



Université
de Toulouse

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2016-2017

THESE 2017/TOU3/2048

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Ann-Lise MIKOLAJCZAK
Née le 13 janvier 1991 à Le Puy-en-Velay (43)

Evaluation médico-économique des Antipsychotiques à Action
Prolongée dans les troubles schizophréniques

Soutenue
le vendredi 6 octobre 2017

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle QUEUILLE

JURY

Président : Pr Florence TABOULET
Directeur : Dr Emmanuelle QUEUILLE
2ème assesseur : Dr Blandine JUILLARD-CONDAT
3ème assesseur : Dr Maria LAURA SILVA
4ème assesseur : Dr Laura CATELLA

A mes parents.

REMERCIEMENTS

A MADAME LA PRESIDENTE DU JURY

Le Professeur Florence Taboulet,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,
D'avoir jugé et évalué mon travail,
D'avoir fait ma connaissance et d'être enjouée.
Soyez assurée de mon respect le plus profond.

A MADAME LA DIRECTRICE DE THESE,

Le Docteur Emmanuelle Queuille,

Merci pour ton soutien dans cette préparation de thèse mouvementée,
Merci pour ton dynamisme, ton professionnalisme et ton volontariat,
Merci pour ton esprit d'analyse aiguisé,
Surtout, et sincèrement, je te suis reconnaissante de m'avoir toujours fait confiance.

AUX MEMBRES DU JURY,

Le Docteur Blandine Juillard-Condât

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury,
Pour votre travail fourni, votre bienveillance,
Pour vos conseils avisés.

Le Docteur Laura Catella,

Merci d'avoir répondu positivement à ma demande des plus officielles ;),
A ta patience, tes conseils et ta compréhension.
Merci pour ta gentillesse et ton soutien.

Le Docteur Maria Laura Silva,

Merci d'avoir spontanément accepté de faire partie de ce jury,
De vous être intéressée au sujet et d'avoir jugé mon travail.

AUX PERSONNES QUI M'ONT AIDE A MENER A BIEN CE PROJET

Les équipes pharmaceutiques ou DIM ayant pris de leur temps pour recueillir les données patients,

Le Dr Claire Pollet, et son interne Marion Desplanques pour Lille

Le Dr Chantal Derrieux, et ses externes Henri et Justine pour Toulouse

Le Dr Nicolas Marie, et son équipe pour Rennes

Le Pr Chantal Bergey, médecin DIM pour son feu vert pour le projet, Josiane Coldefy pour ses conseils, les externes Manon, Anaïs et Marin, Lucie et Maylis pour Bordeaux.

Merci au Réseau PIC.

Les économistes compétents m'ayant prodigué de nombreux conseils,

Agathe et Sylvain de la Haute Autorité de Santé

Antoine Bénard de l'ISPED de Bordeaux

M. Pascal Guillon, responsable médico-économique chez Janssen, ainsi que Julie Chevalier

Le statisticien référent de nombreux internes en pharmacie ;),

Arnaud Pages, sans qui les analyses multiples n'auraient pas pu se faire. Merci pour tes conseils, ta disponibilité et surtout ta bonne humeur ☺.

A MES PARENTS,

Vous m'avez accompagné, aimé et toujours fait confiance.

Dans le calme, le chaos, les larmes ou les fous rires, vous avez toujours été à mes côtés, de la manière la plus noble et sincère qui soit. Votre force de caractère, votre joie de vivre et votre complémentarité m'auront aidé à grandir et me construire.

Tout n'a pas été lisse mais nous y sommes arrivés ! ;)

MAMAN,

Avec ton immense sensibilité, ton esprit d'analyse et ton engagement à toute épreuve, qui permettent de *tout* affronter.

PAPA,

Avec ta sincérité discrète, ta sérénité sans failles et ta prise de distance, qui permettent de *tout* relativiser.

Merci pour tout !

A MES AMIS DU PUY,

Que je n'oublie pas (Laure, Lucie, Morgane, Loïc, Benshi, Patuche, Mick, Kakou, Roman, Marine, Toinou,...). Une pensée particulière pour Laure, avec qui j'ai franchi tant d'étapes.

A Naëma et Louis pour nos années lycée.

A Marion.

