 24 mois (186)
Insight %(N)		
absent	23.1 (6)	5.1 (8)
partiel	57.7 (15)	36.1 (57)
présent	19.2 (5)	58.9 (93)

Tableau 6. Profil outcome

Fin de programme	Non adhérents 12 mois (59)	Adhérents 12 mois (165)
Insight %(N)		
absent	17.8 (8)	4.3 (6)
partiel	55.6 (25)	33.8 (47)
présent	26.7 (12)	61.9 (86)

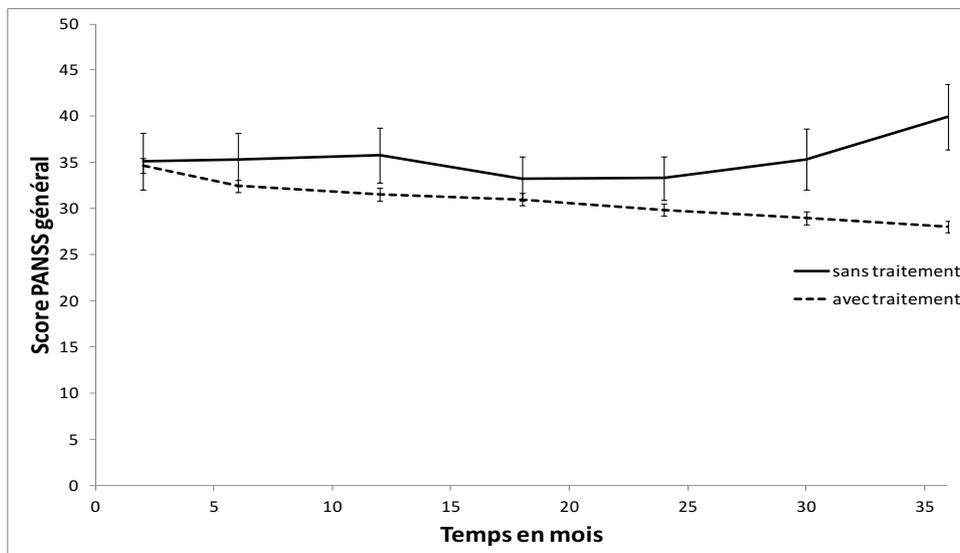
Concernant l'évolution de la symptomatologie positive (PANSS positive), les modèles MMRM révèlent que le groupe sans traitement présente des symptômes plus importants sur l'ensemble du suivi ($F_{1,228,679}=12.422$, $p = .001$). On ne constate toutefois pas de différence d'amélioration entre la borne 2 mois et la sortie du programme.

Figure 1. Evolution de la symptomatologie positive sur 36 mois dans les deux groupes de patients adhérents et non-adhérents.



Concernant la symptomatologie générale (PANSS général), nous constatons que le groupe avec un traitement présente globalement des symptômes moins importants. Nous constatons que les patients ont des niveaux de symptômes très similaires à la première borne du programme mais que l'amélioration entre le début et la fin du programme est meilleure dans le groupe avec un traitement ($t(248,697)=-2.540$, $p = .012$)

Figure 2. Evolution de la symptomatologie générale sur 36 mois dans les deux groupes de patients adhérents et non-adhérents.



- **Prévalence des patients en rémission sans médication**

Notre second objectif était de découvrir la prévalence ainsi que les caractéristiques des patients non adhérents en rémission. Nous observons qu'une prévalence non négligeable de patients non adhérents évoluent bien : 36.8% selon l'échelle PAS et 21.4% selon l'échelle EGF. Le rétablissement fonctionnel considérant le retour au travail et l'obtention d'un ménage est plus difficile avec seulement 8.8% des patients non-adhérents concernés. Nous observons également que les patients adhérents à la médication ont une plus forte présence d'insight (58.9%) par rapport aux patients refusant le traitement (19.2%) à la fin du programme.

Tableau 7 : Prévalence de la rémission chez les non-adhérents

Fin de programme	Non adhérents 24 mois (38)	Adhérents 24 mois (186)
Rémission fonctionnelle selon PAS, %(N)	36.8 (7)	45 (54)
Rémission fonctionnelle selon EGF, %(N)	21.4 (6)	29.4 (47)
Rétablissement fonctionnel avec travail et ménage combiné, %(N)	8.8 (3)	22.5 (38)
Insight, fin de programme, %(N)		
absent	23.1 (6)	5.1 (8)
partiel	57.7 (15)	36.1 (57)
présent	19.2 (5)	58.9 (93)

- **Caractéristiques des patients en rémission sans médication**

Concernant les facteurs favorisant une rémission sans traitement pharmacologique, nous observons deux types de profil différents selon les tests appliqués (PAS et EGF). Nous avons également observé des facteurs favorisant un retour au travail et une obtention de ménage à la sortie du programme.

