

NON-OBSERVANCE EN ENDOCRINOLOGIE

par **Gérard REACH** (Bobigny)

- *L'endocrinologie prend en charge des maladies chroniques dans lesquelles un traitement à vie est souvent proposé, parfois de manière vitale. Il arrive que le patient interrompe le traitement, ce qui peut avoir des conséquences dramatiques. Nous présentons ici une analyse des mécanismes du phénomène de non-observance dans les maladies chroniques.*

Mots-clé : observance, choix intertemporel, faiblesse de la volonté, myopie clinique.

INTRODUCTION : UN PROBLEME GÉNÉRAL, FRÉQUENT, GRAVE PAR SES CONSÉQUENCES, ET COÛTEUX

« OPOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE À VIE »

Le terme « opothérapie » est défini ainsi dans la huitième édition du Dictionnaire de l'Académie Française (1932-1935) : « Méthode thérapeutique qui a pour but de suppléer à l'absence ou au fonctionnement insuffisant d'une glande à sécrétion interne, en introduisant dans l'organisme des produits de glandes similaires empruntées à un animal. *L'emploi des extraits du corps thyroïde est fréquent en opothérapie.* » De nos jours, on n'utilise plus d'extraits animaux, mais le principe de l'opothérapie représente toujours la base du traitement des maladies endocriniennes dues à la perte de fonction d'une ou de plusieurs glandes. Ce déficit étant souvent irréversible, l'opothérapie substitutive doit être prise « à vie ». Souvent, la fonction de l'hormone est vitale pour le patient : pensons notamment à l'insuline et au cortisol avec les conséquences de leur déficit complet - l'acidocétose et l'insuffisance surrénale aiguë - mais aussi au coma myxœdémateux. C'est pourquoi la prise en charge thérapeutique doit inclure une part d'éducation thérapeutique, expliquant au patient la nécessité absolue de ne jamais interrompre le traitement.

LA RÉALITÉ CLINIQUE

En fait, bon nombre de patients ne respectent pas cette règle censée protéger leur vie.

a) Dans le diabète insulino-dépendant, la *DART Study* a montré que les patients n'achetaient souvent pas toute l'insuline qui serait nécessaire pour assurer le traitement des 365 jours de l'année : en particulier, l'examen de ces achats a permis d'affirmer que les adolescents qui avaient un taux d'hémoglobine glyquée supérieur à 12 % ne pouvaient en aucun cas s'injecter leur insuline tous les jours (1).

b) L'opothérapie thyroïdienne n'est pas toujours prise aussi bien qu'elle devrait l'être : l'analyse, dans de grandes séries de patients, du rapport entre le nombre de boîtes de médicament achetées par rapport au nombre de boîtes prescrites (*Medication Possession Ratio*, MPR) montre qu'il est satisfaisant (c'est-à-dire supérieur à 80 %) dans 68,4 % des cas seulement, et qu'il est inférieur à 40 % chez 11,9 % des patients (2). Il est donc de bonne clinique, avant d'évoquer une malabsorption de l'hormone thyroïdienne ou une résis-

tance à l'hormone, de penser qu'il peut simplement s'agir d'une « pseudo-malabsorption » (3, 4, 5, 6) liée à une mauvaise observance, ce qui peut être prouvé si nécessaire par un test de charge.

c) On ne dispose pas de telles données pour l'insuffisance surr naliennne, sans doute parce que l'arrêt de l'hydrocortisone entraîne rapidement une insuffisance surrénale aiguë. Cependant, l'omission de l'opothérapie est une cause bien connue d'insuffisance surrénale aiguë, et on a même décrit deux cas de maladie d'Addison « instable » (*brittle*, de même qu'il existe des diabètes ou des asthmes « instables »), qui avaient nécessité des hospitalisations fréquentes pour insuffisance surrénale aiguë, liées à des arrêts répétés du traitement dans un contexte psychopathologique (7).

UN PROBLÈME EN FAIT GÉNÉRAL

Ce qui vient d'être décrit rappelle d'autres observations : par exemple l'omission des traitements immuno-suppresseurs chez les patients qui ont bénéficié d'une transplantation cardiaque ou pulmonaire, qui rejettent leur greffon et qui meurent (8), ou la mauvaise observance concernant les collyres de ces patients atteints de glaucome qui ont déjà perdu la vue d'un  il (9). Mais il ne s'agit que de la manifestation la plus impressionnante d'un phénomène bien plus général : la non-observance des recommandations thérapeutiques qui sont données aux patients atteints de maladies chroniques. D'une manière générale, quel que soit le médicament considéré, le taux de persistance, apprécié par le rapport MPR, dont la définition a été donnée plus haut, diminue progressivement pour atteindre une valeur autour de 50 % au bout de deux ans, les plus mauvais résultats étant d'ailleurs observés pour les collyres utilisés dans le traitement du glaucome (10).

La non-observance ne concerne d'ailleurs pas que la prise médicamenteuse, mais tous les gestes du traitement que l'on demande aux patients d'accomplir : pratique des examens de surveillance (pensons au cas du traitement du diabète (11) avec l'autosurveillance glycémique, le contrôle de l'HbA1c, la pratique du fond d' il, etc.), suivi de régime alimentaire, pratique de l'activité physique par exemple dans la prise en charge d'un diabète, d'une obésité, d'une hypertension artérielle, l'arrêt du tabac, voire même le simple fait de revenir aux consultations. Ainsi, dans le diabète de type 1, 12 % des patients ne mesurent jamais, ou moins d'une fois par semaine; leur glycémie (12). Dans le diabète de type 2, c'est pour les recommandations concernant l'activité physique que l'observance est la moins bonne : moins d'un patient sur quatre à qui elle a été recommandée la pratiquent (13).

CONSÉQUENCES DE LA NON-OBSERVANCE

Les conséquences médicales de la non-observance sont majeures : il existe une corrélation négative *linéaire* entre le rapport MPR et le risque fracturaire dans le cas de la prise d'un bisphosphonate dans le traitement de l'ostéoporose (14) ou entre ce rapport et le taux d'HbA1c dans le cas de la prise d'antidiabétiques oraux (15). Lorsque le rapport est égal ou supérieur à 1, le taux d'HbA1C moyen observé sur plusieurs milliers de patients est inférieur à 7 %, ce qui suggère que la non-observance est une cause majeure de contrôle insuffisant du diabète. Par ailleurs, il existe une relation démontrée entre la mauvaise observance de la prise médicamenteuse et le nombre d'hospitalisations, et la mortalité, quelle qu'en soit la cause (16). Enfin, les dépenses gaspillées du fait de la non-observance sont estimées à 100 milliards de dollars aux  tats-Unis (17). On comprend, dans ces conditions, que l'OMS ait déclaré qu'améliorer l'observance des traitements dans les maladies chroniques représenterait un progrès plus important que n'importe quel progrès biomédical (18).

LA NON-OBSERVANCE, « UN ENSEMBLE »

Les patients ne sont certes pas, en général, « entièrement non-observants » ou « entièrement observants ». Par exemple, certains patients réussissent à arrêter de fumer mais sont incapables de suivre un régime et prennent ainsi du poids à l'arrêt du tabac. D'autres prennent bien la plupart de leurs comprimés, mais « pas celui-là ». Par ailleurs, l'observance peut évoluer dans le temps : tous les médecins ont suivi des adolescents diabétiques non-observants qui, comme par déclic, se mettent à suivre parfaitement leur traitement. Voici une patiente diabétique non-observante qui devient enceinte et, le temps de la grossesse, se soigne parfaitement.

Cependant, il semble bien que, souvent, l'observance ou la non-observance représente « un ensemble ». Ceci permet d'expliquer une observation en apparence surprenante : dans l'étude « *Beta-Blocker Heart Attak Trial* », les patients observants à la prise du placebo ont eu un taux de mortalité dans l'année qui a suivi un premier infarctus deux fois moins important que celui observé chez les sujets non-observants au placebo (19). On pourrait objecter qu'il ne s'agit que d'une donnée purement observationnelle, puisque les patients n'avaient évidemment pas été randomisés en observants et non-observants. Cependant, le même résultat (deux fois moins de risque de mortalité chez les observants au placebo) a été observé dans une méta-analyse de toutes les études dans lesquelles ce type de données était disponible (20). Il faut admettre que ceux que l'on a appelé dans cette méta-analyse les « *healthy adherers* », les observants sains, ont en général des comportements protecteurs, par exemple sont plus souvent non-fumeurs.