A MES AMIS DE FAC,

Alexis, Antho (x3), Aude, Audrey, Benjamin, Chachou, Chloé, Clém, Flore, Justine, Kilian, Laura, Lucie, Marine D, Marine M, Maxime, PM, Pradou, Romain (le coéqu'), Tass, Teuteu,... A toutes nos soirées, nos vacances, nos révisions, nos fous rires et nos émotions. La réussite de mes études passe par nos complicités et cette force de groupe n'est pas prête de disparaître.

Un merci particulier à Charlotte, sans qui je n'aurais pas eu ce classement à l'internat. Aux Marines pour nos débriefs sans fin ! A Alexis qui est une vraie révélation.

AU TROUPLE, ROMAIN & BAPTISTE,

Que ferais-je sans vous ? Merci pour nos 10 000 & 1 souvenirs, aventures et entraides. Cet internat aura été riche (et parfois fou !) à vos côtés.

A MES COPAINS D'INTERNAT,

Manu & Morgane (les plus beaux), Marie-Céline (ma première belle rencontre toulousaine), Margaux (et tous nos fous rires rangueillois), Eliza, Eve-Marie, Serri, Julien, Clémence R, Guigui, Pierre M, Laura, Mathilde, Anne-Lise, Ludo, Hélène, Nolwenn, Camille G, Maïder, Laura M, Anne, Claire... et j'en passe !

A TOUTES LES RENCONTRES QUE L'INTERNAT M'A PERMIS,

A mes cointernes de Toulouse et Bordeaux, collègues et responsables avec qui j'ai eu la chance de travailler... Un immense merci à Fred, à Isa et Véro, à Brigitte Bellon, à l'équipe de filles de Saint-André, à Anne-Laure D, à Nath & Cath (ou Tic et Tac), à Marine B, à Caro R. Une pensée affective pour Axelle, qui m'a beaucoup appris et qui m'apprends encore. A mes cointernes/colocs/amis de l'HAS ;) Et tous ceux qui ont compté mais que je n'ai cité...

A ANNY,

Une sincère pensée pour toi, ma marraine de cœur. Je t'exprime toute ma gratitude pour m'avoir choisie, épaulée et surtout cernée. Chanceux sont ceux qui croisent ta route.

A TOUTES CES AMITIES LAISSEES DE COTE...

Vous m'avez tous apporté, fait grandir et évoluer. Vous laisserez en moi un souvenir impérissable et je ressens une fierté immense de vous avoir rencontré.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
Table des matières	11
Tables des tableaux	15
Tables des figures	16
Tables des annexes.....	17
Tables des abréviations	18
Introduction.....	20
Partie I : Les troubles schizophréniques.....	20
1) La pathologie schizophrénique.....	20
A. Epidémiologie.....	21
1. Population concernée	21
2. Morbi-mortalité(6)	21
B. Sémiologie	21
C. Physiopathologie	23
1. Hypothèse biochimique.....	23
2. Hypothèse neurodéveloppementale et génétique	23
3. Hypothèse socio-environnementale et psychologique.....	24
2) Prise en charge de la schizophrénie	24
A. Traitements non médicamenteux	25
B. Traitements médicamenteux	25
1. Les antipsychotiques : mécanisme d'action	25
2. Les antipsychotiques de première génération = AP1G (flupentixol, halopéridol, pipotiazine, zuclopendixol)	26
3. Les antipsychotiques de deuxième génération = AP2G (aripiprazole, clozapine, olanzapine, palipéridone, rispéridone)	26
4. Les formes retard d'antipsychotiques.....	28
5. Stratégie thérapeutique	29

6. Observance.....	31
Partie II : Les études médico-économiques dans les troubles schizophréniques.....	33
1) Les études médico-économiques.....	33
A. Une nécessité.....	33
B. Les différents types d'études médico-économiques.....	33
C. La modélisation.....	34
D. La place des études médico-économiques.....	35
1. En France.....	35
2. En Europe.....	36
2) Données économiques disponibles dans la schizophrénie en France.....	37
A. Contexte.....	37
B. Analyse de l'article « Cost Effectiveness of Paliperidone Long-Acting Injectable Versus Other Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia in France, Druais S, Doutriaux A, Cognet M, Godet A, Lançon C, Levy P, Samalin L, Guillon P, Pharmacoeconomics. 2016 Apr ; 34(4):363-91. (40).....	39
1. Objectif et résumé.....	39
2. Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique.....	40
A. Analyse des choix structurants.....	41
1. Type d'analyse et critères de résultat.....	41
2. La perspective.....	41
3. L'horizon temporel et l'actualisation.....	41
4. La population d'analyse.....	42
5. Les stratégies comparées.....	42
B. Analyse de la modélisation.....	45
1. La population simulée.....	45
2. La structure du modèle.....	45
i. Type de modèle.....	45
ii. Description des états de santé.....	46