Tableau 8 : Facteurs favorisant la rémission chez les non-adhérents

Rémission/Rétablissement	Facteurs favorisants
Selon l'échelle PAS	<ul style="list-style-type: none"> • Moins bon fonctionnement pré-morbide dans l'enfance et totale (PAS) • Niveau de fonctionnement plus bas à l'entrée (SOFAS & EGF) • Niveau socio-économique plus bas • Moins de consommation de cannabis • Travail à l'entrée
Selon l'échelle EGF	<ul style="list-style-type: none"> • Femme • Jeune • Moins de consommation de cannabis et d'alcool • Meilleur niveau à l'entrée (EGF, SOFAS)

Tableau 9. Facteurs favorisant le rétablissement fonctionnel, travail et ménage combiné chez les patients non adhérents

	Facteurs favorisants
Rétablissement fonctionnel (travail & ménage)	<ul style="list-style-type: none"> • Plus faible quantité de symptômes • Meilleur niveau de fonctionnement à l'entrée du programme (SOFAS, EGF) • Tentative de suicide

V. Discussion

Nous découvrons à l'aide de nos analyses que les patients du programme TIPP refusant une prise de médication durant 12 mois ont les mêmes caractéristiques que ceux refusant un traitement durant 24 mois (profil pré-morbide, *baseline* et *outcome*). De ce fait, nous pouvons d'ores et déjà émettre l'hypothèse qu'il s'agit majoritairement des mêmes patients. Nous observons toutefois que les patients refusant un traitement à 24 mois sont moins nombreux. Ainsi, nous pouvons voir qu'avec un suivi régulier et une prise en charge, certains patients primairement réfractaires peuvent finir par changer d'avis pour accepter une médication plus tardive.

Le profil pré-morbide des patients refusant la médication (à 12 et 24 mois) est caractérisé par l'abus et la dépendance au cannabis. Dans notre travail de recherche, à chacune des périodes analysées (12, 24, 36 mois), la consommation et la dépendance au cannabis ressort comme un important facteur de risque pour la non-adhérence médicamenteuse. Selon une récente étude sur le sujet (Patel et al., 2016), plusieurs mécanismes subséquents au cannabis et plus particulièrement au Delta-9-THC sont en mesure de mettre en échec l'adhérence à une médication. Tout d'abord, l'utilisation des formes de cannabis à haute puissance peuvent induire des dommages sur la mémoire prospective (la capacité à se souvenir de faire des choses plus tard). Le patient serait alors moins apte à se projeter dans ses journées et à gérer seul sa médication. De plus, le cannabis peut également induire une non-adhérence au traitement de par l'effet qu'il a sur la psychose elle-même. Il a été prouvé que le Delta-9-THC peut induire des symptômes psychotiques aigus de par son activation, entre autres, sur le striatum et le gyrus cingulaire, riche en récepteurs au cannabinoïde (Bhattacharyya et al., 2009). Le Delta-9-THC modifierait également le traitement de la mémoire chez des sujets sains. Tous ces effets pourraient être encore plus néfastes sur un cerveau déjà atteint par une schizophrénie. A contrario, le cannabidiol (CBD) lui-même n'a montré aucun effet sur le traitement de la mémoire et une quelconque induction de symptômes psychotiques (Bhattacharyya et al., 2009). Selon Izzo et al., (2009), il pourrait même avoir des effets antipsychotique, anxiolytique, antalgique, antiépileptique et anti-inflammatoire.

Ainsi, tout en mettant en échec la prise régulière d'une médication, le delta-9-THC peut également péjorer une psychose déjà installée. En comparaison, aucune autre substance testée (alcool, cigarette, autres drogues) n'a démontré un aussi grand impact sur la non-adhérence. Les résultats de nos analyses rejoignent alors ceux de plusieurs autres études sur le sujet. La prise en charge des patients refusant une médication pourrait se centrer davantage sur la consommation de cannabis. Il a déjà en effet été prouvé que l'arrêt d'usage de cannabis peut augmenter l'adhérence à la médication (Coldham et al., 2002 ; de Haan et al., 2007).

Concernant le profil *baseline* et *outcome* des patients refusant la médication, il est caractérisé par un manque d'insight à l'entrée ainsi qu'à la sortie. Nous observons également une évolution : les patients ayant refusé la médication pendant 12 mois ont une plus forte présence d'insight à la sortie que ceux qui l'ont refusée durant 24 mois.

Selon Pousa et collaborateurs (2017), l'absence d'insight ne serait pas induite par la sévérité des symptômes, mais il constituerait un symptôme lui-même de la maladie. En 1994, Amador a octroyé trois dimensions à « l'insight » tel que connu aujourd'hui : la première étant la conscience de la maladie, la seconde étant la conscience du besoin de médication et la troisième étant la conscience des conséquences sociales de sa maladie. Il est donc prouvé depuis longtemps que l'insight est fortement corrélé à l'adhérence médicamenteuse, ce qui rejoint les résultats de nos analyses. En effet, à l'entrée du programme (profil *baseline*) l'adhérence au traitement dépendait fortement de la conscience de la maladie. A la sortie du programme (*outcome*), la conscience de la maladie dépendait fortement de la médication. Ces deux éléments sont donc interdépendants et il serait fortement utile de travailler avec les patients sur leur insight dans le but d'améliorer leur compliance médicamenteuse.

