



**HAL**  
open science

**Pilule ou aiguille? : les déterminants de la préférence pour un traitement injectable à action prolongée plutôt qu'oral chez les personnes atteintes d'une maladie chronique**

Guillaume Behr

► **To cite this version:**

Guillaume Behr. Pilule ou aiguille?: les déterminants de la préférence pour un traitement injectable à action prolongée plutôt qu'oral chez les personnes atteintes d'une maladie chronique. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297448

**HAL Id: hal-03297448**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297448v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2018

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Guillaume BEHR

Le 16 octobre 2018

**« Pilule ou aiguille ?**

**Les déterminants de la préférence pour  
un traitement injectable à action prolongée plutôt qu'oral  
chez les personnes atteintes d'une maladie chronique. »**

**Membres du Jury :**

*Mr le Professeur Raymund SCHWAN*

*Président*

*Mr le Professeur Fabrice BERNA*

*Juge et Directeur de Thèse*

*Mr le Professeur Vincent LAPREVOTE*

*Juge*

*Mr le Docteur Dominique MASTELLI*

*Juge*



**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de médecine** :  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude  
 CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE  
 Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard  
 FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc  
 GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles  
 GROSDIDIER - Oliéro GUERCI  
 Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER  
 Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain  
 LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -  
 Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -  
 Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -  
 François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis  
 REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-  
 BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -  
 Gérard VAILLANT - Paul VERT  
 Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE<sup>(SEP)</sup> - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## REMERCIEMENTS

*A mon Maître et Président du Jury*

***Monsieur Raymund SCHWAN***

*Professeur de Psychiatrie*

*Monsieur le Professeur,*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le Jury de ma Thèse de Médecine.*

*Vous avez reçu favorablement mon souhait d'embrasser la carrière hospitalo-universitaire, et m'avez guidé dans mes choix par votre écoute et vos conseils.*

*Votre expertise en tant que Chef de Pôle de la Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, ainsi que votre investissement comme Coordonnateur du DES de Psychiatrie d'adultes de Nancy impulsent un haut niveau de formation qui bénéficie à tous les internes de notre discipline.*

*Qu'il me soit permis ici de vous exprimer toute ma gratitude ainsi que mon plus profond respect.*

*A mon Maître et Directeur de Thèse*

**Monsieur Fabrice BERNA**

*Professeur de Psychiatrie*

*Monsieur le Professeur,*

*Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail de Thèse de Médecine.*

*Lorsque je suis venu me présenter à vous dans le cadre du stage que j'effectuais à l'unité INSERM U1114, vous m'avez fait très bon accueil, en clinicien et chercheur passionné que vous êtes.*

*Plus tard, alors que je vous proposais de diriger ma thèse de médecine, vous avez accédé à ma demande et m'avez suggéré une thématique de recherche originale et moderne, qui a tout de suite suscité mon intérêt.*

*Vos compétences reconnues en matière de formation et de recherche, votre patience, votre disponibilité, votre humanité ont fait de cette collaboration une chance unique pour moi de m'ouvrir au champ de la recherche en psychiatrie.*

*Qu'il me soit permis ici de vous exprimer mon immense gratitude ainsi que mon profond respect.*

*A mon Maître et Juge*

**Monsieur Vincent LAPREVOTE**

*Professeur de Psychiatrie*

*Monsieur le Professeur,*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail de Thèse de Médecine.*

*Vous avez reçu favorablement mes demandes de formation et vous vous êtes personnellement investi dans mon parcours professionnel. Vos conseils m'ont été précieux au cours de l'année passée au Centre Psychothérapique de Nancy.*

*Vos compétences reconnues en matière de pratique clinique et de recherche, ainsi que votre disponibilité et votre investissement pour la transmission des savoirs, sont un atout important pour notre formation de jeunes médecins et de jeunes chercheurs.*

*Qu'il me soit permis ici de vous exprimer toute ma gratitude ainsi que mon profond respect.*

*A mon Juge*

***Monsieur Dominique MASTELLI***

*Docteur en Psychiatrie*

*Monsieur le Docteur,*

*Cher Dominique,*

*Tu m'as fait l'honneur d'accepter de juger mon travail de Thèse de Médecine.*

*Tu assures, en tant que Coordonnateur de la Cellule d'Urgence Médico-Psychologique du Grand Est, une mission de service public qui est cruellement d'actualité, et tu le fais avec détermination, passion et engagement, qui sont les qualités que je t'ai toujours connues.*

*Je me souviens comme si c'était hier de ce jour où tu es venu chez moi, avec ce sourire en coin. Nous avons alors un peu plus de 30 ans, tu devais être jeune Chef de Clinique. Et c'est là que tu m'as dit ce que tu avais en tête : « Et si tu reprenais tes études de médecine ... ? »*

*Qu'il me soit permis ici de t'exprimer toute mon amitié, ma gratitude, ainsi que mon profond respect.*

*Au Docteur Anne GIERSCH, Directrice de recherche à l'unité INSERM U1114 « Physiopathologie de la schizophrénie » à Strasbourg, qui m'a reçu dans son unité en stage de Master 2 de Neurosciences. Sa passion communicative pour son travail, sa disponibilité, son énergie, sa bonne humeur ont été déterminants dans mon choix de me diriger vers la recherche.*

*Au Docteur Luc DEFRANOUX, Chef de Pôle de Psychiatrie au CHS de Sarreguemines, qui a supervisé mes premiers pas, mais aussi mes premiers déboires en tant que médecin. Son amitié et son humour constituent des repères précieux dans mon parcours d'interne.*

*Au Docteur Philippe NEU, Chef de Pôle de Pédopsychiatrie à Sarrebourg, qui a compris mon intérêt naissant pour la recherche et m'a permis de m'y consacrer.*

*Au Docteur Jennifer COULL, Chercheuse au Laboratoire des Neurosciences Cognitives à Aix-Marseille, qui a guidé mes premiers pas en recherche fondamentale avec patience et pédagogie.*

*Au Docteur Romain RUGGERI, Praticien Hospitalier en Neurologie au CH d'Antibes, pour nos échanges vifs tant scientifiques qu'amicaux dans nos disciplines jumelles.*

*Au Docteur Marie-José SCHMITT, psychiatre, psychanalyste, pour cette incroyable aventure à deux, commencée quand j'avais dix ans.*

*Au Docteur Philippe BILLAUD, chirurgien cardiovasculaire, pour ses doigts d'or.*

*Au Professeur Jean-Pierre SAUVAGE, et à Carmen, son épouse, pour leur amitié et leur bienveillant soutien.*

*A toi, Pierre, ma moitié et mon bonheur depuis déjà 12 ans, et avec qui je partage depuis autant d'années cette interminable mais si passionnante Odyssée Médicale. Et puis, bien sûr, tant d'autres choses de la vie... Nous avons eu des instants pénibles, des moments de doute, mais nous nous sommes à chaque fois épaulés, soutenus, motivés... Et maintenant, qui l'eût cru ? On y est presque... ! ;-)*

*A mes parents, pour leur indéfectible soutien, et leur infinie patience.*

*A mon père, qui m'a rendu curieux du monde.*

*A ma mère, qui m'a transmis le goût des mots.*

*Et à Annelise, pour sa tendresse.*

*A mon frère Thomas, mon plus grand fan, et c'est bien réciproque ! « Möglich ! »*

*A mes frères Martin & Simon, « Pizza, pizzaaaa....! »*

*A ma petite sœur adoptive Elodie, inattendue, mais que j'aime tant.*

*A « ma » bande de girls, Sophie B, Laura C, Marie G, Livia S, Jeanne P, Laura A, Marion O, Julie B, Christine C, qui ont rendu ces 4 années d'internat si riches en dopamine... Je vous aime ! Comme vous allez me manquer !!*

*A Lionel et Valérie, ainsi qu'à Etienne, mes amis et soutiens de toujours.*

*A Yann, David, Jean-Philippe, Bruno, Vincent, Claude, Stéphane, Quentin, mes compagnons de route, qui m'ont changé, en mieux !*

*« I find your lack of faith disturbing ... »*

*A Dark Vador, mon héros d'enfance : Tu vois, Anakin, je n'ai jamais perdu la foi !*

## *Serment d'Hippocrate*

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».*

## Table des matières

1. Présentation du sujet.....	16
Pourquoi s'intéresser à ce que pense la population ? .....	17
La décision médicale partagée.....	17
Les représentations des patients de leurs maladies et traitements .....	20
Pourquoi comparer les maladies somatiques et psychiatriques ?.....	22
Les spécificités des maladies psychiatriques .....	22
Les traitements antipsychotiques à action prolongée .....	25
Quelle a été la méthodologie de l'étude ? .....	27
De nouvelles méthodes de recherche .....	27
Le design expérimental .....	28
2. Article scientifique .....	29
Abstract.....	30
Introduction.....	31
Experimental procedures .....	32
Results and analyses.....	38
Discussion .....	42
Conclusion .....	45
Reference.....	46
Appendix: Combination of illness presentations. ....	50
3. Conclusions et perspectives.....	51
Bibliographie .....	55
Annexe – Questionnaire de connaissance et d'avantages perçus (LAI) .....	58

## 1. Présentation du sujet

Actuellement, de nombreuses maladies, psychiatriques comme somatiques, sont qualifiées de « chroniques » car la médecine ne sait pas les guérir. Elle sait en revanche de mieux en mieux les traiter, pour en diminuer les symptômes et en améliorer le pronostic.

La recherche pharmaceutique progresse de son côté, et débouche sur la mise au point de nouveaux traitements, notamment des traitements injectables à fréquence hebdomadaire ou mensuelle, et qui ont vocation à remplacer les comprimés pris chaque jour. Ainsi, le patient peut se retrouver dans la situation où plusieurs alternatives lui sont proposées, avec des galéniques et des rythmes de délivrance différents, et qui ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients.

Notre travail s'est intéressé à rechercher dans quelles conditions le choix d'un traitement par injection d'action prolongée (« Long Acting Injection », LAI) était préféré aux comprimés, et ce dans différentes situations cliniques qui concernent les maladies chroniques. Nous avons ensuite discuté ces résultats afin de tenter de caractériser les déterminants qui guident ces choix dans la population générale.

## ***Pourquoi s'intéresser à ce que pense la population ?***

### **La décision médicale partagée**

La loi du 4 mars 2002 dite « Loi Kouchner », élaborée dans le contexte de la pandémie liée au VIH et au SIDA, a inscrit dans le code de déontologie médicale un droit devenu fondamental, qui est celui pour le patient de bénéficier d'une information « claire, loyale et appropriée ». Cette information concerne le diagnostic et le pronostic de sa maladie, mais également les traitements proposés, en termes de bénéfices attendus et d'effets indésirables possibles ou prévisibles.

La promulgation de cette loi emblématique a permis de modifier durablement l'équilibre des rôles décisionnels entre le médecin et son patient, en permettant à ce dernier de participer en conscience aux choix thérapeutiques qui le concernent. De plus, le patient pouvait dorénavant se faire assister par une personne de son choix, en qualité de « personne de confiance », contrebalançant encore un peu plus la toute-puissance du médecin, que lui conférait l'exclusivité de son savoir scientifique.

Cette recomposition de la relation médecin-malade a précipité la fin de ce qui a été rétrospectivement appelé le « paternalisme » et qui consistait pour le médecin à décider en lieu et place du patient, arguant qu'il était ignorant de son état, de sa pathologie, et des données scientifiques lui permettant de prendre la décision la plus judicieuse pour son état.