iii.	Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé	47
iv.	La durée des cycles	48
v.	Les évènements indésirables.....	49
3.	Mesure et valorisation des états de santé	52
4.	Mesure et valorisation des coûts	53
5.	Présentation des résultats et analyses de sensibilité.....	54
i.	Résultats de l'étude médico-économique.....	54
ii.	Prise en compte de l'incertitude et analyses de sensibilité	55
1.	Analyse de sensibilité déterministe.....	56
2.	Analyses en scénarios.....	56
3.	Analyse de sensibilité probabiliste	57
6.	Discussion	58
i.	Points forts	58
ii.	Limites	59
C.	Autres publications françaises sur les coûts de la schizophrénie	61
Partie III	: Notre étude en vie réelle	63
1)	Origine	63
2)	Matériels et méthodes	63
A.	Population retenue.....	63
B.	Traitements étudiés	64
C.	Objectifs.....	64
D.	Données collectées.....	65
E.	Coûts valorisés.....	68
F.	Analyses.....	68
3)	Résultats	69
A.	Etat des lieux des pratiques – cohorte générale	69
B.	Population de l'étude « schizophrènes et apparentés ».....	72
1.	Démographie de la population d'étude	72

2. Facteurs de risques.....	76
3. Traitements	78
A. Tolérance du traitement	80
B. Efficacité.....	83
4. Coûts.....	85
A. Coûts des traitements	85
B. Coûts des réhospitalisations.....	87
C. Coûts totaux	87
D. Analyse par bootstrap	89
5. Discussion	89
A. La population de l'étude.....	89
B. L'effet des traitements	95
C. Les coûts.....	98
D. Limites	101
1. Sur les données cliniques	101
2. Sur les évènements indésirables	103
3. Sur les coûts.....	103
E. Conclusions de l'étude	104
Conclusion	106
Annexes	108
Serment de Galien.....	116
Bibliographie.....	117

Tables des tableaux

Tableau 1. Symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie.....	22
Tableau 2. NAP et APAP commercialisés en France.....	28
Tableau 3. Avantages et inconvénients des formes orales et intramusculaires d'antipsychotiques. ..	38
Tableau 4. Choix structurants du modèle.	44
Tableau 5. Modélisation.....	50
Tableau 6. Caractéristiques principales des études PSY-003, CGS et Hough <i>et al.</i>	52
Tableau 7. Résultats de l'analyse de référence. Source : Druais <i>et al.</i> (2016).	54
Tableau 8. Catégories de diagnostics retenus dans l'analyse.	66
Tableau 9. Effectifs de patients par molécule et par établissement (N = 390).	69
Tableau 10. Caractéristiques générales de la population « schizophrènes et apparentés ».....	72
Tableau 11. Caractéristiques sociodémographiques de la population de l'étude (n = 289) en fonction de la ville de prise en charge.	74
Tableau 12. Caractéristiques générales de la population « schizophrènes et apparentés ».....	75
Tableau 13. Addictions associées en fonction de la molécule prescrite.....	77
Tableau 14. Addictions associées en fonction de la ville de prise en charge.....	77
Tableau 15. Risque suicidaire en fonction de la ville de prise en charge.....	78
Tableau 16. Risque suicidaire en fonction de la molécule prescrite.	78

Tables des figures

Figure 1. Stratégie thérapeutique dans les troubles schizophréniques en France.	31
Figure 2. Frontière d'efficacité en termes de QALYs gagnés. Source : Druais <i>et al.</i> (2016).	40
Figure 3. Modèle de Markov. Source : Druais <i>et al.</i> (2016).	46
Figure 4. Frontière d'efficacité en termes de coûts par QALY gagnés. Source : Druais <i>et al.</i> (2016)...	55
Figure 5. Frontière d'efficacité en termes de coûts par rechutes évitées. Source : Druais <i>et al.</i> (2016).	55
Figure 6. Plan coût-efficacité en termes de coûts par QALY gagné. Source : Druais <i>et al.</i> (2016).	57
Figure 7. Courbe d'acceptabilité en termes de coûts par QALY gagnés. Source : Druais <i>et al.</i> (2016). 58	
Figure 8. Flow chart de l'étude.	67
Figure 9. Répartition des diagnostics schizophréniques (F20) dans la cohorte générale.	70
Figure 10. Répartition des diagnostics dans la cohorte générale.	71