La rémission fonctionnelle selon l'échelle PAS ne prend pas en compte la symptomatologie du patient, elle est donc plus accentuée sur une rémission adaptative et sociale. Elle juge la capacité du patient à retrouver son niveau de base avant la déclaration de la psychose. Chez les patients refusant une médication, nous observons qu'elle est surtout défavorisée par un bon fonctionnement pré-morbide (SOFAS, EGF, PAS) ainsi que par un milieu socio-économique élevé. Concernant le rétablissement selon l'échelle EGF qui prend en compte la symptomatologie du patient, nous observons le résultat inverse. En effet, il serait favorisé par un bon niveau de fonctionnement pré-morbide selon l'EGF et le SOFAS.

Nous pourrions émettre l'hypothèse qu'en ce qui concerne la vie professionnelle et sociale, il est plus difficile de retrouver son niveau de base si celui-ci était élevé avant le début de la psychose. A contrario, un rétablissement prenant en compte la symptomatologie serait plus facile à atteindre lorsque le patient possède un bon fonctionnement pré-morbide et qu'il possède alors de bonnes « réserves » intellectuelles.

Nous avons pu soulever que le fait d'être une femme faciliterait le rétablissement selon l'échelle EGF. Plusieurs études ont démontré ce lien, cependant nous ne savons pas encore si cela est dû à un éventuel facteur protecteur des œstrogènes, à une meilleure réponse à la médication (lorsqu'elle est prise) ou au fait que le début de la maladie se déclare plus tard chez la femme et que de ce fait, la sévérité de la maladie est moins importante (Thara et al., 2015).

La reprise d'un travail à la sortie du programme chez les patients non-adhérents est favorisée par une faible symptomatologie ainsi que par un bon niveau de fonctionnement à l'entrée du programme (EGF, SOFAS). Les patients possédant un bon niveau d'adaptation social avant l'entrée seront donc plus enclins à pouvoir reprendre un travail. Une quantité faible de

symptômes induira logiquement une atteinte moins importante et une rémission plus facile. Nous avons également eu un résultat étonnant : la reprise d'un travail serait favorisée par le fait d'avoir effectué une tentative de suicide. Même si ce résultat nécessiterait avant tout d'être répliqué dans une autre étude, nous pourrions émettre l'hypothèse qu'une tentative de suicide peut provoquer une prise de conscience chez certains de ces patients et leur donner envie d'acquiescer une meilleure qualité de vie par le biais, par exemple, d'une reprise de travail.

Concernant l'évolution longitudinale des patients adhérents et non-adhérents à une médication au cours du temps, nous pouvons mettre en évidence que la médication atténuée majoritairement les symptômes positifs ainsi que la symptomatologie générale. Nous ne constatons pas de résultats significatifs sur les symptômes négatifs, sur les symptômes dépressifs, ainsi que sur les scores aux différents tests de fonctionnement (EGF, SOFAS).

Il est connu depuis plusieurs années que les antipsychotiques actuels agissent majoritairement sur les symptômes positifs, plus présents durant le stade aigu de la psychose. Ainsi, malgré la quantité non négligeable de patients en rémission sans médication, ceux dont la symptomatologie positive est importante profitent nettement d'une médication antipsychotique.

VI. Limites du travail

Dans notre travail de recherche, nous avons été confrontés à la limite du nombre de données à traiter. En effet, le nombre de patient répondant aux critères de non-adhérence à 12 (N= 59) ainsi qu'à 24 mois (N=38) était relativement faible, réduisant la puissance statistique de l'étude.

VII. Remerciements

Je tiens à remercier le Prof Conus pour m'avoir accepté comme élève, pour sa proposition de sujet ainsi que sa patience, ses relectures et ses précieux conseils.

Je remercie également le Dr Golay pour toute l'aide qu'il m'a apporté, le travail qu'il a fourni ainsi que sa grande pédagogie et ses nombreuses relectures.

Finalement, je remercie le Prof Eap pour avoir accepté d'effectuer mon expertise.

VIII. Bibliographie

1. Bola JR. At Issue: Medication-free research in early episode schizophrenia: Evidence of long-term harm? *Schizophrenia Bulletin* 2006;32(2):288-296.
2. Bola JR, Lehtinen K, Aaltonen J, Rääköläinen V, Syvälahti E & Lehtinen, V. Predicting medication-free treatment responders in acute psychosis: Cross-validation from the Finnish Need-Adapted project *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 2006;194(10):732-739.
3. Bola JR, Lehtinen K, Cullberg J, et al. Psychosocial treatment, antipsychotic postponement and low-dose medication strategies in first episode psychosis. *Psychological, social and integrative approaches* 2009;1(1): 4-18.
4. Bola JR, et al. The treatment of acute psychosis without neuroleptics: Two-year outcomes from the Soteria project. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 2003;191(4):219-229.
5. Conus P, Cotton SM, Francey SM, O'Donoghue B, Schimmelmann BG, McGorry PD, et al. Predictors of favourable outcome in young people with a first episode psychosis without antipsychotic medication. *Schizophrenia research* 2017; 185: 130-136.
6. Francey SM, Nelson B, Thompson A, Parker AG, Kerr M, Macneil C, et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the area of early intervention. *Schizophr Res.* Juin 2010;119(1-3):1-10.
7. Conus P, Polari A, Bonsack C. Intervention dans la phase précoce des troubles psychotiques : objectifs et organisation du programme TIPP (traitement et intervention dans la phase précoce des troubles psychotiques) à Lausanne. *L'information psychiatrique* 2010:145-151.
8. Lambert M, Conus P, Cotton S, et al., Prevalence, Predictors, and Consequences of Long-Term refusal of antipsychotic treatment in first-episode Psychosis. *J Clin Psychopharmacology* 2010; 30: 565-572.
9. Colizzi M, Carra E, Fraietta S, Lally J, et al. Substance use, medication adherence and outcome one year following a first episode of psychosis. *Schizophrenia research* 2015;170:311-317.
10. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones, P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and in cohorts of first-episode outcome patients — a systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005;62(9):975–983.
11. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1 oct 2002;106(4):286-290.
12. Patel R, Wilson R, Jackson R, Ball M, Shetty H, Broadbent M, Stewart E, McGuire P, Bhattacharyya S. Association of cannabis use with hospital admission and antipsychotic treatment failure in first episode psychosis: an observational study. *BMJ Open* 2016;6.

13. Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Martin-Santos R, Nosarti C, O'Carroll C, Allen P, Seal ML, Fletcher PC, Crippa JA, Giampietro V, Mechelli A, Atakan Z, McGuire P. Modulation of medio-temporal and ventro-striatal function in humans by $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of cannabis sativa on learning and psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(4):442–451.
14. D'Souza DP, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Ralitz G, Cooper TB, Krystal JH. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol psychiatry* 2005 57:594 -608.
15. De Haan L, Van Amelsvoort T, Dingemans P, Linszen D. Risk Factors for medication non-adherence in patients with first episode schizophrenia and related disorders; a prospective five year follow-up. *Pharmacopsychiatry* 2007;40: 264-268.
16. Pousa E, Ochoa S, Cobo J, Nieto L, Usall J, Gonzalez B, Garcia-Ribera C, Pérez V, Ruiz Ada-I, Insight Barcelona Research group, Banos I, Cobo J, et al. A deeper view of insight in schizophrenia: insight dimensions unawareness and misattribution of particular symptoms and its relation with psychopathological factors. *Schizophrenia research* 2017;189: 61-68.
17. Van Camp LSC, Sabbe BGC, Oldenburg JFE. Cognitive insight: a systematic review, *Clinical psychology review* 2017;55:12-24..
18. Thara R, Shantha K. Women and Schizophrenia. *Indian journal of psychiatry* 2017; 57:246–251.
19. Lai-Ming Hui C, Yan Poon VW, Ko WT, et al. Risk factors for antipsychotic medication non-adherence behaviors and attitudes in adult-onset psychosis. *Schizophrenia research* 2016;174:144-149.
20. Lai-Ming Hui C, Wing-Yan Poon V, Shuk-kuen Kwok V, et al. Prevalence and predictors of medication non-adherence among Chinese patients with first-episode psychosis. *Schizophrenia research* 2016;228:144-149.
21. Kao YC, Liu YP. Compliance and schizophrenia: the predictive potential of insight into illness, symptoms, and side effects. *Comprehensive Psychiatry* 2010; 51:557-565.
22. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R et al., Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci*. Oct;30(10):515-527

IX. Annexe

• Analyse de variable

Tableau 1. Profil pré-morbides (avant l'entrée dans l'étude) des patients restés -non adhérents après 12 mois de programme TIPP

	Total N = 224	Non adhérent 12mois N = 59 (26.3%)	Adhérent à 12mois N = 165 (73.7%)	Statistique	p-valeur
Genre (homme), % (N)	67.4 (151)	69.5 (41)	66.7 (110)	$\chi^2(1) = 0.158$.691
Age M (E,T)	23.9 (4.7)	23.1 (4.4)	24.2 (4.7)	t(222)= -1.463	.145
Niveau socioéconomique, % (N)					
Bas	18.3 (41)	25.4 (15)	15.8 (26)	$\chi^2(2) = 4.356$.113
Intermédiaire	44.2 (99)	33.9 (20)	47.9 (79)		
Élevé	37.5 (84)	40.7 (24)	36.4 (60)		
Niveau scolaire, M (ET)	9.6 (2.7)	10.0 (2.5)	9.5 (2.8)	t(197)= 1.040	.300
Anamnèse familiale positive %, (N)	66.0 (136)	63.5 (33)	66.9 (103)	$\chi^2(1) = 0.20$.652
Anamnèse familiale de schizophrénie, %(N)	26.4 (46)	27.3 (12)	26.2 (34)	$\chi^2(1) = 0.02$.884
Anamnèse de traumatisme, % (N)	26.3 (59)	16.9 (10)	29.7 (49)	$\chi^2(1) = 3.64$.056
Age au début de la maladie M (E.T)	22.4 (5.1)	21.3 (5.1)	22.8 (5.1)	t(222)= -1.97	.050
Passé forensique, % (N)	12.8 (25)	20.0 (11)	10.0 (14)	$\chi^2(1) = 3.53$.060
Médication avant la prise en charge, % (N)					
sans médication	56.7 (123)	58.9 (33)	55.9 (90)	$\chi^2(2) = 0.54$.762
partielle	25.8 (56)	26.8 (15)	25.5 (41)		
complète	17.5 (38)	14.3 (8)	18.6 (30)		
Durée de psychose non traitée en jours Mdn (EI)	121.50 (581.5)	228 (790)	99 (477.5)	U = 4050	.056
Antécédents psychiatriques, % (N)	64.9 (144)	64.9 (37)	64.8 (107)	$\chi^2(1) = 0.00$.993
Abus substance au cours de la vie selon DSM, % (N)					
Alcool	27.6 (59)	31.5 (17)	26.3 (42)	$\chi^2(1) = 0.55$.457
Cannabis	40.9 (88)	62.5 (35)	33.3 (53)	$\chi^2(1) = 14.57$	<.0001
Autres substances	13.5 (30)	17.5 (10)	12.1 (20)	$\chi^2(1) = 1.06$.302
Dépendance substance au cours de la vie selon DSM, % (N)					
Alcool	9.8 (21)	11.1 (6)	9.4 (15)	$\chi^2(1) = 0.13$.711
Cannabis	33.6 (72)	55.4 (31)	25.9 (41)	$\chi^2(1) = 16.01$	<.0001
Autres substances	7.7 (17)	10.5 (6)	6.7 (11)	f	.388