Cette idée est cohérente avec les données montrant que les patients diabétiques fumeurs font moins d'autosurveillance glycémique, ont moins d'activité physique, sautent plus souvent les rendez-vous médicaux (21) et acceptent moins souvent des traitements complexes (22). Les patients qui sont observants à la prise d'un bisphosphonate le sont statistiquement aussi à la prise d'autres médicaments, sont moins souvent fumeurs que les patients non-observants, et on retrouve plus souvent dans leur dossier des résultats d'exams complémentaires, de mammographie, de recherche de saignement occulte dans les selles ou de coloscopie, c'est-à-dire d'exams qui ont une visée préventive (10). Les patients qui mesurent souvent leur glycémie sont aussi ceux qui passent plus de temps à s'occuper de leurs pieds, à l'activité physique, à leur régime (23). Ces observations étayaient l'hypothèse que le phénomène de non-observance représente l'expression d'un comportement général.

Le but de la suite de ce texte est d'en décrire les mécanismes communs sous-jacents. Nous tenterons de montrer pourquoi il est en fait *naturel d'être non-observant*, alors que ce texte avait commencé par décrire avec un sentiment de surprise ces patients non-observants qui ne s'injectent par leur insuline, ne prennent pas leur hydrocortisone ou leur thyroxine, ou, pire, leur traitement immuno-suppresseur.

MÉCANISMES DE LA NON-OBSERVANCE DANS LES MALADIES CHRONIQUES

Pour qu'un patient accomplisse un geste thérapeutique qui lui a été prescrit, il faut :

- a) évidemment d'abord qu'il sache qu'il faut le faire ;
- b) qu'il ait compris ce que ce geste sous-entend et qu'il ait les compétences nécessaires ;
- c) qu'il se souvienne de le faire ;
- d) qu'il ne tombe pas dans un mécanisme d'évitement ;
- e) qu'il ne refuse pas, sciemment, de le faire ;

- f) qu'il ait les ressources nécessaires;
 g) qu'il ait envie de le faire;
 h) enfin, et peut-être surtout, *qu'il soit capable de décider de le faire* (figure 1).

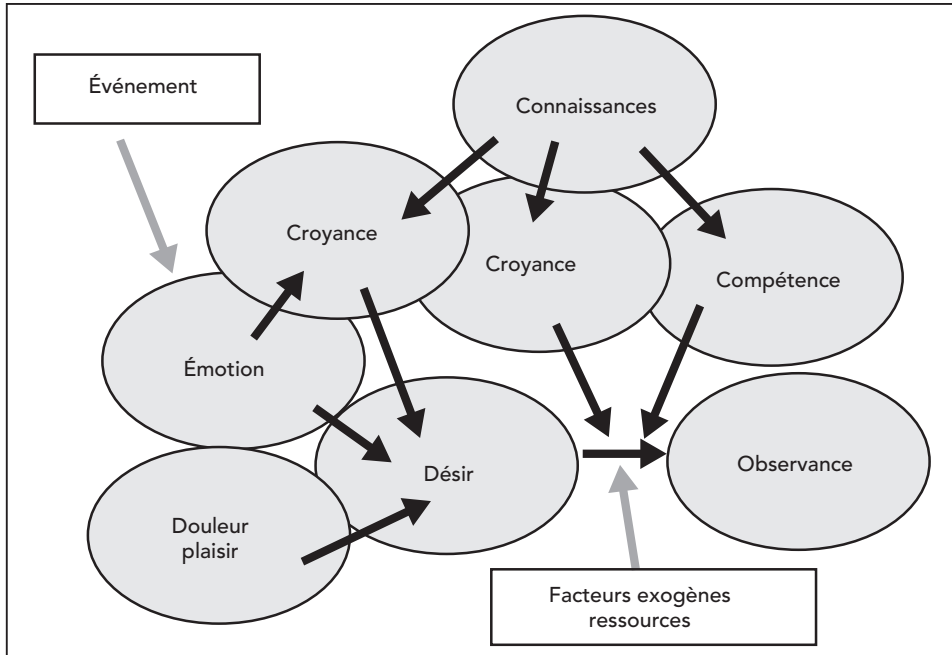


Figure 1. – États mentaux conduisant à la réalisation d'un geste thérapeutique.

Le patient doit avoir les connaissances et les compétences pour l'accomplir, la croyance qu'il est bon pour lui de le faire, que ce n'est pas dangereux, qu'il est capable de le faire. Des états mentaux comme la douleur ou le plaisir peuvent avoir un effet motivationnel positif ou négatif : par exemple l'absence de douleur des maladies silencieuses peut être une cause de non-observance, alors qu'au contraire la douleur de la mesure glycémique peut être un obstacle à sa réalisation. Le plaisir de fumer peut être une cause évidente du tabagisme et de la difficulté de suivre les recommandations. On montre sur cette figure que les émotions surviennent lors d'événements conduisent à une révision des désirs et des croyances. On voit aussi l'effet limitant des ressources. Enfin, on notera la place centrale du désir. Cette figure a été publiée dans les deux ouvrages de l'auteur de ce texte, Pourquoi se soigne-t-on (48) et Une théorie du soin (89).

NON-OBSERVANCE : EN FAIT SOUVENT UN DÉFICIT D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE OU D'INTÉRÊT DU MÉDECIN

Une étude a montré que les patients souvent ne connaissent pas le mode d'action des médicaments et leurs effets secondaires (par exemple 10 % des patients seulement savent que les sulfamides hypoglycémiantes peuvent entraîner une hypoglycémie) (24). Doit-on dans ce cas qualifier de non-observance le fait qu'ils n'aient pas de sucre dans leur poche ? Ou bien, chez des patients diabétiques insulino-traités, 70 % des fumeurs seulement se souvenaient avoir reçu d'un médecin le conseil d'arrêter de fumer (25) ; doit-on reprocher aux autres leur tabagisme ? La raison la plus fréquente avancée par des patients de type 2 pour ne pas mesurer leur glycémie est que leur médecin ne s'intéresse pas au résultat (« il ne sait même pas que j'ai un appareil ! ») et base toutes ses décisions sur le taux d'hémoglobine glyquée (26). Doit-on s'étonner du fait que dans le diabète de type 2, deux tiers des patients ne mesurent jamais leur glycémie (12) ?

L'INCOMPRÉHENSION DES MESSAGES ÉDUCATIONNELS ET LE MANQUE DE COMPÉTENCE

Il faut également que les messages donnés aient été compris. Une étude réalisée chez une centaine de patients diabétiques a montré qu'au moins un nouveau concept était introduit dans 82 % des consultations, mais que le médecin vérifiait dans moins de 12 % des cas que le patient avait compris (27). La difficulté est évidente lorsque le soignant et le patient ne parlent pas la même langue, mais nous avons suggéré qu'il en est de même en cas de concordance du langage (28). Le patient peut ne pas comprendre le jargon utilisé et, d'une manière générale, il peut avoir des difficultés à comprendre les concepts médicaux (notion de *health literacy*), notamment numériques (*health numeracy*).

Il faut insister sur l'importance, non seulement des connaissances, mais aussi des compétences, lorsque le geste à accomplir a une certaine complexité. L'exemple typique est l'adaptation des doses d'insuline. Il arrive souvent que les patients ne modifient pas leurs doses d'insuline alors qu'ils auraient dû à l'évidence le faire, et cela surtout lorsque les glycémies sont élevées. Nous avons montré qu'ils l'auraient fait si le problème leur avait été posé d'une manière théorique (29), ce qui suggère l'intervention de la peur de l'hypoglycémie (30).