Les conditions étaient dès lors réunies pour permettre l'avènement d'un nouveau concept, celui de décision médicale partagée (shared decision making). Celle-ci comprend deux étapes : la première étape est consacrée au partage d'informations entre le professionnel de santé et son patient, avec notamment l'évocation des alternatives thérapeutiques à disposition ; la deuxième étape est celle de la discussion de ces options pour aboutir à un accord mutuel.

Le concept de décision médicale partagée est diffusé pour la première fois sur le plan européen par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans une publication de 2008, intitulée « *Where are the patients in decision-making about their own care ?* » (Coulter et al, 2008). Cette publication fait partie intégrante d'une série de recommandations qui visent à promouvoir et harmoniser les politiques de santé au niveau européen, en préparation de conférences internationales réunissant les autorités de santé de chaque pays. On y trouve également des recommandations sur l'instruction des patients concernant leur maladie et leurs traitements, ce qui débouchera plus tard sur une autre révolution des pratiques médicales : le concept d'éducation thérapeutique.

Il faut attendre 2013 en France, pour que la Haute Autorité de Santé (HAS) s'empare à son tour de cette problématique et publie des recommandations de bonne pratique, qui en précisent les contours, avec un chapitre entier consacré aux outils d'aide à la décision destinés aux patients. Sur la base d'expériences réalisées au Canada, on y retrouvera la suggestion de mettre à disposition des sites internet dédiés à certaines pathologies, et qui visent à clarifier les informations, par exemple en classant les options thérapeutiques selon des critères de type bénéfiques/risques.

Les effets de l'application du processus de décision médicale partagée ont été notamment étudiés par une méta-analyse conséquente en 2011, qui regroupait 85 essais contrôlés (Stacey et al, 2011). Les enseignements en sont édifiants : Si aucun effet direct sur la réduction des symptômes n'était constaté, en revanche, les patients présentaient un niveau d'anxiété plus bas, ainsi qu'une plus grande confiance dans la décision médicale. Il est assez aisé d'imaginer dès lors d'autres effets en ricochet, comme une amélioration attendue de l'observance et de la qualité du suivi, et donc finalement, de probables effets indirects sur le pronostic à long terme.

Avec cette évolution majeure de la relation médecin-patient, les pratiques médicales sont bousculées, et les praticiens n'ont d'autre choix que de confronter leur savoir médical à l'évaluation subjective de celui-ci par leurs patients. Ils ne sont pas les seuls à devoir s'adapter car les patients, à leur tour, doivent assumer de prendre leur part de responsabilité dans la prise des décisions thérapeutiques auxquelles ils sont confrontés. La relation de soin s'équilibre et se fait respectueuse, certains auteurs iront même jusqu'à qualifier cette petite révolution de « démocratie sanitaire ».

Pourtant, une problématique émerge, celle d'un défaut de compétences des acteurs du monde médical concernant la communication de ces informations. Savoir vulgariser des connaissances hautement techniques devient un exercice quotidien, pour une profession qui n'a pas été préparée à cette évolution et n'a pas été spécifiquement formée aux outils nécessaires pour assurer confortablement et efficacement cette nouvelle mission.

## Les représentations des patients de leurs maladies et traitements

Le défaut d'observance a été de tout temps l'un des obstacles majeurs à la guérison ou tout du moins à une prise en charge thérapeutique efficace. Celle-ci est définie de façon un peu simpliste comme l'obéissance du patient vis-à-vis de l'ordonnance du médecin, ou plus finement, comme le degré de coïncidence entre le comportement effectif du patient par rapport à la prescription médicale (Fawcett, 1995). Pour être étudiée au mieux, elle demande à être qualifiée : partielle, totale, nulle, continue, intermittente... (Vandel, 2007).

A titre d'exemple, une étude retrouve chez les patients schizophrènes un chiffre moyen de prise effective de 58% de la dose d'antipsychotiques prescrits, avec une fourchette allant de 24% à 90% selon les patients (Craemer et al, 1998). Une revue de littérature récente fait état d'un taux de non-observance de 49,5% en moyenne, et du fait qu'une rupture thérapeutique, partielle ou totale, concernerait jusqu'à 80% des patients schizophrènes à un quelconque moment pendant leur parcours de soins (Lacro et al, 2002).

Ce défaut d'observance qui peut aller jusqu'à la rupture thérapeutique survient du fait même du patient, et implique une prise de décision qui s'est en partie faite sur la base de représentations négatives de la maladie, de ses traitements et de ses éventuels effets secondaires.

Ces représentations négatives et leurs effets sur l'observance ont été particulièrement étudiés dans le cas du VIH et du SIDA compte-tenu de l'enjeu : en effet, dans le cadre du traitement antirétroviral, une efficacité thérapeutique n'était possible que sur la base d'une

observance qui approchait les 100%. Ainsi donc tout défaut d'observance, même minime, pouvait mettre en péril le pronostic de la maladie. Certains auteurs ont ainsi pu prouver que les patients construisaient une représentation des effets secondaires différenciée de celle des symptômes attribués au VIH. La représentation du contrôle personnel, celle de la cause de la contamination ainsi que celle des effets secondaires influençaient l'observance au traitement antirétroviral (Ferreira et al, 2009)

Etudier chez les patients et dans la population générale les représentations des maladies et des traitements permet donc d'identifier quels peuvent être les déterminants de leurs choix thérapeutiques. C'est aussi un moyen de comprendre et de prendre en compte ce qui constituera des facteurs de risques de mauvaise observance au traitement.

L'enjeu dès lors devient de prendre en compte ces nouveaux paramètres dans la prise en charge du patient, de les intégrer au discours médical, notamment lors de la présentation d'un diagnostic de maladie, ou encore d'une discussion concernant les options thérapeutiques. Il s'agira de contrebalancer les représentations négatives puisqu'elles peuvent modifier, voire disqualifier une option thérapeutique valable et souhaitable, réduire l'observance à un traitement, ou encore hypothéquer un suivi médical.

En définitive, s'intéresser à ce que pensent les non-médecins devrait maintenant faire partie intégrante du cahier des charges de la bonne pratique médicale, en permettant de nourrir la décision médicale partagée, d'augmenter l'alliance thérapeutique, pour finalement être plus efficace au service de son patient.

## ***Pourquoi comparer les maladies somatiques et psychiatriques ?***

### **Les spécificités des maladies psychiatriques**

La stigmatisation de la psychiatrie est une réalité connue de tous. La maladie mentale a toujours fait peur, et cette appréhension est palpable jusque chez les soignants eux-mêmes. Il n'y a qu'à observer pour s'en convaincre la façon dont les patients étiquetés « psychiatriques » sont bien souvent extraits rapidement des services d'urgences pour être confiés manu militari aux psychiatres. La psychiatrie reste une spécialité à part dans la médecine, ses centres hospitaliers sont bien souvent intitulés « spécialisés » (...sans dire en quoi !) et construits à l'extérieur des centres-villes ou en marge des agglomérations. Cette stigmatisation prend ses racines dans l'histoire de la médecine, puisque les malades mentaux atteints de psychose étaient réputés incurables jusqu'à la découverte des neuroleptiques dans les années 50. Ceux-ci, en raison de leurs troubles du comportement, étaient donc mis à l'écart dans des lieux dédiés où ils étaient cachés à la vue du public, et où ils vivaient en autarcie, cultivant leurs légumes, s'occupant de leur bétail, sous la garde d'infirmiers dont le rôle tenait plus du geôlier que du soignant.

Des représentations fausses mais tenaces de la maladie mentale circulent toujours dans l'inconscient populaire, alimentées bien souvent par les médias : les schizophrènes seraient violents, les bipolaires seraient ingérables, les dépressifs le seraient toute leur vie.... En fin de compte, les malades mentaux seraient dangereux, irresponsables et incurables ! Ils sont également perçus comme un poids pour la société, en termes de coût financier

puisqu'ils participent peu à la création de richesses par leur travail et qu'ils sont de gros consommateurs de soins.

Comme ont pu le montrer de nombreux auteurs, les conséquences de cette stigmatisation sont dramatiques (Thompson et al, 2004 ; Angermeyer et al, 2004 ; Schulze B, 2007 ; Thornicroft et al, 2007, 2008 ; Caria et al, 2010). L'impact sur l'image de soi est presque systématique, avec un sentiment de dévalorisation, de culpabilité voire de honte (Caria et al, 2010). Le rapport aux autres est affecté, avec une exclusion souvent rapide du monde du travail, des difficultés à obtenir un logement, une méfiance ressentie qui peut conduire au retrait social (Angermeyer et al, 2004). Cet état de fait a amené certains auteurs à dévoiler un effet redoutable sur la santé mentale de ces malades psychiatriques, démontrant une corrélation directe entre le degré de discrimination ressentie et le degré d'expression des symptômes cliniques (Thompson et al, 2004). Finalement, c'est l'accès aux soins qui est menacé, mais aussi leur qualité, notamment concernant les soins somatiques par rapport à des malades non-psychiatriques (Thornicroft et al, 2007).

Il semble dès lors justifié au niveau scientifique de vouloir interroger dans quelle mesure ces différences de représentations mentales entre pathologies somatiques et psychiatriques influencent les choix de la population lors de la prise en charge thérapeutique.

Une autre spécificité, et qui constitue un écueil important dans la prise en charge des maladies psychiatriques, est la non-reconnaissance du caractère pathologique des troubles par ceux qui les expérimentent. Même après la résolution de ces troubles, il persiste un nombre important de patients qui n'expriment aucune critique de leur état antérieur,

lorsqu'ils étaient en phase aiguë. Ce type d'anosognosie présenté par les malades est un symptôme fréquent dans la schizophrénie, avec des chiffres de l'ordre de 50 à 80%, (Lincoln et al, 2007) et de façon plus générale dans les psychoses, mais aussi dans les troubles thymiques.

La lucidité du patient sur ses symptômes a donné lieu à un nouveau concept en psychiatrie, celui d'insight, qui est défini comme le degré de reconnaissance de sa maladie. La physiopathologie de ces défauts d'insight dans la maladie mentale fait l'objet d'une recherche active, et les hypothèses étiologiques sont nombreuses : mécanisme d'adaptation et de défense au stress provoqué par la maladie, biais cognitif issu d'un mauvais traitement de l'information, déficit métacognitif, etc... (Raffard et al, 2007). Très variable selon les personnes, il est maintenant quantifiable avec des échelles (Bourgeois, 2010), car il a été démontré qu'il avait un impact important sur le pronostic de la maladie (Lysaker et al, 2013).

En partie pour les motifs que nous venons de caractériser (anosognosie, défaut d'insight), mais aussi à cause d'effets indésirables nombreux et invalidants des médicaments psychotropes, l'observance au traitement dans la maladie mentale est globalement mauvaise, ce qui pose de lourds problèmes de prise en charge.