Mdn = médiane, ET= écart type, M = moyenne, EI = écart interquartile

Tableau 2. Profil *baseline* (entrée dans le programme) des patients restés non adhérents après 12 mois de programme TIPP

	Total N = 224	Non adhérent 12mois N = 59 (26.3%)	Adhérent à 12mois N = 165 (73.7%)	Statistique	p-valeur
Diagnostique, % (N)					
Schizophrénie	62.1 (139)	64.4 (38)	61.2 (101)	f	.665
Schizophréniforme/ép. bref	8.0 (18)	5.1 (3)	9.1 (15)		
Trouble schizo-affectif	10,3 (23)	11.9 (7)	9.7 (16)		
Dépression majeure	2.7 (6)	5.1 (3)	1.8 (3)		
Trouble bipolaire	8.5 (19)	6.8 (4)	9.1 (15)		
Autre	8.5 (19)	6.8 (4)	9.1 (15)		
Insight à l'entrée, % (N)					
absent	38.9 (84)	55.2 (32)	32.9 (52)	$\chi^2(2) = 16.061$	<.0001
partiel	44.4 (96)	43.1 (25)	44.9 (71)		
présent	16.7 (36)	1.7 (1)	22.2 (35)		
Anamnèse familiale positive %, (N)	66.0 (136)	63.5 (33)	66.9 (103)	$\chi^2(1) = 0.20$.652
CMRS, Mdn (EI)					
alcool	2.0 (1)	2.0 (1)	2.0 (1)	U= 4330	.169
cannabis	1.0 (2)	2.0 (2)	1.0 (1)	U= 3716,5	.002
autres substances	1.0 (0)	1.0 (0)	1.0 (0)	U= 4787,5	.711
EGF, M (E.T)					
Meilleur niveau atteint	74 (13.3)	73.2 (12.8)	74.4 (13.5)	t(211)= -0.56	.573
Niveau le plus bas	25.6 (10.5)	26 (9.6)	25.4 (10.8)	t(194)= -0.33	.739
Niveau actuel	35.3 (15.5)	34.5 (14,0)	35.6 (15.1)	t(209)= -0.45	.650
Travail à l'entrée du programme, % (N)	33.6 (75)	32.2 (19)	34.1 (56)	$\chi^2(1) = 0.07$.786
Ménage à l'entrée du programme, % (N)	66.8 (149)	66.1 (39)	67.1 (110)	$\chi^2(1) = 0.01$.892
Entourage familiale, % (N)					
Présence du père	77.9 (173)	71.2 (42)	80.4 (131)	$\chi^2(1) = 2.12$.145
Présence de la mère	91.4 (202)	86.4 (51)	93.2 (151)	$\chi^2(1) = 2.52$.112
Tentative de suicide par le passé, % (N)	15.4 (33)	18.2 (10)	14.5 (23)	$\chi^2(1) = 0.43$.511
CGI, M (E.T)					
Baseline	5.0 (1.3)	4.9 (1.3)	5.1 (1.3)	t(186) = -0.95	.339
Maximale dans la psychose	5.9 (0.8)	5.7 (0.8)	5.9 (0.7)	t(188) = -1.85	.066
PAS, M (E.T)					
Enfance	0.31 (0.2)	0.31 (0.2)	0.31 (0.2)	t(175) = 0.09	.921
Adolescence	0.33 (0.1)	0.31 (0.2)	0.33 (0.1)	t(177) = -0.63	.529
Social	0.29 (0.2)	0.29 (0.2)	0.29 (0.2)	t(174) = 0.002	.998
Académique	0.36 (0.2)	0.36 (0.2)	0.36 (0.2)	t(177) = 0.06	.952
Total	0.32 (0.2)	0.30 (0.1)	0.32 (0.2)	t(162) = -0.61	.539

Mdn = médiane, ET= écart type, M = moyenne, EI = écart interquartile

Tableau 3. Outcomes (après 36 mois) des patients adhérents et des patients restés non adhérents pendant 12 mois de traitement