L'OUBLI

Le patient peut tout simplement oublier de prendre le médicament. Lorsqu'il doit se rappeler ce que le médecin lui a dit – « dans l'avenir, prendre tel médicament » – il doit faire appel aux quatre composantes de la « mémoire prospective » (31) :

- a) le contenu : ce qu'il doit faire ;
- b) avoir la motivation de prendre le traitement ;
- c) un signal de recherche, qui doit lui rappeler ce qu'il doit faire ;
- d) la nécessité de se rappeler s'il l'a pris ou non.

Le signal joue un rôle crucial dans la mémoire prospective. Pour le rendre efficace, on peut le lier à un événement : lier la tâche à accomplir à une tâche quotidienne (par exemple prendre le café du petit déjeuner), la lier au temps, en étant spécifique (« prendre le comprimé le dimanche matin » est plus efficace que « prendre le comprimé une fois par semaine ») – pensons par exemple dans notre discipline au traitement par bisphosphonate ou par agoniste dopaminergique. Chez les personnes qui ont de nombreux médicaments à prendre (cf. les ordonnances des patients diabétiques, hypertendus, hypercholestérolémiques), il ne faut pas sous-estimer l'intérêt des piluliers, et pour des traitements à prendre une fois par mois (exemple : un traitement par analogue de la somatostatine), on peut concevoir l'intérêt d'alarmes électroniques. Le pharmacien a sûrement un rôle à jouer dans l'organisation du traitement des patients, notamment des patients âgés.

L'ÉVITEMENT ET LE DÉNI

Il arrive que la non-observance corresponde à un mécanisme de défense. Face à un danger, l'individu développe des stratégies d'adaptation (*coping*) qui sont à la fois de nature cognitive et de nature émotionnelle (32). Ainsi, il peut décider de lutter contre le danger (procédure cognitive) ou contre la peur du danger (procédure émotionnelle). L'attitude dépendra de son évaluation du rapport efficacité personnelle/menace. S'il se sent menacé, mais s'il pense qu'il y a une solution et qu'il sera capable de la mettre en œuvre, il aura tendance à utiliser la procédure cognitive adaptée qui lutte contre le danger lui-même. Dans le cas inverse, il utilisera une procédure émotionnelle qui lutte seulement contre la peur, c'est-à-dire l'évitement et le déni (33). Ceci souligne l'importance de

toujours accompagner des informations sur les complications d'une maladie par des données montrant que des solutions existent, et en renforçant le sentiment d'efficacité personnelle – sans doute un rôle majeur de l'éducation thérapeutique (34).

Certains patients pourraient donc ne pas prendre leurs médicaments, parce que ceux-ci leur rappellent qu'ils sont malades, ce qu'ils préféreraient oublier. Un autre exemple en diabétologie nous paraît être ce qui a été décrit sous le nom de truquage du carnet de glycémies (35, 36, 37, 38). Ceci peut être vu comme un exemple de déni : le malade mesure sa glycémie, qui est élevée, et ceci l'effraie; il note un chiffre normal dans le carnet; le lecteur s'éteint, et avec lui la peur : le patient a lutté contre la peur de l'hyperglycémie, non contre le danger qu'elle représente (34).

RÉACTANCE

On a décrit sous le nom de réactance le fait de ne pas faire quelque chose parce qu'on vous a demandé de le faire et que vous vous sentez menacé dans votre liberté (39), et on a proposé que la réactance pouvait être une cause de non-observance (40). Une étude expérimentale a montré que l'observance était moins bonne lorsque les prescriptions médicales étaient faites sur un ton péremptoire, ne laissant pas de choix au patient (41). En d'autres termes, certains patients peuvent tout simplement *refuser* de prendre le traitement, justement *parce qu'il s'agit d'une ordonnance*, et ne même pas, d'emblée, acheter le médicament.

LES RESSOURCES ET L'EFFET DE LA PRÉCARITÉ

Le patient doit avoir les moyens d'accomplir ce qui lui a été prescrit. Ceci explique que l'effet de la précarité sociale soit manifeste sur les différents domaines du traitement où on observe la non-observance, par exemple, prise médicamenteuse (42), autosurveillance glycémique (43). Une étude a montré que le nombre de mesures est moins important lorsque les patients doivent payer leurs bandelettes, avec un effet néfaste sur l'HbA1c (44), et que le fait de donner les lecteurs s'accompagnait non seulement d'une augmentation du nombre de mesures glycémiques mais aussi d'une amélioration de l'observance de la prise médicamenteuse et de l'HbA1c (45). Nous verrons cependant plus loin que l'effet de la précarité sociale ne se résume pas au manque d'argent.

MANQUE DE MOTIVATION : L'EFFET DU TEMPS DANS LES MALADIES CHRONIQUES

Il est remarquable de noter que la non-observance médicamenteuse, d'une part est surtout observée dans les maladies chroniques, d'autre part est plus fréquente chez les sujets jeunes (2, 46). La figure 2 montre l'effet de l'âge sur le paramètre MPR dans cinq pathologies chroniques, l'hypothyroïdie, la goutte, l'ostéoporose, le diabète et l'hypertension artérielle (2). Par ailleurs, il est clair que la non-observance est plus fréquente chez l'adolescent – ceci est montré par exemple pour l'achat de l'insuline dans l'étude DART que nous avons déjà mentionnée (1) –, mais aussi pour l'utilisation des capteurs de glucose dans l'étude récente de la *Juvenile Diabetes Research Foundation*, qui cherchait à démontrer l'effet de l'utilisation de la mesure en continu de la glycémie sur l'HbA1c (47).

Dans la suite de ce texte, nous résumerons l'hypothèse que nous avons faite, pouvant expliquer ces observations selon lesquelles la non-observance est liée à une incapacité, pour certains patients, à donner la priorité à l'avenir (48, 49, 50, 51), ce qui permet de qualifier la non-observance de myopie clinique (52). Nous avons également proposé que l'association fréquente entre non-observance et certaines addictions comme le tabagisme ou l'alcoolisme (53) puisse être expliquée par le fait qu'une préférence pour le présent est

également la marque des addictions, ce qui permet de décrire une certaine homologie entre les phénomènes de non-observance thérapeutique et d'addiction (54).

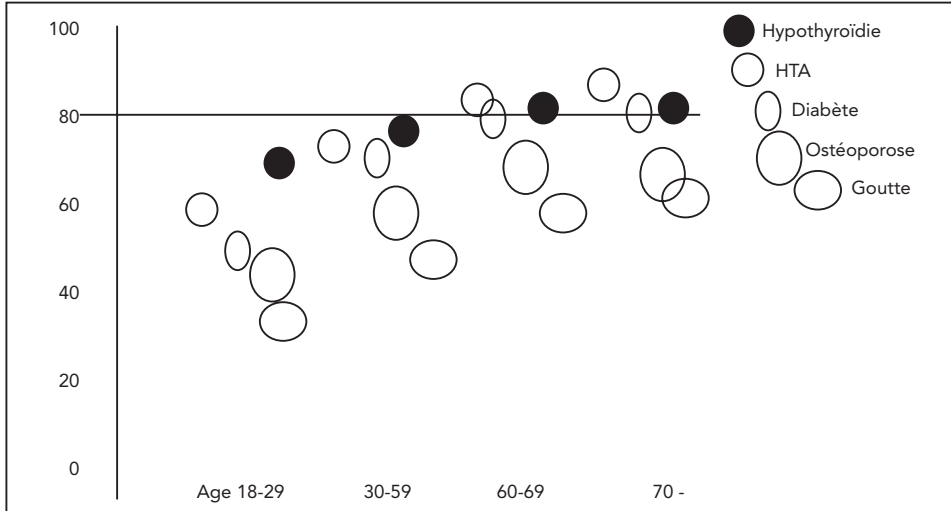


Figure 2. – **Rapport MPR (%) (nombre de boîtes de médicaments achetées/nombre de boîtes prescrites pendant la même période) en fonction des tranches d'âge dans 5 maladies chroniques : l'hypertension artérielle, le diabète, l'ostéoporose, la goutte et l'hypothyroïdie qui est représentée sur cette figure par les cercles noirs.**

Un pourcentage > 80 % signe une observance satisfaisante. Fait intéressant, l'observance semble être la moins bonne dans la goutte, alors qu'il s'agit d'une maladie souvent douloureuse, ce qui remet en question l'idée que la non-observance est surtout observée dans les maladies silencieuses. La même tendance est observée dans l'hypercholestérolémie et l'épilepsie. [Redessiné d'après la référence (2).]