## Les traitements antipsychotiques à action prolongée

Les traitements antipsychotiques à action prolongée (APAP) sont venus progressivement répondre aux besoins des cliniciens, qui cherchaient une solution à ces défauts d'observance. Ils se présentent sous la forme d'une ampoule injectable, en général par voie intramusculaire, dans le muscle fessier ou deltoïde. La périodicité d'injection varie entre 2 semaines et 3 mois, mais le plus souvent il s'agira d'une injection mensuelle. Le premier neuroleptique « retard » à avoir été mis au point était le décanoate de fluphénazine en 1965 (Lagodka et al, 2008), puis progressivement plusieurs autres molécules sont devenues disponibles en version APAP, notamment des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération. Ces APAP ont été beaucoup évalués en recherche clinique, et il est maintenant prouvé qu'ils présentent des avantages importants.

Les concentrations sanguines du médicament sont plus stables qu'avec les comprimés, ce qui entraîne une augmentation de l'effet thérapeutique (Gerlach et al, 1994), et induit une diminution du nombre de rechutes et d'hospitalisations (Davis et al, 1994). Les effets « pic de dose » sont moins fréquents et moins importants, ce qui se traduit au niveau clinique par une diminution des effets indésirables (Gerlach et al, 1994). L'observance est bien meilleure, puisqu'une injection délivrée entraîne un mois d'observance à 100%, ce qui là encore diminue le nombre de rechutes (Robinson et al, 1999). Les ruptures thérapeutiques ne passent plus inaperçues, puisque la délivrance du traitement nécessite un tiers pour réaliser l'injection, ce qui implique un rendez-vous infirmier qui, s'il n'est pas honoré, déclenchera l'alerte.

Toutefois, malgré de nombreux avantages et bien qu'ils soient maintenant indiqués en traitement de 1<sup>ère</sup> intention, et ce dès le premier épisode, ces traitements APAP sont encore trop peu prescrits.

La faute en incombe pour une part aux psychiatres, parfois quelque peu frileux dans leur prescription devant ces traitements qui ne sont pas encore complètement rentrés dans la routine, surtout dans le cadre d'un premier épisode. Pour une autre part, les APAP sont très largement victimes de représentations négatives de la part des patients (Patel et al, 2008). Les travaux sur la nature de ces représentations sont nombreux : on retrouvera tantôt une impression de perte d'autonomie (Moritz et al, 2009), une peur des aiguilles, ou encore le sentiment péjoratif que la maladie est plus grave si elle est traitée par une injection d'action prolongée (Das et al, 2014).

Ces appréhensions se retrouvent aussi chez les familles des patients, dans le corps infirmier, et même chez les psychiatres (Heres et al, 2007, 2006 ; Jaeger and Rossler, 2010). Plus largement, elles sont partagées par la population générale (Angermeyer et al, 2005 ; Schomerus et al, 2014).

La complexité des raisons expliquant le hiatus entre une prescription modérée des APAP, et leur service rendu qui est majeur au niveau thérapeutique, font l'objet d'une recherche très active dont est issue notre étude.

## ***Quelle a été la méthodologie de l'étude ?***

### **De nouvelles méthodes de recherche**

L'avènement et la démocratisation d'internet ont ouvert de nouvelles perspectives pour interroger les personnes. En effet, la majorité de la population, quels que soient son âge, son sexe, sa catégorie professionnelle, sa localisation géographique, a maintenant accès au net.

Ainsi, pour pouvoir sonder la population et tenter de répondre aux questions qui nous intéressent en tant que cliniciens, il est possible de réaliser une enquête en ligne et d'interroger les participants. Les avantages en sont importants, puisque ces enquêtes sont à la fois faciles à mettre en place, peu coûteuses, et qu'elles permettent de toucher un échantillon important de personnes, augmentant ainsi la puissance de l'étude.

Cette méthode de recueil de données, réalisé en ligne sur internet, a été validée par plusieurs auteurs, notamment en ce qui concerne les études statistiques en psychologie (Göritz, 2007). Nous avons utilisé WiSoPanel (<http://www.wisopanel.net>) une plateforme en ligne qui propose à ses membres de langue allemande de participer à des études de tout type.

## **Le design expérimental**

Nous avons demandé aux participants de notre étude de se mettre en situation fictive d'être atteints d'une maladie chronique. Nous avons retenu quatre maladies : deux somatiques, qui sont la sclérose en plaques (MS) et la polyarthrite rhumatoïde (RA), et deux psychiatriques, qui sont la schizophrénie (SZ) et la dépression récurrente (RD). Ces différentes maladies ont été détaillées dans des vignettes cliniques descriptives, rédigées par des médecins spécialistes de ces pathologies. Nous avons ensuite fait varier deux facteurs, la fréquence de rechute des épisodes, et l'intensité des symptômes. Nous avons ainsi pu obtenir une grande variété de situations cliniques différentes. Les personnes prenaient connaissance de ces vignettes pour pouvoir s'imaginer au mieux la nature de l'affection dont ils étaient hypothétiquement atteints.

Nous leur avons ensuite posé des questions concernant l'impact que cette maladie pouvait avoir sur eux et sur leur vie, et leur avons proposé de choisir entre plusieurs traitements. Nous avons alors analysé leurs réponses pour savoir dans quelle situation clinique ils préféreraient un médicament d'action prolongée injecté ponctuellement, plutôt que des comprimés oraux pris quotidiennement.

## 2. Article scientifique

# **Pill or Needle? Determinants of the preference for long-acting Injection over oral treatment in people facing chronic illness**

Fabrice Berna<sup>a</sup>, Anja S. Göritz<sup>b</sup>, Guillaume Behr<sup>c</sup>, Steffen Moritz<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Inserm U1114, Strasbourg, France ; Fondation FondaMental, Créteil, France

<sup>b</sup> Occupational and Consumer Psychology, Freiburg University, Freiburg, Germany

<sup>c</sup> University of Lorraine, Nancy, France ; Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France

<sup>d</sup> University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg, Germany

## **Abstract**

Although long-acting injection (LAI) is presented as first line treatment option for patients with psychosis, negative attitudes towards this galenic negatively impact the selection of this treatment option. However, these negative attitudes may not be confined to patients but also observed in the general population. A web-based study on 1,807 participants was conducted during which participants imagined that they had a particular chronic illness based on clinical vignettes (mental illnesses: schizophrenia, depression; somatic illnesses: multiple sclerosis, rheumatoid arthritis). The frequency of relapse and the intensity of symptoms were experimentally manipulated in the vignettes. Participants rated their subjective distress associated with each vignette, their belief in the effectiveness of treatment, and their treatment preference regarding medication. We examined under which conditions LAI was preferred over pills. Results showed that participants preferred LAI over pills in 40.5% to 50.8% of cases. LAI was more preferred for illnesses with low frequency of relapse, low subjective distress, and for somatic than for mental illnesses. The perceived advantage for LAI over pills and the belief about the better efficiency of LAI were the main factors that drove the preference for LAI. Keeping in mind some advantages of LAI, the public negative representations of injections might partially influence patients' prejudices against LAI. These attitudes should be named and discussed with the patients when LAI seems to represent a relevant therapeutic option.

**Key words:** long-acting injection; depot medication; treatment preference; attitudes; severe illness

## **1. Introduction**

Long-acting injection (LAI) of antipsychotics have been developed with the hope to avoid withdrawal symptoms and hospitalization. In spite of some inconsistent evidence for higher efficacy of LAI over oral drugs (Fusar-Poli et al., 2013; Ju et al., 2014; Leucht et al., 2011; but see also Kane et al., 2013; Kishimoto et al., 2014; Rosenheck et al., 2011), LAI have sparked marked negative attitudes in patients (Patel et al., 2008), their relatives, nurses and also psychiatrists (Heres et al., 2007, 2006; Jaeger and Rossler, 2010) . For instance, both patients with psychotic and non-psychotic disorders associate LAI with lack of autonomy and compulsory treatment (Moritz et al., 2009), and patients with a first psychotic episode (that is, without personal experience with antipsychotics) believe that being proposed LAI means that their illness is more severe than if oral medication would have been proposed to them (Das et al., 2014).

This negative representation of LAI is not restricted to patients with psychiatric disorder treated with LAI. Similar prejudices against long-acting (LA) contraception exist (e.g., Russo et al., 2013) that are not supported by pharmacokinetic and medical information available on these drugs.

These negatives attitudes may therefore influence patients' preference for LAI over oral treatment when this option is offered to them. In addition, negative attitudes towards psychotropic drugs are widespread in the general population (Angermeyer et al., 2016, 2005; Schomerus et al., 2014); this could also influence patients' propensity to accepting to take psychotropic drugs (Berna et al., 2017).

The aim of the present study was to examine a large sample of a non-clinical population who were asked to imagine suffering from a chronic illness. Illnesses differed according to clinical presentation and included two mental illnesses (schizophrenia and recurrent depression) and two somatic illnesses (multiple sclerosis and rheumatoid arthritis). One reason for this choice was the fact that except for recurrent depression, both oral and LAI treatment are available. We investigated under which conditions LAI was preferred over oral medication for treatment. We experimentally manipulated the nature of symptoms, their intensity and the frequency of the episodes of those chronic illnesses. According to previous studies showing negative attitudes towards LAI (particularly in psychiatry), we predicted that LAI would be less preferred than oral medication and even less preferred for mental than somatic illnesses. Moreover, considering that LAI are mostly designed for preventing relapse, we expected that people would prefer LAI for illnesses with high frequency of relapse.

## **2. Experimental procedures**

The study was conducted over the Internet. Participants were recruited via WiSoPanel (Göritz, 2009, 2007), a participant pool with German-speaking members who had registered to be invited to participate in web-based studies (<http://www.wisopanel.net>). In total, 12,134 people received the link to the study, and responses were collected within one week (see previous publication on this study (Berna et al., 2017)). The participant pool was recruited using diverse sources and channels, both online and offline, thus reducing the likelihood of bias. The pool holds people from all walks of life and resembles the general population in typical demographic characteristics. People had signed up for the pool to take part in studies of all kinds and topics. Thus, a selection bias with regard to an affinity to the study topic at hand was unlikely. Moreover, all eligible members of the pool were invited to the study at hand. Thus, there was no self-selection bias on the level of this individual study as this study is based on a census rather than a sample of the participant pool. After a short description of the purpose of the study (see Section 2.2.) all participants gave their informed consent. The investigation was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki.

### **2.1. Study design**

Our study design included for each participant a comparison between one mental illness and one somatic illness. Each illness was presented four times portraying different levels of illness severity, so that each participant was asked to consider eight clinical vignettes.

In addition to schizophrenia (SZ), recurrent depression (RD) was included as another prominent psychiatric disorder. Multiple sclerosis (MS) and rheumatoid arthritis (RA) served as somatic illnesses and were selected as being both chronic somatic illnesses, the former affecting the central nervous system, the latter not. All four illnesses are characterized by a poor prognosis, a high risk of relapse, and a need for life-long medication.

To compare all pairs of psychiatric and somatic illness, eight sets of combinations (A1 to A4 and B1 to B4) of mental and somatic illnesses were created that are described in the Appendix. Participants entering the study were randomly assigned to one out of eight combinations. In combinations B1 to B4, the name of the illness was included in the last two presented vignettes.

## 2.2. Clinical vignettes of illnesses

Participants were instructed as follows at the start of the study: “In the present study we are interested in investigating how people would behave when facing chronic illnesses. In the following pages, 8 short clinical vignettes of chronic illnesses will be presented to you. For each of them, you will be asked to imagine that you would personally suffer from this particular illness and then to assess how much of a burden this would be to you and which treatment option you would prefer.”