Tables des annexes

Annexe 1 Lexique.	108
Annexe 2. Check-list méthodologique « Méthode d'évaluation de d'efficience ».....	109
Annexe 3. Fiche technique : l'évaluation médico-économique.....	111
Annexe 4. Descriptions spécifiques des patients mineurs et des patients de 65 ans et plus.....	112
Annexe 5. Méthodologie statistique : description du test du Chi-2 et de la comparaison multiple. .	113
Annexe 6. Evènements indésirables rencontrés dans la cohorte générale (N = 390).	114
Annexe 7. Principes méthodologiques du bootstrap.....	115

Tables des abréviations

AAH = Allocation Adulte Handicapé

ACE = Analyse Coût-Efficacité

ACU = Analyse Coût-Utilité

ALD = Affection de Longue Durée

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

AP1G = AntiPsychotique de 1^{ère} Génération

AP2G = AntiPsychotique de 2^{ème} Génération

APAP = Antipsychotique à Action Prolongée (AP2G)

ASMR = Amélioration de Service Médical Rendu

CAQES = Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins

CATTP = Centre d'Activité Thérapeutique à Temps Partiel

CEESP = Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS = Comité Economique des Produits de Santé

CGS = *Cohort for the General study of Schizophrenia*

CHCP = Centre Hospitalier Charles Perrens

CHGM = Centre Hospitalier Gérard Marchant

CHGR = Centre Hospitalier Guillaume Régnier

CIM-10 = Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, 10^{ème} révision

CRP = *C-reactive protein* (ou protéine C-réactive)

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CTV = Comité Technique des Vaccinations

DCI = Dénomination Commune Internationale

DIM = Département d'Information Médicale

DPI = Dossier Patient Informatisé

DSM-5 = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 5* (ou Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA)

ECT = ElectroConvulsivoThérapie

EGB = Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EI = Evènement Indésirable

EPSM = Etablissement Public de Santé Mentale

ET = Ecart-Type

HAS = Haute Autorité de Santé

HC = Hospitalisation Complète

HT = Hors Taxe

InVS = Institut de Veille Sanitaire

ITEP = Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique

LAI = *Long-Acting Injection* (ou injection à libération prolongée)

LP = Libération Prolongée

LSD = diéthylamide de l'acide lysergique

MDMA = 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (= ecstasy)

NAP = Neuroleptique à Action Prolongée (AP1G)

NFS = Numération Formule Sanguine

NMDA = acide N-Méthyl-D-Aspartique

PANSS = *Positive And Negative Syndrome Scale* (ou échelle des symptômes positifs et négatifs)

RDCR = Ratio Différentiel Coût-Résultat

SDF = Sans Domicile Fixe

SEESP = Service d'Evaluation Economique et de Santé Publique

SEP = Syndrome Extrapyramidal

SNIIRAM = Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie

TSH = *Thyroid Stimulating Hormone* (ou thyroestimuline)

UHSA = Unité Hospitalière Spécialement Aménagée

Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique(1) présentant une grande diversité de symptômes et d'origines pathogéniques. Cette maladie concerne entre 400 000 et 600 000 patients en France, selon les sources(2). Le diagnostic précoce de la maladie permet le plus souvent l'obtention d'une réponse thérapeutique satisfaisante. Le recours à un suivi psychiatrique et la bonne observance des traitements médicamenteux sont les deux éléments clés pour une bonne maîtrise de la maladie.

Les AntiPsychotiques à Action Prolongée (APAP) ont été développés afin de permettre une meilleure adhésion du patient au traitement, d'améliorer son observance et ainsi de limiter le risque de rechutes, ces dernières ayant été montrées comme délétères sur le pronostic fonctionnel des patients à long terme. Ces traitements, comparativement aux formes orales, sont coûteux pour les hôpitaux et l'Assurance Maladie. Les avantages de cette galénique avancés par les laboratoires pharmaceutiques sont-ils réellement vérifiés en pratique ? Une analyse de la littérature nous a montré que peu de publications françaises évaluent le coût au regard de l'efficacité de ces thérapies.