Cette hypothèse repose sur une évidence : les traitements, dans les maladies chroniques, ont essentiellement un objectif de prévention. La récompense de l'observance est une récompense abstraite et portant sur le long terme (en fait, paradoxalement jamais reçue – le patient n'aura pas eu de complication !), alors que le fait d'être non-observant peut être ressenti comme associé à un plaisir concret et immédiat (par exemple, manger la part supplémentaire de gâteau, fumer une cigarette, regarder la télévision – plutôt que marcher 30 minutes d'un pas vif –, enfin, ne pas revenir voir le médecin qui vous a prescrit toutes ces contraintes).

Il s'agit typiquement de ce que les économistes appellent un « choix intertemporel » dans lequel le sujet a à choisir entre une récompense petite, mais immédiate, et une récompense plus grande, mais lointaine (55). Le fait que, souvent, la première soit concrète et la seconde abstraite n'est pas fortuit. En effet, notre esprit a tendance à catégoriser ainsi les concepts, en « bas et haut niveau ». Par exemple, si je pense à la lecture sur un mode immédiat, j'évoquerai de manière concrète le livre que je suis en train de lire, alors que si je pense à la lecture sur un mode lointain, j'imaginerai de manière abstraite le fait qu'elle enrichit l'esprit (56). Ceci est pertinent pour notre sujet, l'observance, la prévention des complications des maladies étant typiquement un concept de haut niveau, lointain et abstrait (51).

A court terme : la notion de choix intertemporel

Jusqu'à présent nous ne nous sommes pas encore intéressés à l'élément moteur de l'observance, en fait au centre de la figure 1 qui montrait la place des différents états mentaux qui conduisent à la réalisation d'un geste thérapeutique – ou à la non-observance.

vance : le désir. Or la force d'un désir dépend de la proximité de sa récompense ; il suffit de penser à la nuit qui précède la livraison de la voiture command e il y a six mois, où le désir semble augmenter de manière asymptotique, ce qui suggère que la fonction qui décrit l'évolution de la force du désir en fonction du temps est de nature hyperbolique, pouvant être décrite sous la forme $F(t) = 1 / (1 + kt)$.

La nature hyperbolique de cette fonction peut être démontrée expérimentalement (figure 3). On demande à des individus quelle valeur résiduelle ils donnent à une certaine somme d'argent, par exemple 1 000 US\$, si cette somme ne leur est pas donnée maintenant mais dans un mois, six mois, douze mois, cinq ans, dix ans (57). La figure 3A montre les distributions des réponses : pour les délais longs, les individus attribuent plus souvent, de manière attendue, une valeur résiduelle plus faible. La figure 3B montre en fonction du délai la valeur médiane des distributions et montre que la fonction qui s'ajuste le mieux aux données expérimentales est la fonction hyperbolique. La figure 3C montre les courbes obtenues pour deux valeurs du coefficient k : la courbe apparaît plus « pentue » pour le coefficient k le plus grand (0,05). La figure 3D renverse autour d'un axe vertical la figure 3C : elle illustre le fait que dans le cas du fort coefficient k (0,05), la force du désir augmente de manière plus abrupte lorsque l'individu se rapproche de la récompense. Ceci montre que le coefficient k peut être décrit comme un coefficient d'impatience.

En utilisant ce test monétaire, on trouve un degré d'impatience, apprécié par la valeur du coefficient k de la fonction hyperbolique, plus élevé chez les fumeurs (58), chez les alcooliques même lorsqu'ils sont devenus abstinentes (59) et dans d'autres formes d'addiction (60), et chez les femmes obèses (61). Une étude japonaise toute récente a montré sur une population d'environ 3 000 sujets une corrélation entre le degré d'impatience déterminé dans un choix monétaire et l'indice de masse corporelle (62).

Ainsi, les êtres humains sont plus ou moins impatientes : comme l'a dit Jon Elster, « les désirs ne peuvent être classés en rationnels ou irrationnels : de même que certains préfèrent le goût du chocolat à celui de la vanille, c'est un fait brut que certains aiment le présent, alors que d'autres ont un goût pour le futur » (63). Une étude, dans laquelle le test du choix monétaire était couplé à l'analyse en IRM fonctionnelle de l'activité de certaines zones cérébrales, a montré l'existence d'une corrélation négative entre le degré d'activité d'une zone censée intervenir dans la capacité à prendre des décisions à long terme, le cortex orbito-frontal, et le degré d'impatience monétaire, et une corrélation positive avec des zones cérébrales intervenant dans les circuits de la récompense. Surtout, cette étude a montré que le degré d'impulsivité et le fonctionnement de ces zones cérébrales étaient différents selon le polymorphisme génétique d'une enzyme intervenant dans le métabolisme de la sérotonine, la catéchol-O-méthyl transférase (59). On voit ainsi se dégager l'existence d'une physiologie et même d'une génétique de l'impatience, dont la description représente un des objets de la « neuro- conomie » (64). Plus précisément, on peut voir d'un point de vue neurophysiologique le couple impatience-patience comme une compétition entre un système impulsif primitif, mettant en jeu le fonctionnement de l'amygdale, du noyau accumbens, du noyau pallidum ventral, et un système exécutif incluant le cortex préfrontal (65). Ce dernier système se développerait après l'âge de 20 ans (66), ce qui pourrait expliquer la vulnérabilité particulière des adolescents à la non-observance thérapeutique. Ainsi, une étude réalisée chez des adolescents et de jeunes adultes ayant eu une transplantation cardiaque a montré que l'observance au traitement immunosuppresseur était liée au degré de maturité (67).