Then, each clinical vignette started with the following sentence: “Imagine you suffer from a chronic illness that presents itself with the following symptoms [*specific symptoms*]”. The major symptoms of the illness (mental or somatic) were then entered into the blanks (see Table 1); the correctness of each illness vignette was checked by specialists of the illness. As symptoms description may activate different social representations of illnesses severity, we decided to control the severity of illnesses vignettes by creating four levels of illness severity. To do so, the next two sentences of the vignettes described the frequency of relapse (high or low) and then the severity of symptoms during acute episodes (high or low). The four level of illness severity were obtained through the combination of frequency of relapse and severity of symptoms (see Appendix).

The order of presentation of the eight clinical vignettes was randomized.

**Table 1:** Description of the chronic illnesses (SZ: schizophrenia, RD: recurrent depression, MS: multiple sclerosis, RA: rheumatoid arthritis).

Type of illness	Mental	SZ	You have the feeling that your environment is hostile or threatening. You also have frequent odd perceptions, for instance hearing voices, despite that nobody is speaking around you. You also suffer from lack of motivation and tend to neglect your hygiene. This is noticed by other people rather than by yourself.
		RD	You experience a groundless sadness and lose your joy of life. You also notice that you lack motivation or inner impulse for your daily life activities. Your capacities to concentrate are considerably reduced (for instance when reading or watching TV)
	Somatic	MS	You suffer from a lack of (muscular) strength in your legs. This weakness waxes and wanes from day to day and is unpredictable. You also have deficits in sensitivity in particular parts of your body and you suffer from enduring impaired vision.
		RA	You suffer from pain in your joints, particularly in your knees, elbows, hands and fingers, which you feel more or less constantly. These pains are disturbing in your daily life and also at night.
Level of severity	Frequency of relapse	High	The illness evolves with frequent episodes that occur several times per year. It has a poor prognosis and worsens if you do not adhere to your treatment appropriately.
		Low	The illness evolves with episodes that occur infrequently (one episode every 3 to 5 years). The illness may nevertheless worsen and have a poor prognosis, particularly if you do not adhere to your treatment appropriately.
	Severity of symptoms during episodes	High	During acute episodes, you must stay at home because of your symptoms. Also, you often have to be hospitalized for several weeks because of the severity of the symptoms.
		Low	During acute episodes, you can keep dealing with your daily life activities, for instance, going at work. Nevertheless, you feel that your functioning is significantly impaired.

**Example of the clinical description of schizophrenia with high frequency of relapse and low severity of symptoms during episode:**

“Imagine you suffer from a chronic illness that presents itself with the following symptoms:

You have the feeling that your environment is hostile or threatening. You also have frequent odd perceptions, for instance hearing voices despite that nobody is speaking around you. You also suffer from lack of motivation and tend to neglect your hygiene. This is noticed by other people rather than by yourself.

This illness evolves with frequent episodes that occur several times a year. It has a poor prognosis and worsens if you do not take your treatment appropriately.

In case of acute episode, you can continue dealing with your daily life activities, for instance go at work. Nevertheless, you feel that your functioning is significantly impaired.”

**Example of the clinical description of schizophrenia with high frequency of relapse and low severity of symptoms during episode and that includes the name of illness:**

“Imagine you suffer from schizophrenia and that you have the feeling that your environment is hostile or threatening. You also have frequent odd perceptions, for instance hearing voices despite that nobody is speaking around you. You also suffer from lack of motivation and tend to neglect your hygiene. This is noticed by other people rather than by yourself.

This illness evolves with frequent episodes that occur several times per year. It has a poor prognosis and worsens if you do not adhere to your treatment appropriately.

In case of acute episode, you can continue dealing with your daily life activities, for instance go at work. Nevertheless, you feel that your functioning is significantly impaired.”

NB: The illness description associating low frequency of relapse and low severity of symptoms was replaced in Conditions B1-B4 by the description of illness with its name, high frequency of relapse and high severity of symptoms.

### **2.3. Ratings of distress, treatability and perceived social stigma associated with chronic illness**

After each clinical description, participants were asked to rate how they would experience the illness in terms of subjective burden, impairment in daily life, feeling of threat on 7-point Likert scales (see Fig. 1). A composite score of distress was calculated using the mean of the three scales.

Next, they were asked to answer two questions: “I think that this illness is well treatable with medication” (treatability score) and “I think that people would tend to avoid me if I had this illness” (perceived social stigma score) by rating four-point Likert scales (1 = fully disagree, 2 = rather disagree, 3 = rather agree, 4 = fully agree).

**Imagine you suffer from a chronic illness that presents itself with the following symptoms (see examples in Table 1):**

*You have the feeling that your environment is hostile or threatening. You also have frequent odd perceptions, for instance hearing voices despite that nobody is speaking around you. You also suffer from lack of motivation and tend to neglect your hygiene. This is noticed by other people rather than by yourself.*

*This illness evolves with frequent episodes that occur several times a year. It has a poor prognosis and worsens if you do not take your treatment appropriately.*

*In case of acute episode, you can continue dealing with your daily life activities, for instance go at work. Nevertheless, you feel that your functioning is significantly impaired.*

How would you experience this illness?							
	Not at all		Slightly		Very		Extremely
Distressing	1	2	3	4	5	6	7
Disturbing in daily life	1	2	3	4	5	6	7
Threatening	1	2	3	4	5	6	7

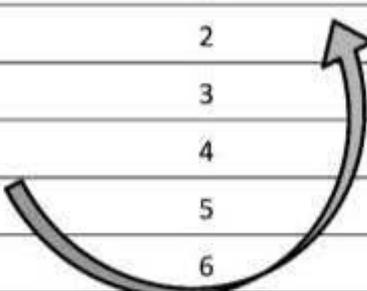
**I think that this illness is well treatable with medication**

Fully disagree      Disagree      Agree      Fully agree

**I think that people would tend to avoid me if I had this illness**

Fully disagree      Disagree      Agree      Fully agree

Which treatment options would you prefer in this case?	Please order your preference here
Oral medication	1
Long-action injection (LAI)	2
Alternative medicine	3
Psychotherapeutic help	4
Spirituality/religion	5
No treatment	6



## **2.4. Treatment preference**

Next, participants ranked the treatment options according to personal preference among the following: 1) oral medication, 2) long-acting injection (LAI) of the medication, 3) alternative medicine (for instance, homeopathy, acupuncture or other), 4) psychotherapeutic help (psychological or psychiatric), 5) spirituality/religion or, 6) no treatment. These treatment options appeared in a list in a blue box on the left side of the screen, and participants were asked to drag and drop the treatments one after another into a box on the right side of the screen and order the treatments from most to least preferred (see Fig. 1). The order of presentation of treatment options in the left box was randomized. Participants were not forced to select all treatment options.

## **2.5. Belief in the effectiveness of treatment options**

Next, participants were asked to complete questions assessing their belief in the effectiveness of each of the above presented treatment options for both chronic illnesses. The following statement was proposed for each illness: “I consider the following treatment option as efficient for schizophrenia (or RD, MS, RA)” followed by each treatment option that participants were asked to rate using a 4-point scale (1 = fully disagree, 2 = rather disagree, 3 = rather agree, 4 = fully agree). Hence, for each participant a belief in treatment effectiveness score was obtained for the mental and somatic illnesses that were presented to them.

## **2.6. Questionnaire about long-acting depot injection**

Then, participants were asked to rate their knowledge (4 items), perceived advantage (6 items) or disadvantage (6 items) of LAI using the questionnaire developed by (Jaeger and Rossler, 2010). Each item was rated on four-point Likert scales (with 1 = fully disagree, 2 = rather disagree, 3 = rather agree, 4 = fully agree). The response to each item was re-coded as 0 for “disagree” (scores of 1 or 2) and 1 for “agree” (scores of 3 or 4), and the score of items relating to disadvantage was reversed to compute a global advantage subscore (score of advantage and inverse disadvantage) and a knowledge subscore.

## **2.7. Participants' characteristics**

The last page asked whether the participants had ever received LAI (yes/no) or injection of any kind (yes/no) during their life.

## **3. Results and analyses**

A total of 1,938 participants (16%) participated in the study; this rate being similar to previous web-based studies conducted with the same panel (Göriz, 2014). Participants were randomly assigned to one of eight combinations that contrasted the different vignettes. To avoid issues related to advanced age, we arbitrary excluded participants aged above 75 years ( $n = 40$ ). To avoid non-reliable responses due to speeding at study completion, we excluded participants who completed the study within a time duration lower than percentile 5 ( $n = 71$ ). Finally, we excluded people who disclosed at the end of the study to not have responded sincerely ( $n = 30$ ).

The final sample included 1,807 individuals. The number of participants in each of the four conditions ranged from 216 to 231 ( $M = 225$ ). No difference between conditions was observed regarding age, gender and level of education. Each condition comprised 57.9% up to 61.9% of women, and the mean age of participants ranged between 46.6 and 49.4 years (range 19 to 75).

### **3.1. Statistical analyses**

For each clinical vignette, treatment choices were categorized in 3 patterns of choice:

1. Preference for pill over LAI
2. Preference for LAI over pill
3. No preference

Statistical analyses were performed using Bayesian methods. Sociodemographic and cognitive variables were compared between groups using univariate analyses. The pattern of choice for each vignette was analyzed using multilevel models with choice pattern as Level 1 and subject as Level 2. The response option "no preference" was rare (3.6%) and was therefore entered as random variable in the logistic regression. Predictors included linear variables (distress, treatability, and

perceived social stigma) and categorical variables [gender, level of schooling (4 categories), employment status (5 categories), type of illness (mental vs. somatic), frequency of relapse (low vs. high), intensity of symptoms (low vs. high)]. The influence of each predictor was examined in separate univariate analyses first. Multivariate analyses including all relevant predictors were finally conducted.

Analyses were performed using non-informative priors for the univariate analyses (normal distribution  $N$  [mean  $\pm$  standard deviation] for the  $\log\text{-OR} = N [0; 0.04]$ ), which amounts to expecting an odds ratio (OR) equal to 1 with a 95% credible interval (CI) of 0.05 to 20. Results are presented for each potential predictor as an OR with a 95% CI, with the probability of the OR being above 1, that is:  $Pr(\text{OR}>1)$ . A large  $Pr(\text{OR}>1)$  value (e.g.,  $> 0.95$ ,  $> 0.975$ , or  $0.99$ ) for LAI preference must be interpreted as indicating lower values for LAI compared to pill. A small value of  $Pr(\text{OR}>1)$ , for instance,  $< 0.05$ ,  $0.025$ , or  $0.01$ , reflects higher values for the LAI compared to pill. It is worth noting that the probability  $Pr(\text{OR}>1)$  can be interpreted as  $1 - Pr(\text{OR}<1)$ . Thus, probability values near 1 and 0 both indicate a significant effect.

## 3.2. Results

### 3.2.1. Descriptive results

Almost half of the sample (46.1%) exhibited the same preference for one option over all 8 vignettes. Moreover, 62.5% and 63.5% of the participants had the same preference for somatic and mental illnesses, irrespective of the frequency of relapse and intensity of symptoms. These proportions were similar among subtypes of mental or somatic illnesses (see Table 2).