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité, la tolérance et le coût des antipsychotiques à libération prolongée en France dans le traitement des troubles schizophréniques, à partir de données en vie réelle, donc d'estimer leur rapport coût-efficacité.

Nous expliquerons dans une première partie ce qu'est la pathologie schizophrénique : son origine, ses symptômes et sa prise en charge. Dans une deuxième partie, nous analyserons un modèle médico-économique comparant l'efficacité du Xeplion® par rapport aux autres APAP dans le traitement de la schizophrénie en France (Druais *et al.*, 2016). Dans une troisième partie, et en écho à l'article précédent, nous présenterons les résultats de notre étude en vie réelle, réalisée dans quatre hôpitaux publics psychiatriques français. Cette recherche a pour but de confirmer ou d'infirmer les conclusions de la publication.

Partie I : Les troubles schizophréniques

1) La pathologie schizophrénique

La schizophrénie est une maladie psychiatrique caractérisée par un ensemble de symptômes très hétérogènes. Les symptômes positifs les plus visibles et impressionnants, signant souvent l'entrée dans la maladie, sont les symptômes psychotiques (délires et hallucinations). Des effets plus

silencieux, et probablement plus invalidants, existent, comme le retrait social et les difficultés cognitives.

A. Epidémiologie

1. Population concernée

Les premières descriptions ont été retrouvées dans des textes anciens, datant de 2500 ans avant notre ère. Cette pathologie concerne 1% de la population mondiale(3) et entre 400 000 et 600 000 personnes en France(4). Chaque année, 2 nouveaux cas apparaissent pour 10 000 personnes, ce qui représente près de 3 millions de sujets atteints dans le monde.

La schizophrénie est l'une des maladies les plus invalidantes chez le sujet jeune. Elle se déclare en majorité entre 15 et 25 ans. Les formes pédopsychiatriques, c'est-à-dire avant la puberté, sont plus rares et de diagnostic incertain. Le sex ratio homme/femme est de 1. Cependant, les hommes déclarent la maladie plus tôt (entre 15 et 25 ans) que les femmes (entre 25 et 35 ans). Les formes précoces (avant la puberté) et tardives sont rares.

L'OMS a ainsi catégorisé cette maladie dans le groupe des « dix maladies les plus invalidantes »(5).

2. Morbi-mortalité(6)

L'espérance de vie des patients est en moyenne de 10 ans inférieure à celle de la population générale. Ceci du fait du passage à l'acte suicidaire (dans environ 10% des cas) mais aussi des complications cardiovasculaires. Ces dernières peuvent être liées à un mode de vie (régime alimentaire déséquilibré, tabagisme, usage de drogues, manque d'activité physique), mais aussi aux effets indésirables de certains médicaments antipsychotiques (qui augmentent le risque d'obésité et de diabète). Près de la moitié des patients souffrant de schizophrénie vont faire une tentative de suicide.

Cette maladie est « ubiquitaire » : elle est présente dans toutes les régions du monde et dans toutes les cultures. Étonnamment, les profils psychopathologiques et symptomatiques des patients présentent de fortes similitudes, ce qui laisse présager une indépendance vis-à-vis des facteurs culturels.

B. Sémiologie

La schizophrénie, au sens de la DSM-V (code F20)(7), est une psychose, devant perdurer pendant au moins 6 mois, et comprenant pendant au moins un mois l'un des symptômes suivants :

- Idées délirantes
- Hallucinations
- Discours désorganisé (coq-à-l'âne, incohérence, bizarreries)
- Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique¹
- Symptômes négatifs (réduction de l'expression émotionnelle, aboulie¹).

De plus, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement sont nettement altérés par rapport à l'état du patient avant le début des troubles (détérioration du fonctionnement antérieur). Il peut s'agir de difficultés dans le cadre du travail, de la relation à l'autre ou du soin personnel.