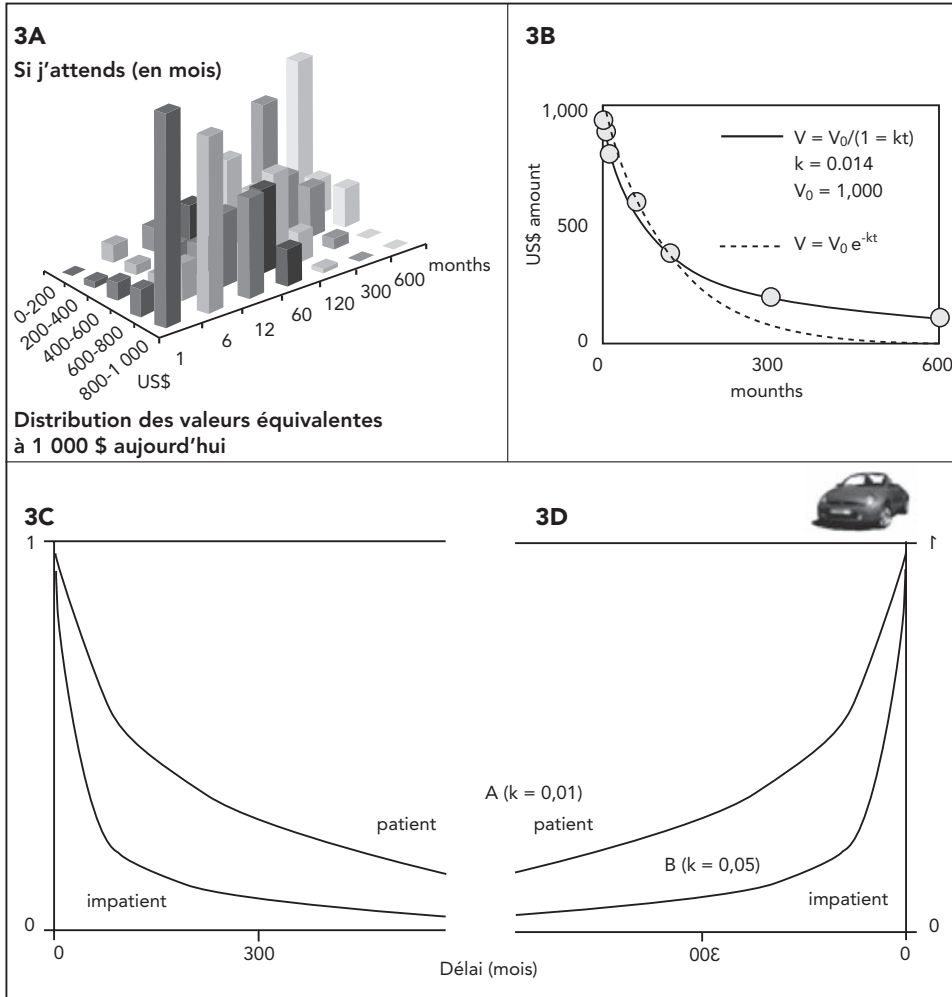


Figure 3. – **Démonstration de la nature hyperbolique de la dévaluation psychologique des biens (voir le texte).** (Données redessinées d'après la référence 57 et publiées dans la référence 50.)

Ce qui précède suggère l'existence d'un mécanisme commun réunissant certaines manifestations de la non-observance. Cette dernière peut alors être interprétée comme l'expression du choix pour l'immédiateté que fait le sujet, s'il est d'un naturel impatient, lorsqu'il est confronté au choix intertemporel que représente la pratique de mesures préventives à long terme. La figure 4 montre les conséquences de la nature hyperbolique de la fonction désir-temps, que nous avons évoquée, lorsqu'on met en compétition les perspectives d'une petite récompense proche et d'une grande récompense lointaine. La forme asymptotique (hyperbolique) des courbes fait qu'elles se croisent, conduisant obligatoirement à un changement de préférence : le sujet impatient, lorsqu'il était entré dans le restaurant, donnait plus de valeur à l'idée de rester mince qu'à celle de prendre un dessert. Mais les courbes s'étant croisées, il finit par commander le dessert qu'il s'était interdit au début du repas, simplement, parce que le moment de le prendre est venu.

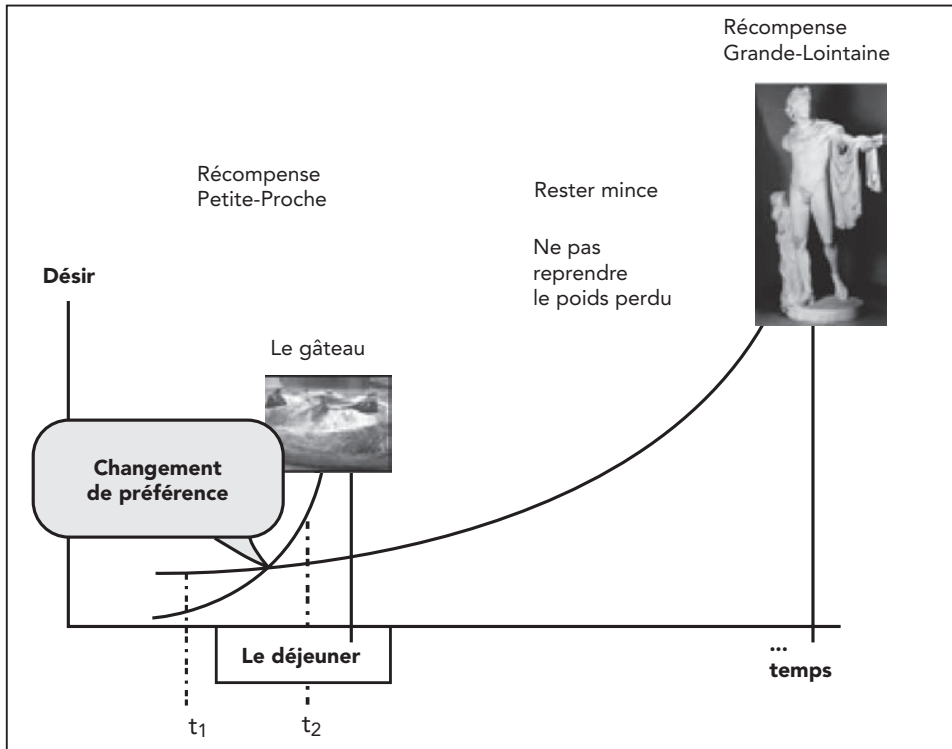


Figure 4. – L'exemple classique du choix intertemporel : le gâteau tentateur, qu'il devient rationnel de commander, après le changement de préférence.

Concernant l'observance à la prise médicamenteuse ou à la pratique de la vaccination antigrippale, des études qui ont testé l'hypothèse d'une association au degré d'impatience évalué par la méthode du choix monétaire ont été négatives (68). Cependant, une étude plus récente a montré que ce sont les femmes qui ont un goût plus prononcé pour le futur que pour le présent qui demandent le plus souvent un dépistage génétique du risque de cancer du sein et une mammographie (69), ce qui est bien en accord avec l'hypothèse qui est présentée ici.

A long terme : La notion de connectivité

Ce qui précède concerne des choix intertemporels que le patient doit faire, immédiatement, par exemple sur l'échelle du temps d'un dîner et du renoncement au gâteau tentateur, ou de la promenade d'une demi-heure qui lui a été recommandée, ou de la prise du médicament, etc. Mais on peut aussi considérer le choix à plus long terme que le patient doit faire, aujourd'hui, entre un plaisir immédiat dont jouira son moi présent, et la perspective des bienfaits du traitement qui concernent en fait le moi qu'il sera dans des années, et qu'il peut avoir du mal à se représenter.

Le philosophe Derek Parfit (1984), dans son œuvre magistrale *Reasons and Persons* (70),  crit : « Les connexions psychologiques entre moi maintenant et moi demain ne diff rent pas beaucoup des connexions entre moi maintenant et moi dans un mois, ou même moi dans un an. Mais elles sont très différentes des connexions qui existent entre moi aujourd'hui et moi dans quarante ans. » Et il ajoute : « Mon souci du futur peut corres-

pondre au degré de connectivité qui existe entre moi maintenant et moi dans le futur. Puisque la connectivité est plus faible sur les longues périodes, il peut être rationnel pour moi de me soucier moins de mon futur que de mon présent. » Ces lignes pourraient bien expliquer un aspect important de la non-observance dans les maladies chroniques.

On arrive ainsi à la notion d'horizon temporel, qui peut être explorée de la manière suivante (71) : on demande aux gens de faire une liste de dix événements qui vont leur arriver et d'indiquer l'âge qu'ils auront alors ; on peut ainsi déterminer le délai entre leur âge actuel et la date moyenne des événements décrits, ainsi que le délai entre cet âge et l'événement le plus tardif. Ensuite on présente aux sujets deux historiettes qu'on leur demande de terminer et d'en indiquer la durée. (Historiette 1 : Joe est en train de prendre une tasse de café. Il pense à ce qui va se passer lorsque... Historiette 2 : En se réveillant, Bill se mit à penser à l'avenir. En général, il s'attendait à ce que...) Une étude récente a montré que, par rapport à des non-fumeurs, les femmes fumeurs avaient un horizon temporel plus court, évalué par les événements qu'on leur demandait d'imaginer. On notait que l'horizon temporel, mesuré par la manière de compléter les historiettes, était plus court chez les sujets ayant un bas revenu (72).

Ainsi, la non-observance peut avoir plusieurs raisons, certaines relevant certes d'un manque d'information, du refus d'accepter les informations si elles ont été données, d'un simple oubli (si tant est que cet oubli ne corresponde pas à un acte manqué), mais d'autres étant liées à un obstacle bien plus profond lorsqu'il s'agit de soigner une maladie chronique : le rapport que nous avons à la temporalité. Donner la priorité au futur pourrait bien être la condition de l'observance (48) ; or certains sujets, pour des raisons physiologiques et peut-être génétiques, préfèrent le présent, ce qui se traduit par le choix de la non-observance dans trois conditions qui sont associées au choix de l'immédiateté : l'adolescence (73), la précarité (74) et la dépression (75).