**Table 2. Number of participants with single preference (percentage in parentheses)**

	<i>N</i>	(%)
Schizophrenia	275	(62.08)
Recurrent depression	296	(64.91)
Multiple sclerosis	297	(65.13)
Rheumatoid arthritis	265	(59.82)
All mental illnesses	571	(63.52)
All somatic illnesses	562	(62.51)
All illnesses	414	(46.05)

### 3.2.2. Univariate analyses

#### *Categorical predictors*

Neither gender, employment status or level of schooling significantly influenced the preference for LAI (data not shown). LAI was more preferred for somatic (45.8%) than mental (43.3%) illnesses. A direct comparison between illnesses revealed that LAI was less preferred for schizophrenia and recurrent depression compared to rheumatoid arthritis,  $Pr(OR>1) > 0.95$ , and slightly less preferred for schizophrenia compared to multiple sclerosis  $Pr(OR>1) = 0.924$ . Moreover, LAI was more preferred for illnesses with low vs. high frequency of relapse (45.9% vs. 43.2%), whereas the intensity of symptoms had no significant influence on the preference for LAI (44.8% for high vs. 44.3% for low intensity) (see Table 3).

**Table 3. Percentage of participants with preference for LAI**

Frequency Intensity	high high	high low	low high	low low	Frequency high (total)	Frequency Low (total)	Intensity High (total)	Intensity low (total)	All conditions
Schizophrenia	44.42	40.81	45.41	42.41	42.62	43.93	44.92	41.61	43.27
Recurrent depression	40.50	41.97	45.14	45.83	41.24	45.49	42.81	43.89	43.35
Multiple sclerosis	45.35	48.18	49.66	50.80	46.77	50.23	47.50	49.49	48.49
Rheumatoid arthritis	43.37	40.87	44.87	43.15	42.13	44.01	44.12	42.01	43.07
All mental illnesses	42.42	41.40	45.27	44.16	41.91	44.72	43.85	42.77	43.31
All somatic illnesses	44.36	44.53	47.27	46.96	44.44	47.12	45.80	45.75	45.78
All illnesses	43.41	42.99	46.28	45.58	43.20	45.93	44.84	44.28	44.56

#### *Linear predictors*

LAI was less preferred for illness perceived as distressful and associated with social stigma. The perceived treatability of illness had no significant influence. Age of participants did not influence preference for LAI. The perceived advantages for LAI was a strong predictor of the preference for LAI. We calculated the difference between belief in the efficacy of LAI versus belief in the efficacy of pills, which also increased significantly the preference for LAI over pill. Finally, having had a previous personal experience with either LAI or injection did not influence the preference for LAI (46.1% vs. 43.0% without experience,  $Pr(OR>1)=0.893$  data not shown).

### 3.2.3. Multivariate analyses

Two analyses were performed to test the comparison between mental and somatic illness (Model 1) and the comparison between all four illnesses against one another (Model 2). The linear predictors exhibiting significant influence in univariate analyses were entered into the model. In both models a low frequency of relapse, high intensity of symptoms, with lower level of distress predicted the preference for LAI, but the strongest predictors were the belief in higher efficacy for LAI over pills and the perceived advantage of LAI over pills. In Model 1, LAI were slightly more preferred for somatic illnesses with  $Pr(OR>1) = 0.918$ . In Model 2, direct comparisons between illnesses revealed only one significant difference between MS and RD with  $Pr(OR>1) = 0.962$  (see Table 4).

**Table 4. Results of both univariate and multivariate analyses**

Factors		Univariate analyses					Multivariate analyses				
		<i>M</i>	<i>SD</i>	Credible interval		<i>Pr</i> (OR>1) or <i>Pr</i> (OR>1)	<i>M</i>	<i>SD</i>	Credible interval		<i>Pr</i> (OR>1) or <i>Pr</i> (OR>1)
				2.5%	97.5%				2.5%	97.5%	
<b>Model 1</b>											
type of illness	somatic (2) vs mental (1)	1.251	0.091	1.086	1.443	<b>0.999</b>	1.123	0.094	0.954	1.323	0.918
frequency of relapse	low (2) vs high (1)	1.285	0.094	1.115	1.483	<b>&gt;0.999</b>	1.200	0.091	1.034	1.393	<b>0.992</b>
intensity of symptoms	low (2) vs high (1)	0.946	0.069	0.820	1.091	0.223	0.861	0.067	0.739	1.001	<b>0.025</b>
age		0.001	0.009	-0.016	0.018	0.533					
distress		-0.172	0.04	-0.25	-0.095	<b>&lt;0.001</b>	-0.170	0.045	-0.259	-0.081	<b>&lt;0.001</b>
social stigma		-0.186	0.052	-0.277	-0.085	<b>&lt;0.001</b>	-0.043	0.062	-0.165	0.078	0.243
treatability		0.036	0.074	-0.013	0.182	0.689					
belief in efficacy (difference)		0.768	0.074	0.625	0.916	<b>&gt;0.999</b>	0.697	0.072	0.557	0.838	<b>&gt;0.999</b>
advantage for LAI		3.990	0.329	3.347	4.638	<b>&gt;0.999</b>	3.598	0.319	2.986	4.233	<b>&gt;0.999</b>
<b>Model 2</b>											
illnesses	RD (2) vs SZ (1)	0.917	0.132	0.694	1.210	0.270	0.881	0.127	0.667	1.164	0.187
	MS (3) vs SZ (1)	1.313	0.168	1.025	1.685	<b>0.984</b>	1.117	0.152	0.858	1.453	0.793
	MS (3) vs RD (2)	1.432	0.176	1.131	1.818	<b>0.999</b>	1.267	0.170	0.976	1.644	<b>0.962</b>
	RA (4) vs SZ (1)	1.098	0.137	0.862	1.400	0.775	1.005	0.129	0.784	1.288	0.515
	RA (4) vs RD (2)	1.198	0.151	0.939	1.529	0.926	1.140	0.150	0.884	1.471	0.845
	RA (4) vs MS (3)	0.836	0.119	0.636	1.100	0.100	0.899	0.130	0.680	1.191	0.229
frequency of relapse	low (2) vs high (1)	1.285	0.094	1.115	1.483	<b>&gt;0.999</b>	1.202	0.092	1.036	1.396	<b>0.992</b>
intensity of symptoms	low (2) vs high (1)	0.946	0.069	0.820	1.091	0.223	0.863	0.067	0.742	1.003	<b>0.028</b>
age		0.001	0.009	-0.016	0.018	0.533					
distress		-0.172	0.04	-0.25	-0.095	<b>&lt;0.001</b>	-0.168	0.045	-0.257	-0.079	<b>&lt;0.001</b>
social stigma		-0.186	0.052	-0.277	-0.085	<b>&lt;0.001</b>	-0.033	0.063	-0.157	0.090	0.299
treatability		0.036	0.074	-0.013	0.182	0.689					
belief in efficacy (difference)		0.768	0.074	0.625	0.916	<b>&gt;0.999</b>	0.700	0.072	0.560	0.843	<b>&gt;0.999</b>
advantage for LAI		3.990	0.329	3.347	4.638	<b>&gt;0.999</b>	3.597	0.319	2.984	4.236	<b>&gt;0.999</b>

*Note:* SZ=Schizophrenia, RD=Recurrent Depression, MS=Multiple Sclerosis, RA=Rheumatoid Arthritis, LAI= Long-Acting Injection

Results are presented as OR or Beta with a 95% CI, with the probability of the OR being above 1,  $Pr(OR>1)$  or the Beta being above 0,  $Pr(Beta>0)$ .

Large  $Pr(OR>1)$  or  $Pr(Beta>0)$  values (e.g., >0.95, >0.975, or 0.99) must be interpreted as indicating higher values for category 2 vs category 1 ( see code of categorical variables). Conversely, small  $Pr(OR>1)$  or  $Pr(Beta>0)$  values (e.g., < 0.05, 0.025, or 0.01), reflects higher category 1 vs category 2. It is worth noting that the probabilities  $Pr(OR>1)$  or  $Pr(Beta>0)$  can be interpreted as  $1 - Pr(OR>1)$  or as  $1 - Pr(Beta<0)$ , respectively. Thus, probability values near 1 and 0 both indicate significant effects.

### 3.2.4. Influence of naming illness in the vignettes

Regarding data collected in combinations B1 to B4, the comparisons between vignettes including or not including the name of the illness showed that preference for LAI changed in 19.8% of participants for somatic illnesses vs. 20.4% of participants for mental illnesses ( $Pr(OR>1) = 0.633$ ; data not shown). In both somatic and mental illnesses, the proportion of participants switching from pill to LAI (89/179, 49.7% and 87/184, 47.3% respectively) and from LAI to pill (90/179, 50.3% and 97/184, 52.7% respectively) was similar.

## **4. Discussion**

The present study aimed at examining the factors driving the preference for LAI over oral medication in non-affected individuals asked to imagine to suffer from a chronic illness. Results showed that LAI was preferred over pill in 40.5% to 50.8% of participants (see Table 2). Preference for LAI increased for illnesses with low frequency of relapse and for illnesses associated with low subjective distress. LAI were also less preferred for mental than for somatic illnesses. Finally, the perceived advantage for LAI over pills and the belief about better efficiency of LAI compared to pills were the main factors influencing preference for LAI.

In our study, the proportion of participants who preferred LAI over oral medication was comparable to previous studies conducted with clinical groups. For instance, 38% to 43% of patients with psychotic and non-psychotic illnesses respectively (Moritz et al., 2009) and 26% to 49% of patients with rheumatoid arthritis (Louder et al., 2016) preferred “needles to pill”. In another clinical condition, long-acting reversible contraception (LARC) was preferred to daily pills by 30% to more than 60% of adolescents with or without previous experience of unwanted pregnancy (Mestad et al., 2011; Russo et al., 2013; Tocce et al., 2012). Yet, other studies in psychiatric populations reported that only up to 25% of patients with schizophrenia preferred LAI over pills. This proportion dropped to less than 10% of patients without previous experience with LAI (Heres et al., 2007; Jaeger and Rossler, 2010), whereas patients with personal (past and/or current) experiences were more prone to prefer LAI over pill (25% and 55% respectively; (Heres et al., 2007). These studies demonstrated that a personal experience with LAI partially improved attitudes towards this galenic, this result was not replicated in our non-clinical sample. This is possibly explained by the fact that having a personal experience with LAI for a psychiatric

disorder differs significantly from the experience of having a acute injection for another medical

condition. Overall, our results are aligned with the rather negative attitudes toward LAI observed in various clinical conditions including psychotic disorders, multiple sclerosis and rheumatoid arthritis (Glasier et al., 2008; Heres et al., 2007, 2006; Louder et al., 2016; Patel et al., 2008; Patel et al., 2010; Wilson et al., 2015) and demonstrate that attitudes do not seem to be confined to patients (with sometimes lack of illness) but apply to the general population as well.