	Total	Non adhérent 12mois	Adhérent à 12mois	Statistique	p-valeur
	N = 224	N = 59 (26.3%)	N = 165 (73.7%)		
PAS fonctionnal recovery	43.9 (61)	43.9 (47)	43.8 (14)	$\chi^2(1) = 0.00$.986
Suicide en fin de programme, % (N)	15.4 (33)	18.2 (10)	14.5 (23)	$\chi^2(1) = 0.43$.511
Rechutes pendant le programme, % (N)	8.5 (19)	5.1 (3)	9.7 (16)	$\chi^2(1) = 1.19$.275
Rétablissement fonctionnel, % (N)					
Travail indépendant	23.6 (48)	16.7 (9)	26.2 (39)	$\chi^2(1) = 1.98$.159
Ménage indépendant	57.4 (116)	50 (27)	60.1 (89)	$\chi^2(1) = 1.66$.197
Combiné	20.2 (41)	13 (7)	22.8 (34)	$\chi^2(1) = 2.38$.122
Rémission fonctionnelle GAF, % (N)	28.2 (53)	25.5 (12)	29.1 (41)	$\chi^2(1) = 0.21$.640
Insight en fin de programme, % (N)					
absent	7.6 (14)	17.8 (8)	4.3 (6)	f	<0.001
partiel	39.1 (72)	55.6 (25)	33.8 (47)		
présent	53.3 (98)	26.7 (12)	61.9 (86)		
CMRS à la sortie, Mdn (EI)					
alcool	2 (1)	1 (1)	2 (0)	U = 3673.5	.202
cannabis	1 (1)	1 (1)	1 (0)	U = 3409.5	.016
autres substances	1 (0)	1 (0)	1 (0)	U = 3915,5	.964

Mdn = médiane, ET= écart type, EI = écart interquartile

Tableau 4. Profil pré-morbides (avant l'entrée dans l'étude) des patients restés non adhérents après 24 mois de programme TIPP

	Total N = 224	Non adhérent 24mois N = 38 (17%)	Adhérent à 24mois N = 186 (83%)	Statistique	p-valeur
Genre (homme), % (N)	67.4 (151)	63.2 (24)	68.3 (127)	$\chi^2(1) = 0.377$.539
Age M (E.T)	23.9 (4.68)	23.11 (4.4)	24.0 (4.7)	t(222)=-1.173	.242
Niveau socio-économique, % (N)					
Bas	18.3 (41)	23.7 (9)	17.2 (32)	$\chi^2(2) = 4.320$.115
Intermédiaire	44.2 (99)	28.9 (11)	47.3 (88)		
Elevé	37.5 (84)	47.4 (18)	35.5 (66)		
Niveau scolaire, M (ET)	9.6 (2.7)	10.3 (2.5)	9.6 (2.8)	t(197)=1.373	.171
Anamnèse familiale positive %, (N)	66.0 (136)	58.8 (20)	67.4 (116)	$\chi^2(1) = 0.940$.332
Anamnèse familiale de schizophrénie, %(N)	26.4 (46)	25.0(7)	26.7(39)	$\chi^2(1) = 0.035$.851
Anamnèse de traumatisme, % (N)	26.3 (59)	23.7 (9)	26.9 (50)	$\chi^2(1) = 0.166$.683
Age au début de la maladie M(E.T)	22.38 (5.11)	21.2 (4.99)	22.61 (5.12)	t(222)=-1.546	.124
Passé forensique, % (N)	12.8 (25)	22.9 (8)	10.6 (17)	f	.089
Médication avant la prise en charge, % (N)					
sans médication	56.7 (123)	58.3 (21)	56.4 (102)	$\chi^2(2) = 0.049$.976
partielle	25.8 (56)	25.0 (9)	26.0 (47)		
complète	17.5 (38)	16.7 (6)	17.7 (32)		
Durée de psychose non traitée en jours Mdn (EI)	121.5 (581.5)	229.5 (1116)	100 (553.5)	U = 3042.5	.177
Antécédents psychiatriques, % (N)	64.9 (144)	58.3 (21)	66.1 (123)	$\chi^2(1) = 0.804$.370
Abus substance au cours de la vie selon DSM, % (N)					
Alcool	27.6 (59)	36.4 (12)	26.0 (47)	$\chi^2(1) = 1.511$.219
Cannabis	40.9 (88)	60.0 (21)	37.2 (67)		
Autres substances	13.5 (30)	19.4 (7)	12.4 (23)	f	.286
Dépendance substance au cours de la vie selon DSM, % (N)					
Alcool	9.8 (21)	15.2 (5)	8.8 (16)	f	.335
Cannabis	33.6 (72)	51.4 (18)	30.2 (54)	$\chi^2(1) = 5.928$.015
Autres substances	7.7 (17)	11.1 (4)	7.0 (13)		

Mdn = médiane, ET= écart type, M = moyenne, EI = écart intercartile

Tableau 5. Profil baseline (entrée dans le programme) des patients restés non adhérents après 24 mois de programme TIPP