CONCLUSION : UNE RÉFLEXION, NÉCESSAIREMENT PHILOSOPHIQUE, SUR LE COUPLE OBERVANCE/NON-OBSERVANCE

Doit-on conclure de ce qui précède *qu'il pourrait être naturel d'être non-observant*, et que certains patients arrivent, en quelque sorte, à « se différencier » en observants ? Ne devrait-on donc en fait davantage s'étonner de ces patients diabétiques insulino-dépendants parfaitement observants, qui mesurent six fois leur glycémie par jour, s'injectent leurs quatre doses d'insuline, tiennent leur carnet, ont souvent un bon contrôle de leur diabète, et qui viennent en souriant à la consultation ? On peut se demander comment ils font. La question devient alors : comment *l'observance* à long terme dans les maladies chroniques est-elle possible ?

Ces patients sont-ils d'un naturel... *patient* ? Disposent-ils d'une capacité naturelle, appelée force de la volonté (*willpower*) ? Pour le philosophe Richard Holton, il s'agit de la capacité de se répéter ce que l'on souhaite faire, sans que cette répétition fasse prendre le risque du renoncement. Elle s'exerce sur l'ensemble des résolutions de la personne : il lui devient alors possible « de se plier à sa résolution de ne pas boire, de ne pas fumer, de bien manger, de faire de l'exercice, de travailler dur, de ne pas passer son temps devant la télévision etc. » (76) (on comprend alors peut-être ce caractère de la non-observance – et de l'observance – que nous avons signalé, de représenter souvent un ensemble). Les performances du pouvoir de la volonté dépendent du contexte, diminuent en cas d'émotion, de fatigue, de dépression, de prise d'alcool, du fait d'avoir à prendre des décisions (77), toutes situations associées à la non-observance.

Se poser la question de savoir comment un phénomène est *possible*, en remarquant ce qu'il a de paradoxal, c'est poser une question philosophique (78). Si on poursuit dans ce sens, on peut alors concevoir le couple observance/non-observance comme l'illustration, dans le domaine médical, d'un couple plus général, philosophique, celui qui oppose la force à la faiblesse de la volonté. On pourrait s'étonner de voir l'intrusion de la philosophie dans ce domaine. En fait les patients utilisent volontiers le concept de faiblesse de la volonté : quel est le clinicien qui n'a entendu un patient obèse murmurer : que voulez-vous, je sais, mais c'est plus fort que moi ? Dans une étude espagnole, les raisons invoquées pour ne pas avoir une alimentation saine sont des horaires irréguliers au travail (29,7 %), *le manque de pouvoir de la volonté* (29,7 %), et le fait que les aliments proposés ne sont pas très attrayants (21,3 %) (79). Une étude réalisée en Arabie Saoudite a également montré que *le manque de volonté* était la raison donnée par plus de 80 % des patients pour ne pas suivre de régime (80). Évidemment, on pourrait dire, suivant en cela le philosophe Gary Watson (81), qu'il ne s'agit pas de faiblesse de la volonté, mais de désirs irrésistibles, déclenchés tout simplement par la faim, éventuellement sous l'influence d'un pic de sécrétion de ghréline, l'hormone orexigène, ou, dans le cas du tabagisme, par un état de manque. Mais on peut aussi citer le fait que les deux raisons les plus souvent invoquées par des femmes canadiennes pour ne pas faire de l'exercice alors qu'elles savent que ce serait bon pour leur santé, sont aussi le manque de temps (39,7 %) et *le manque de pouvoir de la volonté* (39,2 % des réponses) (82). Une étude anglaise, sur plus de 10 000 sujets a montré que ceux qui mettent en avant des barrières de type interne (je suis trop occupé, *je manque de pouvoir de la volonté*, je suis paresseux) par rapport à des barrières externes (les transports sont trop longs, je n'ai pas l'argent etc.) ont significativement moins d'activité physique (83).

Si on admet alors que la non-observance est la manifestation dans le domaine médical (84) de ce que les philosophes ont décrit depuis Aristote sous le nom de faiblesse de la volonté, il faut alors aller plus loin et se demander ce qu'est la volonté. La philosophe Joëlle Proust, dans son ouvrage récent « *La nature de la volonté* », rappelle la distinction, initialement due à John Locke (1690), entre volonté et volition. L'être humain (les animaux aussi peut-être d'ailleurs) est doué de volonté : il peut *vouloir* faire quelque chose. Mais il y a un moment où *il se met en mesure* d'exercer son pouvoir de volonté : c'est le moment de la *volition* qui lui permet de se mettre à agir ou d'arrêter son action. Joëlle Proust remarque que l'agent a conscience d'avoir une volition « par le sentiment d'effort auquel la volition est associée, qui lui permet d'avoir un accès réflexif à la volition. »

Par ailleurs, dit-elle, il convient de distinguer le cas de l'action simple, comme traverser une place, où une seule volition suffit, commençant au premier pas et se terminant au dernier, et le cas « du projet complet d'écrire un traité de philosophie où on peut faire valoir que le sujet ne peut évidemment effectuer son action d'un trait, ce qui rend nécessaire la formation de volitions distinctes, comme en témoigne le sentiment subjectif d'avoir à *renouveler l'effort* » (85). Peut-on voir la non-persistance des patients qui arrêtent leur traitement ou le yo-yo des individus obèses qui reprennent du poids *comme les manifestations cliniques d'une incapacité à renouveler leur volition* ? Ces questions peuvent sembler être de nature purement philosophique. En fait, des ponts commencent à se mettre en place entre ces concepts et les données nouvelles des neurosciences : on commence à entrevoir des associations entre des manifestations comme la faiblesse de la volonté et l'activité de certains centres cérébraux (86).

Si on revient à ces diabètes instables – ou à ces cas d'insuffisance surrénale aiguë « instable » ! – que nous avons mentionnés en commençant, le praticien confronté à de tels cas dramatiques de non-observance a parfois l'impression d'être face à des comporte-

ments suicidaires. On voit apparaître pour finir un autre couple auquel peut être associé le couple observance/non-observance : c'est celui qui oppose les concepts freudiens d'éros et de thanatos (87) : on peut alors conclure que les gens qui se soignent, c'est-à-dire ceux qui ont le souci d'eux-même, sont ceux qui exercent ce que le philosophe Harry Frankfurt a décrit sous le terme d'amour de soi (88). Dans ce cas l'observance thérapeutique des patients atteints de maladie chronique, de ceux qui se soignent, pourrait être la manifestation, dans le domaine médical, de l'amour de soi (89).

**Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques
Hôpital Avicenne, APHP
et EA 3412, UFR-SMBH, CRNH-IdF, Université Paris 13.**

Adresse pour la correspondance : Professeur Gérard Reach, Service d'Endocrinologie-Diabétologie – Maladies Métaboliques, Hôpital Avicenne, 125 route de Stalingrad, 93000 Bobigny, Cedex
Tél. : 01 48 95 51 58. Fax : 01 48 95 55 56. E-mail : gerard.reach@avc.aphp.fr

NON-ADHERENCE TO THERAPY IN ENDOCRINOLOGY

par **Gérard REACH** (Bobigny, France)

Service d'Endocrinologie - Diabétologie - Maladies Métaboliques, Hôpital Avicenne,
APHP et EA 3412, UFR-SMBH, CRNH-IdF, Université Paris 13, France.

ABSTRACT

Endocrinology takes care of chronic diseases in which a life-long treatment is often proposed, sometimes in a vital way. It may happen that the patient interrupts the treatment, with sometimes dramatic consequences. We present here an analysis of the mechanisms of non-adherence to long term therapies

Key words : adherence, intertemporal choice, weakness of will, clinical myopia.