A noticeable finding is that LAI were preferred for illnesses with low frequency of relapse and with high intensity of symptoms during episodes. This first result seems surprising as relapse prevention is one of the main advocated advantage of LAI for illnesses with unstable course and high risk of relapse (Leucht et al., 2011). However, (Shingler et al., 2013; Wilson et al., 2015) revealed that MS patients expect from their treatment rather a control of their current symptoms than a prevention of relapse *per se*. One possible explanation of this counter-intuitive result is that participants may regard LAI as a treatment of acute episodes (i.e., with high intensity of symptoms) rather than a treatment for chronic and recurring illnesses. Moreover, when treatment is administrated using injection, people are used to believe that the treatment is more powerful or even overpowered (Iyer et al., 2013a). For these reasons, participants might also be concerned with receiving the full monthly dosage with one single injection. In line with this, previous studies on clinical groups with mental illnesses showed that, besides the fear of needles (Das et al., 2014; Verdun di Cantogno et al., 2011), the feeling that LAI are more coercive or stigmatizing (Das et al., 2014; Iyer et al., 2013a; Moritz et al., 2009; Patel et al., 2010), patients are also concerned by possible unknown long-term consequences of LAI (Moritz et al., 2009). In fact, this belief contradicts pharmacokinetic evidence that have established that the blood dosage of the medication is usually lower using LAI than daily pills (Gopal et al., 2010; Nayak et al., 1987; Schoretsanitis et al., 2018). Patients may not have this information or may distrust it. Another explanation for the preference of LAI for illnesses with low frequency or relapse is a greater feeling to control the symptoms of illness and to prevent its relapse that is associated with taking pills daily. Similar confidence might not be reached when relying on monthly injections as adjustment of treatment dosage is more complicated during the period between two injections. This speculative argument must be taken cautiously as we could not ask the participants to comment on the motives underlying their preference but has been reported by other authors (Das et al., 2014; Glasier et al., 2008) and is sometimes mentioned by patients in a clinical setting.

The preference for LAI was higher for somatic than for mental illnesses but this result should be interpreted cautiously as the probability that LAI is more preferred for somatic than for mental illnesses was 91.8% in the multivariate analysis, this being lower than the conventional threshold of 95.0%. Moreover, the difference was observed only when vignettes of mental illnesses were compared to those with symptoms of MS and approached threshold level (92.6%, see Table 3) for the comparison between RA and RD. These results complete previous ones obtained on this sample showing that participants were less prone to take conventional medicine (i.e., pill and/or LAI) for mental than for somatic illnesses (Berna et al., 2017). The negative attitudes toward mental illnesses and their treatment have been previously discussed as the driving factor for this choice. In addition, several studies have reported negative attitudes toward LAI of antipsychotics among patients with psychiatric disorders but also among patients' relatives, nurses and even psychiatrists (Hamann et al., 2010; Heres et al., 2007, 2006; Iyer et al., 2013b; Jaeger and Rossler, 2010). The large literature on psychotropic drugs in psychiatric patients contrasts with the few publications available on this issue for other non-psychiatric chronic illnesses (Louder et al., 2016; Wilson et al., 2015). This tentatively suggests that there is something unique with the issue of injection and LAI in the treatment of mental illnesses; these attitudes go beyond the dyad between the psychiatrist and his/her patient and are widespread in the general population. Therefore, patients with schizophrenia may refuse LAI at least partly due to public negative representations of LAI in psychiatry.

As attitudes or even stereotypes sometimes reflect a lack of knowledge, one may expect that having better information on LAI would increase the propensity to prefer this galenic over pills. Our results however balanced this point by showing that pure knowledge about the properties of LAI had no significant impact on the preference for LAI. In contrast, the main factors driving the preference for LAI were the perceived advantages of LAI over pills (such as avoiding forgetting pills or thinking of the illness daily due to pill intake; Das et al., 2014) and the belief of a higher efficacy of LAI over oral medication. This result is crucial to target appropriate information to patients: It highlights that metacognition (here beliefs and subjective advantages) is a key component influencing the decision to take or not to take medication and to prefer or not to prefer a particular galenic (Heres et al., 2007; Moritz et al., 2016, 2013; Patel et al., 2010).

This study investigated people asked to imagine to suffer from chronic illnesses and therefore contrasts with other studies that focused on specific clinical groups. Therapeutic preference would in fact differ between imaginary and real-life situations (see for instance Patel et al., 2009) so that our results must be taken cautiously. However, as we primarily aimed to target societal representations of LAI, the present study provides a first empirical hint about it. Moreover, our participants were not explicitly required to indicate their preference for LAI or oral medication; their preference was instead deducted from their ranking of the proposed treatment options. The fact that the percentage of participants with preference for LAI was comparable to that of other studies on clinical groups is an argument that speaks to the validity of our results.

## ***Conclusion***

Although LAI is usually presented as first line treatment option for relapse prevention of chronic illnesses, patients often do not share this medically based view. Our study provided some arguments to think that patients' prejudices against LAI might not be specific to cognitive biases related to their medical condition, but may be partially influenced by public representations of injections. Keeping in mind that LAI exhibit several advantages that are recognized by the patients (such as being a safe option for forgetful patients, reminding them less often of their illness than by taking pills daily; see Das et al., 2014; Iyer et al., 2013a), these representations should be taken into account, explicitly named and discussed with the patients to improve the quality of the shared medical decision (Hamann et al., 2017; Samalin et al., 2018; Tlach et al., 2015) when LAI is a relevant therapeutic option.

## Reference

- Angermeyer, M.C., Breier, P., Dietrich, S., Kenzine, D., Matschinger, H., 2005. Public attitudes toward psychiatric treatment. An international comparison. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 40, 855–864. <https://doi.org/10.1007/s00127-005-0958-x>
- Angermeyer, M.C., Van der Auwera, S., Matschinger, H., Carta, M.G., Baumeister, S.E., Schomerus, G., 2016. The public debate on psychotropic medication and changes in attitudes 1990-2011. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 266, 165–172. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0660-7>
- Berna, F., Göritz, A.S., Llorca, P.-M., Vidailhet, P., Fond, G., Moritz, S., 2017. Would I take antipsychotics, if I had psychotic symptoms? Examining determinants of the decision to take antipsychotics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 77, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.015>
- Das, A.K., Malik, A., Haddad, P.M., 2014. A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections. *Ther Adv Psychopharmacol* 4, 179–185. <https://doi.org/10.1177/2045125314542098>
- Fusar-Poli, P., Kempton, M.J., Rosenheck, R.A., 2013. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 28, 57–66. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835b091f>
- Glasier, A., Scorer, J., Bigrigg, A., 2008. Attitudes of women in Scotland to contraception: a qualitative study to explore the acceptability of long-acting methods. *J Fam Plann Reprod Health Care* 34, 213–217. <https://doi.org/10.1783/147118908786000497>
- Gopal, S., Gassmann-Mayer, C., Palumbo, J., Samtani, M.N., Shiwach, R., Alphs, L., 2010. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 26, 377–387. <https://doi.org/10.1185/03007990903482772>
- Göritz, A.S., 2014. Determinants of the starting rate and the completion rate in online panel studies, in: *Online Panel Research: A Data Quality Perspective*. M. Callegaro, R. Baker, J. Bethlehem, A. S. Göritz, J. A. Krosnick, & P. J. Lavrakas (Eds.), Chichester, U.K, pp. 154–170.
- Göritz, A.S., 2009. Building and managing an online panel with phpPanelAdmin. *Behavior research methods* 41, 1177–1182.
- Göritz, A.S., 2007. Using online panels in psychological research. *The Oxford handbook of Internet psychology* 473–485.
- Hamann, J., Holzhüter, F., Stecher, L., Heres, S., 2017. Shared decision making PLUS - a cluster-randomized trial with inpatients suffering from schizophrenia (SDM-PLUS). *BMC Psychiatry* 17, 78. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1240-3>
- Hamann, J., Mendel, R., Heres, S., Leucht, S., Kissling, W., 2010. How much more effective do depot antipsychotics have to be compared to oral antipsychotics before they are prescribed? *Eur Neuropsychopharmacol* 20, 276–279. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.01.001>
- Heres, S., Hamann, J., Kissling, W., Leucht, S., 2006. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry* 67, 1948–1953.
- Heres, S., Schmitz, F.S., Leucht, S., Pajonk, F.-G., 2007. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 22, 275–282. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3280c28424>

- Iyer, S., Banks, N., Roy, M.-A., Tibbo, P., Williams, R., Manchanda, R., Chue, P., Malla, A., 2013a. A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: Part I-patient perspectives. *Can J Psychiatry* 58, 14S-22S.
- Iyer, S., Banks, N., Roy, M.-A., Tibbo, P., Williams, R., Manchanda, R., Chue, P., Malla, A., 2013b. A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: part II-physician perspectives. *Can J Psychiatry* 58, 23S-9S.
- Jaeger, M., Rossler, W., 2010. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res* 175, 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.11.003>
- Ju, P.-C., Chou, F.H.-C., Lai, T.-J., Chuang, P.-Y., Lin, Y.-J., Yang, C.-W.W., Tang, C.-H., 2014. Long-acting injectables and risk for rehospitalization among patients with schizophrenia in the home care program in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol* 34, 23-29. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182a6a142>
- Kane, J.M., Kishimoto, T., Correll, C.U., 2013. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol* 66, S37-41. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.01.012>
- Kishimoto, T., Robenzadeh, A., Leucht, C., Leucht, S., Watanabe, K., Mimura, M., Borenstein, M., Kane, J.M., Correll, C.U., 2014. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 40, 192-213. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs150>
- Leucht, C., Heres, S., Kane, J.M., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., 2011. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr. Res.* 127, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.020>
- Louder, A.M., Singh, A., Saverno, K., Cappelleri, J.C., Aten, A.J., Koenig, A.S., Pasquale, M.K., 2016. Patient Preferences Regarding Rheumatoid Arthritis Therapies: A Conjoint Analysis. *Am Health Drug Benefits* 9, 84-93.
- Mestad, R., Secura, G., Allsworth, J.E., Madden, T., Zhao, Q., Peipert, J.F., 2011. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project. *Contraception* 84, 493-498. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.03.001>
- Moritz, S., Berna, F., Jaeger, S., Westermann, S., Nagel, M., 2016. The customer is always right? Subjective target symptoms and treatment preferences in patients with psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0694-5>
- Moritz, S., Favrod, J., Andreou, C., Morrison, A.P., Bohn, F., Veckenstedt, R., Tonn, P., Karow, A., 2013. Beyond the usual suspects: positive attitudes towards positive symptoms is associated with medication noncompliance in psychosis. *Schizophrenia bulletin* 39, 917-922.
- Moritz, S., Peters, M.J.V., Karow, A., Deljkovic, A., Tonn, P., Naber, D., 2009. Cure or curse? Ambivalent attitudes towards neuroleptic medication in schizophrenia and non-schizophrenia patients. *Ment Illn* 1, e2. <https://doi.org/10.4081/mi.2009.e2>
- Nayak, R.K., Doose, D.R., Nair, N.P., 1987. The bioavailability and pharmacokinetics of oral and depot intramuscular haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol* 27, 144-150.