Face à un syndrome dissociatif, des causes organiques (tumeurs cérébrales, neurosyphilis, SIDA, encéphalites herpétiques, lupus...) ou toxiques (consommations de substances psychoactives, intoxication au monoxyde de carbone) doivent être éliminées. Le critère E du DSM-V impose un bilan minimal permettant le diagnostic différentiel : électroencéphalogramme, imagerie cérébrale, bilan sanguin (NFS, CRP, ionogramme, calcémie, glycémie, TSH, fonctions rénale et hépatique) et recherche de toxiques dans le sang et les urines.

La maladie schizophrénique, suspectée à partir de l'âge de 15 ans, est souvent considérée à cinq dimensions : les symptômes positifs et négatifs, mais aussi les symptômes cognitifs (cf. Tableau 1 page 20), affectifs et d'agressivité(8).

Tableau 1. Symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie.

Symptômes positifs	Symptômes négatifs	Symptômes cognitifs
➤ Délire	➤ Apathie	➤ Altération de l'attention
➤ Hallucinations	➤ Anhédonie	➤ Altération des capacités d'apprentissage
➤ Discours désorganisé, mégalomane	➤ Emoussement affectif	➤ Altération de la vigilance
➤ Catatonie	➤ Alogie	➤ Difficulté dans le traitement de l'information et des fonctions exécutives
➤ Agitation, tension	➤ Aboulie	
➤ Réticence, méfiance, hostilité	➤ Apragmatisme	
	➤ Retrait social et affectif	
	➤ Anxiété	
	➤ Ralentissement psychomoteur	

¹ Voir Lexique. Les termes médicaux relatifs à la psychiatrie sont définis dans le lexique en Annexe 1 page 108.

Les formes cliniques les plus fréquentes sont la schizophrénie paranoïde (délire prédominant) et la schizophrénie hétérotypique (syndrome dissociatif prédominant, peu ou pas de délire ; début souvent plus précoce).

C. Physiopathologie

De nombreuses hypothèses étiopathogéniques ont été élaborées, semblant complémentaires et non parfaitement élucidées : neurobiochimique, génétique, neurodéveloppementale, socio-environnementale et psychologique.

1. Hypothèse biochimique

Les hypothèses biochimiques de la schizophrénie démontrent une forte implication d'un neurotransmetteur : la dopamine. Un excès de dopamine ou un hyperfonctionnement de certaines voies neuronales dopaminergiques ont été incriminés. L'hyperactivité du réseau dopaminergique mésolimbique serait impliquée dans les symptômes positifs de la schizophrénie, tels que les délires, les hallucinations ou l'agressivité. Un déficit de l'activité de la dopamine au niveau de la voie mésocorticale serait plutôt à l'origine de symptômes cognitifs, négatifs et affectifs de la schizophrénie. D'autres hypothèses ont été élaborées quant à l'implication du système glutamatergique avec un hypofonctionnement de ses récepteurs NMDA, des systèmes gabaergique et sérotoninergique.

2. Hypothèse neurodéveloppementale et génétique

La schizophrénie apparaît comme une maladie polyfactorielle et polygénique. Ainsi, le caractère de vulnérabilité prend son sens : un individu va développer la maladie dans un contexte social et environnemental particulier.

Un versant épigénétique est aussi évoqué. Ceci signifie qu'un individu présentant de multiples facteurs de risque génétiques, associés à des facteurs environnementaux délétères, va développer des facteurs épigénétiques.

Un développement anormal des connexions cérébrales va se faire, dû à plusieurs gènes et à des facteurs de stress environnementaux. Par exemple, le cannabis est un facteur de stress environnemental néfaste pour les individus vulnérables à la schizophrénie. La dysconnectivité neuronale, en particulier au niveau des synapses glutamatergiques comprenant des récepteurs NMDA, peut être aussi induite par le stress, la privation de sommeil, les drogues, toxines,

événements traumatiques, maltraitances infantiles... Ceci est dû au fait que les gènes régulant la formation ou la destruction des synapses vont être modulés par l'environnement.

Une preuve de l'implication conjointe gène – environnement est que seulement la moitié des frères ou sœurs de jumeaux homozygotes schizophrènes va développer la maladie.

L'hypothèse neurodéveloppementale repose sur plusieurs arguments : d'imagerie médicale (IRM, scanner), histologique et biochimiques(9).