BIBLIOGRAPHIE

- Morris A.D., D.I. Boyle, A.D. McMahon, S.A. Greene, T.M. MacDonald, R.W. Newton :** Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet* 1997, **350** : 1505-1510. – **2. Briesacher B.A., S.E. Andrade, H. Fouayzi, K.A.Chan :** Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008, **28** : 437-443. – **3. Ain K.B., S. Refetoff, H.G. Fein, B.D. Weintraub :** Pseudomalabsorption of levothyroxine. *JAMA* 1991, **266** : 2118-2120. – **4. Eledrisi M.S., A. Szymajda, M. Alshanti, R.J. Urban :** Noncompliance with medical treatment : pseudomalabsorption of levothyroxine. *South Med J* 2001, **94** : 833-836. – **5. Lips D.J., M.T. van Reisen, V. Voigt, W. Venekamp :** Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Neth J Med* 2004, **62** : 114-118. – **6. Livadariu E., H. Valdes-Socin, M.C. Burlacu, C. Vulpoi, A.F. Daly, A. Beckers :** Pseudomalabsorption of thyroid hormones : case report and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007, **68** : 460-463. – **7. Gill G.V., G. Williams :** Brittle Addison's disease : a new variation on a familiar theme. *Postgrad Med J* 2000, **76** : 166-167. – **8. Wray J., S. Waters, R. Radley-Smith, T. Sensky :** Adherence in adolescents and young adults following heart or heart-lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2006, **10** : 694-700. – **9. Vincent P :** Factors influencing patient noncompliance : a theoretical approach. *Nurs Res* 1971, **20** : 509-516. – **10. Curtis J.R., J. Xi, A.O. Westfall et al. :** Improving the prediction of medication compliance : the example of bisphosphonates for osteoporosis. *Med Care* 2009, **47** : 334-341. – **11. Reach G. :** Clinique de l'observance, L'exemple des diabètes. *John Libbey-Eurotext, Paris*, 2006. – **12. Lecomte P., I. Romon, S. Fosse, D. Simon, A. Fagot-Campagna :** Self-monitoring of blood glucose in people with type 1 and type 2 diabetes living in France : The Entred Study 2001. *Diabetes Metab* 2008, **34** : 219-226. – **13. McNabb W.L. :** Adherence in diabetes : can we define it and can we measure it? *Diabetes Care* 1997, **20** : 216-218. – **14. Penning-van Beest F.J.A., J.A. Erkens, M. Olson, R.M. Herings :**

Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2008, **19** : 511-517. – **15. Lawrence D.B., K.R. Ragucci, L.B. Long, B.S. Parris, L.A. Helfer** : Relationship of Oral antihyperglycemic (sulfonylurea or metformin) medication adherence and Hemoglobin A1c goal attainment for HMO patients enrolled in a Diabetes Disease Management Program. *J Manag Care Pharm* 2006, **12** : 466-471. – **16. Ho P.M., J.S. Rumsfeld, F.A. Masoudi et al.** : Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006, **166** : 1836-1841. – **17. Aliotta S.L., J.J. Vlasnik, B. Delor** : Enhancing adherence to long-term medical therapy : a new approach to assessing and treating patients. *Adv Ther* 2004, **21** : 214-231. – **18. WHO** : Adherence to Long Term Therapies, Evidence for Action, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Gen ve, 2003, p.11. – **19. Horwitz R.I., C.M. Viscoli, L.F. Berkman et al.** : Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990, **336** : 542-545. – **20. Simpson S.H., D.T. Eurich, S.R. Majumdar et al.** : A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006, **333** : 15. – **21. Solberg L.I., R.G. Boyle, M. McCarty, S.E. Asche, M.J. Thoele** : Diabetic patients who smoke : are they different? *Ann Fam Med* 2004, **2** : 26-32. – **22. Perros P., I.J. Deary, B.M. Frier** : Factors influencing preference of insulin regimen in people with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1998, **39** : 23-29. – **23. Safford M.M., L. Russell, D.C. Suh, S. Roman, L. Pogach** : How much time do patients with diabetes spend on self-care? *J Am Board Fam Pract* 2005, **18** : 262-270. – **24. Browne D.L., L. Avery, B.C. Turner, D. Kerr, D.A. Cavan** : What do patients with diabetes know about their tablets? *Diabet Med* 2000, **17** : 528-531. – **25. Wakefield M., L. Roberts, E. Rosenfeld** : Prospects for smoking cessation among people with insulin-dependent diabetes. *Patient Educ Couns* 1998, **34** : 257-266. – **26. Peel E., M. Douglas, J. Lawton** : Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes : longitudinal qualitative study of patients' perspectives. *BMJ* 2007, **335** : 493. – **27. Schillinger D., J. Piette, K. Grumbach et al.** : Closing the loop : physician communication with diabetic patients who have low health literacy. *Arch Intern Med* 2003, **163** : 83-90. – **28. Reach G.** : Linguistic barriers in diabetes care. *Diabetologia* 2009, **52** : 1461-63. – **29. Choleau C., A.M. Albisser, A. Bar-Hen et al.** : A novel method for assessing insulin dose adjustments by patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2007, **1** : 3-7. – **30. Reach G., A. Zerrouki, D. Leclercq, J.F. d'Ivernois** : Adjusting insulin doses : from knowledge to decision. *Patient Educ Counsel* 2005, **56** : 98-103. – **31. Ellis J.A.** : Prospective memory and medicine taking, In : Adherence to treatment in medical conditions. *Harwood Med* 1998, p. 114. – **32. Leventhal H., L. Cameron** : Behaviour theories and the problem of compliance. *Patient Educ Counsel* 1987, **10** : 117-138. – **33. Witte K.** : Fear control and danger control : An empirical test of the Extended Parallel Process Model. *Communication Monographs* 1994, **61** : 113-134. – **34. Reach G.** : Faut-il faire peur aux patients ? *M decine des Maladies Métaboliques* 2009, **3** : 303-309. – **35. Mazze R.S., H. Shamoon, R. Pasmantier et al.** : Reliability of blood glucose monitoring by patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 1984, **77** : 211-217. – **36. Williams C.D., I.N. Scobie, S. Till, R. Crane, C. Lowy, P.H. Sonksen** : Use of memory meters to measure reliability of self blood glucose monitoring. *Diabet Med* 1988, **5** : 459-456. – **37. Ziegler O., M. Kolopp, I. Got, P. Genton, G. Debry, P. Drouin** : Reliability of self-monitoring of blood glucose by CSII-treated patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 1989, **12** : 184-188. – **38. Kazlauskait  R., S. Soni, A.T. Evans, K. Graham, B. Fisher** : Accuracy of self-monitored blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009, **111** : 385-392. – **39. Brehm J.W.** : A Theory of Psychological Reactance, Academic Press, New-York, 1966. – **40. Fogarty J.S.** : Reactance theory and patient non-compliance. *Soc Sci Med* 1997, **45** : 1277-1288. – **41. Fogarty J.S., G.A. Youngs** : Psychological reactance as a factor in patient non-compliance with medication taking : a field experiment. *J Appl Soc Psychol* 2000, **30** : 2365-2391. – **42. Wamala S., J. Merlo, G. Bostrom, C. Hogstedt, G. Agren** : Socioeconomic disadvantage and primary non-adherence with medication in Sweden. *Int J Qual Health Care* 2007, **19** : 134-140. – **43. Karter A.J., A. Ferrara, J.A. Darbinian, L.M. Ackerson, J.V. Selby** : Self-monitoring of blood glucose : language and financial barriers in a managed care population with diabetes. *Diabetes Care* 2000, **23** : 477-483. – **44. Nyomba B.L., L. Berard, L.J. Murphy et al.** : Facilitating access to glucometer reagents increases blood glucose self-monitoring frequency and improves glycaemic control : a prospective study in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 2004, **21** : 129-135. – **45. Soumerai S.B., C. Mah, F. Zhang, A. Adams, M. Barton, V. Fajtova, D. Ross-Degnan** : Effects of Health Maintenance Organization coverage of self-monitoring devices on diabetes self-care and glycemic control. *Arch Intern Med* 2004, **164** : 645-665. – **46. Lee R., D.A. Taira** : Adherence to oral hypoglycemic agents in Hawaii. *Prev Chronic Dis* 2005, **2** : A09. – **47. J.D.R.F.** : Continuous Glucose Monitoring Study Group, Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008, **359** : 1464-1476. – **48. Reach G.** : Pourquoi se soigne-t-on ? Enqu te sur la rationalit  morale de l'observance, pr face de Pascal Engel, Le Bord de l'Eau, Latresne, 2007. – **49. Reach G.** : A novel conceptual framework for understanding adherence to long term therapies. *Patient Preferences and Adherence* 2008, **2** : 7-20. – **50. Reach G.** : Is there an impatience genotype leading to non-adherence to long-term therapies? *Diabetologia* 2010, **53** : 1562-1567. – **51. Reach G.** : Obstacles to patient education in chronic diseases : a transtheoretical analysis. *Patient Educ Couns* 2009, **177** : 192-196. – **52. Reach G.** : Patient non-adherence and health-care-provider inertia are clinical myopia. *Diabetes Metab* 2008, **34** : 382-385. – **53. Ahmed A.T., A.J. Karter, J. Liu** : Alcohol consumption is inversely associated with adherence to diabetes self-care behaviours. *Diabet Med* 2006, **23** : 795-802. – **54. Reach G.** : Non-observance et addiction, deux manifestations de l'impatience. *Psychotropes* 2009, **15** : 71-94. – **55. Ainslie G.** : Precis of Breakdown of Will. *Behav Brain Sci*