- Patel, M.X., de Zoysa, N., Bernadt, M., Bindman, J., David, A.S., 2010. Are depot antipsychotics more coercive than tablets? The patient's perspective. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 24, 1483–1489. <https://doi.org/10.1177/0269881109103133>
- Patel, M.X., De Zoysa, N., Bernadt, M., David, A., 2009. Depot and oral antipsychotics: patient preferences and attitudes are not the same thing. *J. Psychopharmacol.* 23, 789–796. <https://doi.org/10.1177/0269881108092124>
- Patel, Maxine X., de Zoysa, N., Bernadt, M., David, A.S., 2008. A cross-sectional study of patients' perspectives on adherence to antipsychotic medication: depot versus oral. *J Clin Psychiatry* 69, 1548–1556.
- Patel, M. X., Yeung, F.K.K., Haddad, P.M., David, A.S., 2008. Psychiatric nurses' attitudes to antipsychotic depots in Hong Kong and comparison with London. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 15, 758–766. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2008.01306.x>
- Rosenheck, R.A., Krystal, J.H., Lew, R., Barnett, P.G., Fiore, L., Valley, D., Thwin, S.S., Vertrees, J.E., Liang, M.H., CSP555 Research Group, 2011. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 364, 842–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005987>
- Russo, J.A., Miller, E., Gold, M.A., 2013. Myths and misconceptions about long-acting reversible contraception (LARC). *J Adolesc Health* 52, S14–21. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.02.003>
- Samalin, L., Honciuc, M., Boyer, L., de Chazeron, I., Blanc, O., Abbar, M., Llorca, P.M., 2018. Efficacy of shared decision-making on treatment adherence of patients with bipolar disorder: a cluster randomized trial (ShareD-BD). *BMC Psychiatry* 18, 103. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1686-y>
- Schomerus, G., Matschinger, H., Baumeister, S.E., Mojtabai, R., Angermeyer, M.C., 2014. Public attitudes towards psychiatric medication: a comparison between United States and Germany. *World Psychiatry* 13, 320–321. <https://doi.org/10.1002/wps.20169>
- Schoretsanitis, G., de Leon, J., Haen, E., Stegmann, B., Hiemke, C., Gründer, G., Paulzen, M., 2018. Pharmacokinetics of risperidone in different application forms - Comparing long-acting injectable and oral formulations. *Eur Neuropsychopharmacol* 28, 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.11.009>
- Shingler, S.L., Swinburn, P., Ali, S., Perard, R., Lloyd, A.J., 2013. A discrete choice experiment to determine patient preferences for injection devices in multiple sclerosis. *J Med Econ* 16, 1036–1042. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.811079>
- Tlach, L., Wüsten, C., Daubmann, A., Liebherz, S., Härter, M., Dirmaier, J., 2015. Information and decision-making needs among people with mental disorders: a systematic review of the literature. *Health Expect* 18, 1856–1872. <https://doi.org/10.1111/hex.12251>
- Tocce, K., Sheeder, J., Python, J., Teal, S.B., 2012. Long acting reversible contraception in postpartum adolescents: early initiation of etonogestrel implant is superior to IUDs in the outpatient setting. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 25, 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2011.09.003>
- Verdun di Cantogno, E., Russell, S., Snow, T., 2011. Understanding and meeting injection device needs in multiple sclerosis: a survey of patient attitudes and practices. *Patient Prefer Adherence* 5, 173–180. <https://doi.org/10.2147/PPA.S14903>

Wilson, L.S., Loucks, A., Gipson, G., Zhong, L., Bui, C., Miller, E., Owen, M., Pelletier, D., Goodin, D., Waubant, E., McCulloch, C.E., 2015. Patient preferences for attributes of multiple sclerosis disease-modifying therapies: development and results of a ratings-based conjoint analysis. *Int J MS Care* 17, 74–82. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2013-053>

## ***Appendix: Combination of illness presentations.***

Combination A1	Combination A2	Combination A3	Combination A4
Schizophrenia RF: high SE: high	Schizophrenia RF: high SE: high	Recurrent depression RF: high SE: high	Recurrent depression RF: high SE: high
Schizophrenia RF: high SE: low	Schizophrenia RF: high SE: low	Recurrent depression RF: high SE: low	Recurrent depression RF: high SE: low
Schizophrenia RF: low SE: high	Schizophrenia RF: low SE: high	Recurrent depression RF: low SE: high	Recurrent depression RF: low SE: high
Schizophrenia RF: low SE: low	Schizophrenia RF: low SE: low	Recurrent depression RF: low SE: low	Recurrent depression RF: low SE: low
Multiple sclerosis RF: high SE: high	Rheumatoid arthritis RF: high SE: high	Multiple sclerosis RF: high SE: high	Rheumatoid arthritis RF: high SE: high
Multiple sclerosis RF: high SE: low	Rheumatoid arthritis RF: high SE: low	Multiple sclerosis RF: high SE: low	Rheumatoid arthritis RF: high SE: low
Multiple sclerosis RF: low SE: high	Rheumatoid arthritis RF: low SE: high	Multiple sclerosis RF: low SE: high	Rheumatoid arthritis RF: low SE: high
Multiple sclerosis RF: low SE: low	Rheumatoid arthritis RF: low SE: low	Multiple sclerosis RF: low SE: low	Rheumatoid arthritis RF: low SE: low
Combination B1	Combination B2	Combination B3	Combination B4
Schizophrenia RF: high SE: high	Schizophrenia RF: high SE: high	Recurrent depression RF: high SE: high	Recurrent depression RF: high SE: high
Schizophrenia RF: high SE: low	Schizophrenia RF: high SE: low	Recurrent depression RF: high SE: low	Recurrent depression RF: high SE: low
Schizophrenia RF: low SE: high	Schizophrenia RF: low SE: high	Recurrent depression RF: low SE: high	Recurrent depression RF: low SE: high
Multiple sclerosis RF: high SE: high	Rheumatoid arthritis RF: high SE: high	Multiple sclerosis RF: high SE: high	Rheumatoid arthritis RF: high SE: high
Multiple sclerosis RF: high SE: low	Rheumatoid arthritis RF: high SE: low	Multiple sclerosis RF: high SE: low	Rheumatoid arthritis RF: high SE: low
Multiple sclerosis RF: low SE: high	Rheumatoid arthritis RF: low SE: high	Multiple sclerosis RF: low SE: high	Rheumatoid arthritis RF: low SE: high
Schizophrenia with name of illness RF: high SE: high	Schizophrenia with name of illness RF: high SE: high	Recurrent depression with name of illness RF: high SE: high	Recurrent depression with name of illness RF: high SE: high
Multiple sclerosis with name of illness RF: high SE: high	Rheumatoid arthritis with name of illness RF: high SE: high	Multiple sclerosis with name of illness RF: high SE: high	Rheumatoid arthritis with name of illness RF: high SE: high

Note: RF= relapse frequency, SE = severity of episodes

### 3. Conclusions et perspectives

#### *Quels sont les enseignements de cette étude ?*

Tout d'abord, nous avons montré que l'appréhension vis-à-vis des traitements injectables d'action prolongée, constaté chaque jour en clinique auprès de nos patients comme dans la littérature (Moritz et al, 2009 ; Louder et al, 2016) est aussi largement partagé dans la population générale. Ce résultat est un argument en faveur de l'idée que le refus d'un APAP par un patient psychotique ne serait pas uniquement dû à des biais cognitifs issus de sa symptomatologie, mais aussi à d'autres facteurs comme des représentations négatives partagées par la population non-malade.

Ensuite, nous avons pu constater dans notre étude que ce désamour est encore plus marqué dans le cas des maladies psychiatriques que somatiques, mais ce résultat demande à être confirmé par d'autres études. Si tel était le cas, il tendrait à souligner une nouvelle fois les spécificités des maladies psychiatriques en termes de représentations négatives, et l'impact que ces représentations ont sur les choix des traitements (Patel et al, 2008 ; Moritz et al, 2009 ; Das et al, 2014).

Nous avons également pu montrer qu'une bonne connaissance des injections à action prolongée, estimé par le score obtenu au questionnaire de Jaeger et Rossler (voir Annexe 1) ne modifiait pas le choix en leur faveur, alors que nous nous attendions à ce qu'un savoir proche de celui du médecin implique comme lui de prendre une décision rationnelle.

Nous en déduisons qu'une information complète sur ces injections est sans doute nécessaire, mais certainement pas suffisante pour emporter la conviction du patient lors du processus de décision médicale partagée.

En revanche, c'est bel et bien au niveau des avantages perçus, notion objectivée là encore dans notre étude par le score obtenu au questionnaire de Jaeger et Rossler (voir Annexe 1) que se joue une influence sur le choix d'une injection à action prolongée. De même, la croyance en une efficacité supérieure du traitement en forme injectable à action prolongée est un puissant prédicteur de la préférence pour cette galénique. Ces résultats mettent ainsi en lumière l'importance de la métacognition dans le processus de décision, par l'introduction d'une différence manifeste entre ce qui ne serait que su par le patient, et ce qui est effectivement perçu par lui-même, comme un avantage, ou en termes de gain thérapeutique.

Mais le résultat le plus surprenant de notre étude, est que l'option de traitement par injection d'action prolongée est préférée dans la situation de maladie à faible fréquence de rechute, et avec des symptômes sévères, ce qui correspond finalement beaucoup plus à la description d'une maladie aiguë que chronique. Nous avons discuté dans notre article les interprétations que nous faisons de cette représentation de la forme injectable du traitement chez les patients, notamment l'idée qu'il serait plus fort, ou qu'il contiendrait en une seule fois la dose d'un mois, ce qui pourrait conférer un sentiment de réponse adaptée contre un épisode symptomatique sévère.

Au contraire, les comprimés pris tous les jours pourraient conférer un sentiment de lutte active qui viendrait s'opposer à la menace permanente de survenue d'un nouvel épisode dans le cadre d'une maladie à fréquence de rechute élevée.

Il apparaît donc paradoxal que ces traitements injectables, qui ont été mis au point spécifiquement pour lutter contre les rechutes dans les maladies chroniques, soient préférentiellement choisis dans les maladies à faible fréquence de rechute, alors même qu'ils sont présentés et vantés comme efficaces contre la rechute par les professionnels de santé.

Par ailleurs, nous n'avons pas pu confirmer dans notre étude certains résultats que nous attendions au vu des données de la littérature : une expérience personnelle préalable d'un traitement injectable d'action prolongée n'a pas eu d'influence sur la perception de celui-ci, alors que nous attendions une augmentation de sa préférence, comme avaient pu le montrer plusieurs auteurs dans la schizophrénie (Heres et al, 2007 ; Jaeger and Rossler, 2010). Il est possible que cela tienne au fait que prendre un tel traitement dans une maladie psychiatrique implique un vécu différent de la même expérience dans une maladie somatique.

En conclusion, Il apparait aujourd'hui que les études intéressant les représentations des maladies et des traitements et leurs implications dans les déterminants de choix chez les patients sont de plus en plus nombreuses. Elles gagnent maintenant largement le champ de la médecine somatique. Les enjeux de santé publique en sont importants, du point de vue thérapeutique bien sûr, mais aussi financier. A titre d'exemple, dans certaines maladies comme la sclérose en plaques, nous disposons maintenant de plusieurs choix de traitements médicamenteux, dont certains sont auto-injectables en voie sous cutanée au domicile, et d'autres administrés en voie intra-veineuse au cours d'une hospitalisation de jour. On comprendra aisément ce que le choix de l'une ou l'autre option impliquera en termes de différences sur la mobilisation du personnel soignant et d'exigences en infra structures hospitalières. Ce mouvement ne fait finalement que suivre en miroir la place grandissante du discours du patient dans la relation médecin-malade, ce dont on ne peut que se réjouir.

## Bibliographie

Angermeyer, Matthias C., Michael Beck, Sandra Dietrich, et Anita Holzinger. « The Stigma of Mental Illness: Patients' Anticipations and Experiences ». *The International Journal of Social Psychiatry* 50, n° 2 (juin 2004): 153-62. <https://doi.org/10.1177/0020764004043115>.