	Total N = 224	Non adhérent 24mois N = 38 (17%)	Adhérent à 24mois N = 186 (83%)	Statistique	p-valeur
Diagnostique, % (N)					
Schizophrénie	62.1 (139)	65.8 (25)	61.3 (114)	f	.998
Schizophréniforme/ép. bref	8.0 (18)	7.9 (3)	8.1 (15)		
Trouble schizo-affectif	10,3 (23)	7.9 (3)	10.8 (20)		
Dépression majeure ^a	2.7 (6)	2.6 (1)	2.7 (5)		
Trouble bipolaire	8.5 (19)	7.9 (3)	8.6 (16)		
Autre	8.5 (19)	7.9 (3)	8.6 (16)		
Insight à l'entrée, % (N)					
absent	38.9 (84)	55.3 (21)	35.4 (63)	$\chi^2(2) = 8.686$.013
partiel	44.4 (96)	42.1 (16)	44.9 (80)		
présent	16.7 (36)	2.6 (1)	19.7 (35)		
Anamnèse familiale positive %, (N)					
	66.0 (136)	58.8 (20)	67.4 (116)	$\chi^2(1) = 0.940$.332
CMRS, Mdn (EI)					
alcool	2.0 (1)	2 (1)	2 (1)	U = 3274	.435
cannabis	1.0 (2)	2 (2)	1(1)	U = 2676	.006
autres substances	1.0 (0)	1(0)	1(0)	U = 3393,5	.445
EGF, M (E.T)					
Meilleur niveau atteint -768	74.09 (13.30)	72.86 (14.40)	74.34 (13.10)	t(211) = -0.601	.548
Niveau le plus bas - 770	25.59 (10.46)	26.7 (9.67)	25.40 (10.61)	t(194) = 0.611	.542
Niveau actuel - 772	35.33 (15.50)	34.31 (14.07)	35.53 (15.80)	t(209) = -0.423	.673
Travail à l'entrée du programme, % (N)					
	33.6 (75)	36.8 (14)	33.0 (61)	$\chi^2(1) = 0.211$.646
Ménage à l'entrée du programme, % (N)					
	66.8 (149)	71.1 (27)	65.9 (122)	$\chi^2(1) = 0.371$.543
Entourage familiale, % (N)					
Présence du père	77.9 (173)	73.7 (28)	78.8 (145)	$\chi^2(1) = 0.480$.488
Présence de la mère	91.4 (202)	86.8 (33)	92.3 (169)	f	.335
Tentative de suicide par le passé, % (N)					
	15.4 (33)	21.6 (8)	14.1 (25)	$\chi^2(1) = 1.319$.251
CGI, M (E.T)					
Baseline	5.05 (1.31)	4.93 (1.25)	5.08 (1.33)	t(186) = -0.541	.589
Maximale dans la psychose	5.89 (0.783)	5.72 (0.797)	5.93 (0.779)	t(188) = -1.277	.203
PAS, M (E.T)					
Enfance	0.31 (0.18)	0.307 (0.205)	0.32 (0.18)	t(175) = -0.272	.786
Adolescence	0.33 (0.17)	0.324 (0.195)	0.33 (0.17)	t(177) = -0.164	.870
Social	0.29 (0.20)	0.302 (0.230)	0.29 (0.20)	t(174) = 0.094	.925
Académique	0.36 (0.20)	0.347 (0.247)	0.36 (0.19)	t(177) = -0.385	.701
Total	0.32 (0.16)	0.301 (0.190)	0.32 (0.17)	t(162) = -0.610	.543

Mdn = médiane, ET= écart type, M = moyenne, EI = écart intercartile

Tableau 6. Outcomes (après 36 mois) des patients adhérents et des patients restés non adhérents pendant 24 mois de traitement

	Total	Non adhérent 24mois	Adhérent à 24mois	Statistique	p-valeur
	N = 224	N = 38 (17%)	N = 186 (83%)		
Rémission fonctionnelle PAS, %	43.9 (61)	36.8 (7)	45 (54)	$\chi^2(1) = 0.43$.506
Suicide en fin de programme, % (N)	15.4 (33)	2.6 (1)	14.1 (25)	$\chi^2(1) = 1.31$.251
Rechutes pendant le programme, % (N)	8.5 (19)	2.6 (1)	9.7 (18)	f	.210
Rétablissement fonctionnel, % (N)					
Travail indépendant	23.6 (48)	11.8 (4)	26.0 (44)	$\chi^2(1) = 3.19$.074
Ménage indépendant	57.4 (116)	47.1 (16)	59.5 (100)	$\chi^2(1) = 1.79$.180
Combiné	20.2 (41)	8.8 (3)	22.5 (38)	$\chi^2(1) = 3.27$.070
Rémission fonctionnelle EGF, % (N)	28.2 (53)	21.4 (6)	29.4 (47)	$\chi^2(1) = 0.74$.389
Insight en fin de programme, % (N)					
absent	7.6 (14)	23.1 (6)	5.1 (8)	f	<.0001
partiel	39.1 (72)	57.7 (15)	36.1 (57)		
présent	53.3 (98)	19.2 (5)	58.9 (93)		
CMRS à la sortie, Mdn (EI)					
alcool	2.0 (1)	1.5 (1)	2 (1)	U = 2703	.503
cannabis	1.0 (1.0)	1 (1)	1(0)	U = 2385	.035
autres substances	1.0 (0)	1 (0)	1 (0)	U = 2681	.847