2005, **28** : 635-650. – **56. Trope Y., N. Liberman** : Temporal construal. *Psychological Review* 2003, **110** : 403-421. – **57. Rachlin H., A. Raineri, D. Cross** : Subjective probability and delay, *J Exp Anal Behav* 1991, **55** : 233-244. – **58. Bickel W.K., R. Yi, B.P. Kowal, K.M. Gatchalian** : Cigarette smokers discount past and future rewards symmetrically and more than controls : Is discounting a measure of impulsivity? *Drug and Alcohol Dependence* 2008, **96** : 256-262. – **59. Boettiger C.A., J.M. Mitchell, V.C. Tavares et al.** : Immediate reward bias in humans : fronto-parietal networks and a role for the catechol-O-methyltransferase 158val/val genotype. *J Neuroscience* 2007, **27** : 14383-14391. – **60. Perry J.L., M.E. Carroll** : The role of impulsive behavior in drug abuse, *Psychopharmacology* 2008, **200** : 1-26. – **61. Weller R.E., E.W.III Cook, K.B. Aswar, J.E. Cox** : Obese women show greater delay discounting than healthy-weight women. *Appetite* 2008, **51** : 563-569. – **62. Ikeda S., M.I. Kang, F. Ohtake** : Hyperbolic discounting, the sign effect, and the body mass index. *J Health Econ* 2010, **29** : 268-284. – **63. Elster J., O.J. Skog** : Getting hooked, rationality and addiction. *Cambridge University Press* 1999, p. 17. – **64. Kalenscher T., C.M. Pennartz** : Is a bird in the hand worth two in the future? The neuroeconomics of intertemporal decision-making. *Prog Neurobiol* 2008, **84** : 284-315. – **65. Bickel W.K., M.L. Miller, R. Yi, B.P. Kowal, D.M. Lindquist, J.A. Pitcock** : Behavioral and neuroeconomics of drug addiction : competing neural systems and temporal discounting processes. *Drug and Alcohol Dependence* 2007, **90S** : S85-S91. – **66. Giedd J.N.** : Adolescent brain development : vulnerabilities and opportunities. *Ann N Y Acad Sci* 2004, **1021** : 77-78. – **67. Stille C.S., K. Lawrence, A. Bender, E. Olshansky, S.A. Webber, M.A. Dew** : Maturity and adherence in adolescent and young adult heart recipients. *Pediatr Transplant* 2006, **10** : 323-330. – **68. Chapman G.B., N.T. Brewer, E.J. Coups, S. Browlee, H. Leventhal, E.A. Leventhal** : Value for the future and preventive health behavior. *Journal of Experimental Psychology* 2001, **7** : 235-250. – **69. Gurmankin Levy A., E. Micco, M. Putt, K. Armstrong** : Value for the future and breast cancer-preventive health behaviour. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15** : 955-960. – **70. Parfit D.** : Reasons and Persons. *Oxford University Press, Oxford*, 1984. – **71. Wallace M.** : Future time perspective in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1956, **52** : 240-245. – **72. Jones B.A., R.D. Landes, R. Yi, W.K. Bickel** : Temporal horizon : modulation by smoking status and gender. *Drug Alcohol Dependence* 2009, **104** suppl 1 : S87-93. – **73. Steinberg L., S. Graham, L. O'Brien, J. Woolard, E. Cauffman, M.M. Banich** : Age differences in future orientation and delay discounting. *Child Dev* 2009, **80** : 28-44. – **74. Feldman S.R., G.J. Chen, J.Y. Hu, A.B. Fleischer** : Effects of systematic asymmetric discounting on physician-patient interactions : a theoretical framework to explain poor compliance with lifestyle counseling. *BioMed Central (BMC) Medical Informatics and Decision Making* 2002, **2** : 8. – **75. Takahashi T., H. Oono, T. Inoue et al.** : Depressive patients are more impulsive and inconsistent in intertemporal choice behavior for monetary gain and loss than healthy subjects-an analysis based on Tsallis' statistics. *Neuro Endocrinol Lett* 2008, **29** : 351-358. – **76. Holton R.** : How is strength of will possible ? In : Weakness of will and practical irrationality, Stroud S., Tappolet C., eds, Clarendon Press, Oxford 2003, p. 39-67. – **77. Gailliot M.T., R.F. Baumeister** : The physiology of willpower : linking blood glucose to self-control. *Pers Soc Psychol Rev* 2007, **11** : 303-327. – **78. Engel P.** : Préface de la traduction de Davidson D., Paradoxes de l'irrationalité, L'Éclat, Combas, 1991, p. 9-10. – **79. Lopez-Azpiazu I., M.A. Martinez-Gonzalez, J. Kearney, M. Gibney, J.A. Martinez** : Perceived barriers of, and benefits to, healthy eating reported by a Spanish national sample. *Public Health Nutr* 1999, **2** : 209-215. – **80. Alquaiz A.M., S.A.Tavel** : Barriers to a healthy lifestyle among patients attending primary care clinics at a university hospital in Riyadh. *Ann Saudi Med* 2009, **29** : 30-35. – **81. Watson G.** : Skepticism about weakness of will. *Philosophical Review* 1977, **86** : 316-339. – **82. Olmsted M.P., T. McFarlane** : Body Weight and Body Image. *BMC Womens Health* 2004, **4** Suppl 1 : S5. – **83. Ziebland S., M. Thorogood, P. Yudkin, L. Jones, A. Coulter** : Lack of willpower or lack of wherewithal? "Internal" and "external" barriers to changing diet and exercise in a three year follow-up of participants in a health check. *Soc Sci Med* 1998, **46** : 461-465. – **84. Reach G.** : Application de la théorie causale de l'action à l'analyse de la non-observance thérapeutique. *Presse Médicale* 2000, **29** : 1939-1946. – **85. Proust J.** : La nature de la volonté, *Gallimard*, 2005, p. 138-140. – **86. Kalis A., A. Mojzisch, T.S. Schweizer, S. Kaiser** : Weakness of will, akrasia, and the neuropsychiatry of decision making : An interdisciplinary perspective. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2008, **8** : 402-417. – **87. Freud S.** : Malaise dans la civilisation, « Bibliothèque de Psychanalyse », *Presses Universitaires de France*, 1971, p. 75. – **88. Frankfurt H.G.** : Les raisons de l'amour. Traduction de Danielle Dubroca et Angelo Pavia, *Circé, Belval*, 2006. – **89. Reach G.** : Une théorie du soin, souci et amour face à la maladie, Préface de Bernard Baertschi, *Les Belles Lettres*, 2010.