Angermeyer, Matthias C., Peter Breier, Sandra Dietrich, Denis Kenzine, et Herbert Matschinger. « Public Attitudes toward Psychiatric Treatment. An International Comparison ». *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 40, n° 11 (novembre 2005): 855-64. <https://doi.org/10.1007/s00127-005-0958-x>.

Bourgeois, M.-L. « Insight et conscience de la maladie en psychopathologie ». *EMC - Psychiatrie* 7, n° 1 (janvier 2010): 1-9. [https://doi.org/10.1016/S0246-1072\(10\)52038-8](https://doi.org/10.1016/S0246-1072(10)52038-8).

Caria, A., J.-L. Roelandt, V. Bellamy, et A. Vandeborre. « ["Mental Health in the General Population: images and realities (MHGP)": methodology of the study] ». *L'Encephale* 36, n° 3 Suppl (2010): 1-6. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(10\)70011-7](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(10)70011-7).

Coulter, Angela, Suzanne Parsons, Janet Askham, World Health Organization Regional Office for Europe, European Observatory on Health Systems and Policies, et Health Evidence Network (HEN). « Where Are the Patients in Decision-Making about Their Own Care? » Copenhagen: Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2008. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/107980>.

Cramer, J. A., et R. Rosenheck. « Compliance with Medication Regimens for Mental and Physical Disorders ». *Psychiatric Services (Washington, D.C.)* 49, n° 2 (février 1998): 196-201. <https://doi.org/10.1176/ps.49.2.196>.

Das, Amlan K., Abid Malik, et Peter M. Haddad. « A Qualitative Study of the Attitudes of Patients in an Early Intervention Service towards Antipsychotic Long-Acting Injections ». *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 4, n° 5 (octobre 2014): 179-85. <https://doi.org/10.1177/2045125314542098>.

Davis, J. M., L. Matalon, M. D. Watanabe, L. Blake, et L. Metalon L [corrected to Matalon. « Depot Antipsychotic Drugs. Place in Therapy ». *Drugs* 47, n° 5 (mai 1994): 741-73.

Fawcett, J. « Compliance: Definitions and Key Issues ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 56 Suppl 1 (1995): 4-8; discussion 9-10.

García-Cabeza, I., C. M. Díaz-Caneja, M. Ovejero, et E. de Portugal. « Adherence, Insight and Disability in Paranoid Schizophrenia ». *Psychiatry Research* 270 (23 septembre 2018): 274-80. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.021>.

Gerlach, J. « Oral versus Depot Administration of Neuroleptics in Relapse Prevention ». *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum* 382 (1994): 28-32.

Görizt, Anja S. « Using Online Panels in Psychological Research ». *Oxford Handbook of Internet Psychology*, 12 février 2009.

<https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199561803.013.0030>.

Heres, Stephan, Johannes Hamann, Werner Kissling, et Stefan Leucht. « Attitudes of Psychiatrists toward Antipsychotic Depot Medication ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 67, n° 12 (décembre 2006): 1948-53.

Heres, Stephan, Florian Simon Schmitz, Stefan Leucht, et Frank-Gerald Pajonk. « The Attitude of Patients towards Antipsychotic Depot Treatment ». *International Clinical Psychopharmacology* 22, n° 5 (septembre 2007): 275-82.

<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3280c28424>.

Jaeger, Matthias, et Wulf Rossler. « Attitudes towards Long-Acting Depot Antipsychotics: A Survey of Patients, Relatives and Psychiatrists ». *Psychiatry Research* 175, n° 1-2 (30 janvier 2010): 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.11.003>.

Lacro, Jonathan P., Laura B. Dunn, Christian R. Dolder, Susan G. Leckband, et Dilip V. Jeste. « Prevalence of and Risk Factors for Medication Nonadherence in Patients with Schizophrenia: A Comprehensive Review of Recent Literature ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 63, n° 10 (octobre 2002): 892-909.

Lincoln, Tania M., Eva Lüllmann, et Winfried Rief. « Correlates and Long-Term Consequences of Poor Insight in Patients with Schizophrenia. A Systematic Review ». *Schizophrenia Bulletin* 33, n° 6 (novembre 2007): 1324-42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm002>.

Louder, Anthony M., Amitabh Singh, Kim Saverno, Joseph C. Cappelleri, Aaron J. Aten, Andrew S. Koenig, et Margaret K. Pasquale. « Patient Preferences Regarding Rheumatoid Arthritis Therapies: A Conjoint Analysis ». *American Health & Drug Benefits* 9, n° 2 (avril 2016): 84-93.

Lysaker, Paul H., Jen Vohs, Jaclyn D. Hillis, Marina Kukla, Raffaele Popolo, Giampaolo Salvatore, et Giancarlo Dimaggio. « Poor Insight into Schizophrenia: Contributing Factors, Consequences and Emerging Treatment Approaches ». *Expert Review of Neurotherapeutics* 13, n° 7 (juillet 2013): 785-93. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.811150>.

Moritz, Steffen, Maarten J. V. Peters, Anne Karow, Azra Deljkovic, Peter Tonn, et Dieter Naber. « Cure or Curse? Ambivalent Attitudes towards Neuroleptic Medication in Schizophrenia and Non-Schizophrenia Patients ». *Mental Illness* 1, n° 1 (30 octobre 2009): e2. <https://doi.org/10.4081/mi.2009.e2>.

Patel, M. X., N. De Zoysa, M. Bernadt, et A. David. « Depot and Oral Antipsychotics: Patient Preferences and Attitudes Are Not the Same Thing ». *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 23, n° 7 (septembre 2009): 789-96.

<https://doi.org/10.1177/0269881108092124>.

Raffard, S., S. Bayard, D. Capdevielle, F. Garcia, J.-P. Boulenger, et M.-C. Gely-Nargeot. « [Lack of insight in schizophrenia: a review] ». *L'Encephale* 34, n° 5 (octobre 2008): 511-16.

<https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.10.012>.

Robinson, D., M. G. Woerner, J. M. Alvir, R. Bilder, R. Goldman, S. Geisler, A. Koreen, et al. « Predictors of Relapse Following Response from a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder ». *Archives of General Psychiatry* 56, n° 3 (mars 1999): 241-47.

Schomerus, Georg, Herbert Matschinger, Sebastian E. Baumeister, Ramin Mojtabai, et Matthias C. Angermeyer. « Public Attitudes towards Psychiatric Medication: A Comparison between United States and Germany ». *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 13, n° 3 (octobre 2014): 320-21.

<https://doi.org/10.1002/wps.20169>.

Schulze, Beate. « Stigma and Mental Health Professionals: A Review of the Evidence on an Intricate Relationship ». *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)* 19, n° 2 (avril 2007): 137-55. <https://doi.org/10.1080/09540260701278929>.

Stacey, Dawn, Carol L. Bennett, Michael J. Barry, Nananda F. Col, Karen B. Eden, Margaret Holmes-Rovner, Hilary Llewellyn-Thomas, Anne Lyddiatt, France Légaré, et Richard Thomson.

« Decision Aids for People Facing Health Treatment or Screening Decisions ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 10 (5 octobre 2011): CD001431.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001431.pub3>.

Thompson, Vetta L. Sanders, Jeffrey G. Noel, et Jean Campbell. « Stigmatization, Discrimination, and Mental Health: The Impact of Multiple Identity Status ». *The American Journal of Orthopsychiatry* 74, n° 4 (octobre 2004): 529-44. <https://doi.org/10.1037/0002-9432.74.4.529>.

<https://doi.org/10.1037/0002-9432.74.4.529>.

Thornicroft, Graham. « Stigma and Discrimination Limit Access to Mental Health Care ». *Epidemiologia E Psichiatria Sociale* 17, n° 1 (mars 2008): 14-19.

Thornicroft, Graham, Diana Rose, et Aliya Kassam. « Discrimination in Health Care against People with Mental Illness ». *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)* 19, n° 2 (avril 2007): 113-22. <https://doi.org/10.1080/09540260701278937>.

<https://doi.org/10.1080/09540260701278937>.

Vandel, P. « [Compliance] ». *L'Encephale* 33 Pt 3 (juin 2007): S399-401.

[https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(07\)74590-6](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(07)74590-6).

#### **4. Annexe – Questionnaire de connaissance et d'avantages perçus (LAI)**

##### Advantages

Depot antipsychotics have more advantages than disadvantages

Depot antipsychotics have more advantages than oral formulations

Depot antipsychotics provide more security to the patient than do oral antipsychotics

With oral medication it is more likely to relapse

With depot medication patients are not reminded of their disorder each day

With oral medication, it is more likely that patients will forget to take their tablets

##### Disadvantages

Depot antipsychotics are more stigmatising to the patient

Depot antipsychotics constrict the patients' freedom and autonomy

Oral antipsychotics constrict the patients' freedom and

Depot antipsychotics induce more side effects than oral antipsychotics

The injections of depot antipsychotics are very painful

The injections of depot antipsychotics are complex

##### Knowledge

With depot application a smaller amount of the acting agent is sufficient

With depot application the blood concentration of the acting agent is more stable than with oral application

The costs of depot antipsychotics are much higher than the costs of a comparable oral neuroleptic

In the group of oral antipsychotics one can choose among many more preparations.

Jaeger and Rossler, 2010

VU

NANCY, le **10 septembre 2018**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **14 septembre 2018**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Raymund SCHWAN**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10429

NANCY, le **1<sup>er</sup> octobre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ

Bien que l'injection à action prolongée (LAI) soit présentée comme une option de traitement de première intention pour les patients atteints de psychose, les attitudes négatives à l'égard de cette galénique ont un impact négatif sur le choix de cette option de traitement. Ces attitudes négatives ne se retrouvent pas exclusivement auprès de patients mais sont également observées dans la population générale. Une étude en ligne portant sur 1 807 personnes a été menée au cours de laquelle les participants ont imaginé être atteints d'une maladie chronique, basée sur des vignettes cliniques descriptives (maladies mentales : schizophrénie, dépression récurrente ; maladies somatiques : sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde). La fréquence des rechutes et l'intensité des symptômes ont été manipulées expérimentalement dans les vignettes. Les participants ont ainsi évalué leur détresse subjective associée à chaque vignette, leur préférence en matière de traitement ainsi que leur conviction quant à son efficacité. Nous avons examiné dans quelles conditions l'injection à action prolongée était préférée aux comprimés. Les résultats ont montré que les participants préféraient le traitement injectable aux comprimés dans 40,5% à 50,8% des cas. L'injection à action prolongée était plus volontiers choisie pour les maladies avec une faible fréquence de rechute, un ressenti de stress faible, ainsi que pour les maladies somatiques plutôt que pour les maladies mentales. L'avantage perçu pour le traitement injectable à action prolongée par rapport aux comprimés et la conviction d'une efficacité supérieure ont été les principaux facteurs à l'origine de la préférence pour celui-ci. Bien que tenant compte de certains avantages de l'injection à action prolongée, ses représentations négatives dans la population pourraient en partie influencer sur les préjugés des patients à son égard. Ces attitudes doivent être nommées et discutées avec les patients lorsque l'injection à action prolongée semble représenter une option thérapeutique pertinente.

---

**TITRE EN ANGLAIS** : Pill or Needle? Determinants of the preference for long-acting Injection over oral treatment in people facing chronic illness

---

**THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE** – Année 2017-2018

---

**MOTS-CLÉS** : injection à action prolongée; médicaments de dépôt; préférence de traitement; attitudes; maladie grave

---

## INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9 avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---