Mdn = médiane, ET= écart type, M = moyenne, EI = écart intercartile

- **Régression logistique**

Tableau 1. Rémission fonctionnelle selon le PAS chez les patients qui sont restés non adhérents pendant 12 mois (n=59) influencée par :

	B	SE	Odd Ratio Exp (B)	Intervalle de confiance		p-valeur
				Inférieur	Supérieur	
Niveau socio-économique	-1.14	0.5	0.3	0.11	0.88	.028
Consommation de cannabis (CMRS)	-0.80	0.4	0.4	0.21	0.95	.038
Meilleur niveau atteint (EGF)	-0.09	0.03	0.91	0.84	0.97	.010
Meilleur niveau atteint (SOFAS)	-0.16	0.05	0.84	0.75	0.94	.004
Echelle d'ajustement pré-morbide, enfance (PAS)	6.9	3	1020,1	2.6	393840.7	.023
Echelle d'ajustement pré-morbide, totale (PAS)	9.5	4.3	13755	2.7	69227120.8	.028

Rémission fonctionnelle = facteurs prédisant un rétablissement fonctionnel en fin de programme, chez les patients refusant le traitement à 12 mois

Tableau 2. Reprise d'un travail chez les patients restés non adhérents pendant 12 mois (n=59) influencée par :

	B	SE	Odd Ratio Exp (B)	Intervalle de confiance		p-valeur
				Inférieur	Supérieur	
Niveau le plus bas atteint selon l'EGF	0.11	0.05	1.11	1.0	1.2	.043
Niveau baseline selon le SOFAS	0.07	0.03	1.07	1.0	1.1	.018
Suicide	1.8	0.83	6	1.1	30.7	.032

Facteurs prédisant un retour au travail en fin de programme, chez les patients refusant le traitement à 12 mois

Tableau 3. Rétablissement sur l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement établie à 70/100 (score de 0/100) chez les patients restés non adhérents pendant 12 mois (n=59) influencé par :

	B	SE	Odd Ratio Exp (B)	Intervalle de confiance		p-valeur
				Inférieure	Supérieure	
Sexe	1.7	0.72	5.6	1.36	23.05	.017
Age	-0.3	0.12	0.74	0.58	0.94	.015
Abus d'alcool	-2.2	1.1	0.11	0.01	0.99	.049
Abus de cannabis	-1.7	0.74	0.18	0.04	0.79	.023
Dépendance au cannabis	-1.7	0.77	0.18	0.04	0.85	.030
Meilleur niveau atteint (EGF)	0.08	0.04	1.08	1	1.17	.038
Niveau le plus bas atteint (EGF)	0.09	0.04	1.09	1.00	1.20	.049
Meilleur niveau atteint (SOFAS)	0.08	0.04	1.08	1.00	1.17	.033
Niveau actuel (début de programme) (SOFAS)	0.08	0.03	1.08	1.01	1.15	.017

Facteurs prédisant un rétablissement GAF, chez les patients refusant le traitement à 12 mois

Tableau 5. Rémission fonctionnelle selon l'échelle PAS chez les patients qui sont restés non adhérents pendant 24 mois (n=38) influencée par :

	B	SE	Odd ratio Exp (B)	Intervalle de confiance		p-valeur
				Inférieure	Supérieure	
Meilleur niveau atteint selon EGF	-0.08	0.04	0.92	0.84	0.99	.046
Travail à l'entrée	2.52	1.14	12.5	1.33	116.7	.027

Facteurs prédisant un rétablissement fonctionnel en fin de programme, chez les patients refusant le traitement à 24 mois

Tableau 6. Reprise d'un travail chez les patients restés non adhérents pendant 24 mois (n=59) influencée par :

	B	SE	Odd ratio Exp (B)	Intervalle de confiance		p-valeur
				Inférieure	Supérieure	
Niveau baseline selon l'EGF	0.10	0.04	1.10	1.01	1.21	.021
Niveau baseline selon le SOFAS	0.10	0.04	1.11	1.01	1.22	.030
CGI	-0.94	0.44	0.39	0.16	0.93	.034

Facteurs prédisant un retour au travail en fin de programme, chez les patients refusant le traitement à 24 mois

Tableau 7. Rétablissement sur l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement établie à 70/100 (score de 0/100) chez les patients restés non adhérents pendant 24 mois (n=59) influencé par :

	B	SE	Odd ratio Exp (B)	Intervalle de confiance		p-valeur
				Inférieure	Supérieure	
Sexe	2.83	1.20	17	1.59	181.3	.019
Meilleur niveau atteint sur l'ensemble de la vie (SOFAS)	0.11	0.05	1.11	1.00	1.24	.048
Niveau actuel (évaluation initiale) (SOFAS)	0.11	0.05	1.12	1.00	1.25	.047

Facteurs prédisant un rétablissement GAF en fin de programme chez les patients refusant le traitement à 24 mois, SOFAS = social and occupational functioning assessment scale