De nombreuses anomalies ont été répertoriées (diminution du volume cérébral, diminution du volume total de substance grise, atteinte de l'hippocampe gauche, élargissement des ventricules cérébraux...). Ces modifications structurelles sont présentes dès le plus jeune âge et sont associées à des facteurs de risque neurodéveloppementaux : complications obstétricales réduisant l'oxygénation du cerveau du fœtus (anoxie, hypoxie), infections virales au cours de la grossesse, malnutrition maternelle, travail prolongé, faible poids de naissance...

Des anomalies cytologiques ont été découvertes par la coupe de cerveau de patients schizophrènes en *post-mortem*, comme la forte densité de petits neurones au niveau des cortex préfrontaux(9).

3. Hypothèse socio-environnementale et psychologique

La vie en milieu urbain, dans l'hémisphère nord et chez les sujets étant nés dans les mois d'hiver semblent plus propice au développement d'une schizophrénie(9). En outre, une homogénéité dans les symptômes dans le monde (toutes cultures, toutes régions confondues) démontre une causalité socio-environnementale et épigénétique universelle.

2) Prise en charge de la schizophrénie

Elle doit être pluridisciplinaire et précoce afin d'améliorer le pronostic fonctionnel du patient sur le long terme(10). Un adolescent présentant une dépression ou un repli sur soi doit être orienté en consultation spécialisée.

La prise en charge de la schizophrénie doit être faite au long cours, tout au long de la vie du patient. Elle doit être complète : les traitements médicamenteux doivent être accompagnés d'une prise en charge non médicamenteuse.

A. Traitements non médicamenteux

Une prise en charge psychothérapeutique et psychosociale est obligatoire. Son but est d'améliorer la qualité de vie, diminuer le repli social et prévenir le risque de rechutes. Ces interventions, complémentaires aux traitements médicamenteux, ont deux objectifs : le traitement des symptômes psychotiques persistants (telles que les hallucinations acoustico-verbales), ainsi que la réadaptation (sociale et cognitive).

Parmi ces techniques, nous retrouvons les Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC). Idéalement effectuées en groupe, elles sont composées d'exercices mentaux et d'introspection. Une nouvelle technique est la remédiation cognitive(11). Elle consiste en des exercices, informatisés ou sur papier, permettant de diminuer les troubles cognitifs.

De plus, la réhabilitation sociale et professionnelle est primordiale et doit être précoce dans le projet de soins. Les thérapies de groupe et les programmes de réinsertion sont hautement bénéfiques, permettant au patient de construire un projet professionnel et de revaloriser l'image de soi.

Enfin, le soutien familial est déterminant. Il permet de maintenir une interaction sociale, de repérer les signes de rechutes et l'orientation vers le corps médical, mais aussi de permettre une meilleure observance. Ainsi, des entretiens familiaux sont proposés à chaque patient, notamment en cas de rechute.

Enfin, si le patient présente une (ou plusieurs) addiction(s), une consultation addictologique doit lui être proposée.

B. Traitements médicamenteux

Le traitement de fond de la schizophrénie est basé, depuis les années 1950, sur l'utilisation des antipsychotiques (AP). Le premier AP a été découvert à l'hôpital Sainte-Anne à Paris grâce à deux médecins français : Dr Delay et Dr Denicker.

1. Les antipsychotiques : mécanisme d'action

Les antipsychotiques sont utilisés dans diverses indications : tous ont l'AMM dans la schizophrénie, certains d'entre eux sont indiqués dans le trouble bipolaire, la dépression (traitement « booster »), et dans diverses autres indications, hors AMM, comme le trouble anxieux généralisé. Ils ont des propriétés pharmacologiques propres, leur permettant d'influer sur des systèmes de neurotransmetteurs particuliers. Connaître ces propriétés permet de comprendre leurs utilisations et leurs effets indésirables.

2. Les antipsychotiques de première génération = AP1G (flupentixol, halopéridol, pipotiazine, zuclopenthixol)

Ils sont aussi appelés antipsychotiques typiques, conventionnels ou classiques. Ils ont été découverts fortuitement grâce à la chlorpromazine, un antihistaminique, qui provoquait une « neurolepsie », associant apaisement émotionnel, indifférence affective et ralentissement psychomoteur.

Leur mécanisme d'action repose sur un antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2, en particulier au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique. Cette dernière, hyperactive dans la schizophrénie, est impliquée dans les symptômes positifs. Ainsi, les antipsychotiques conventionnels diminuent l'hyperactivité de cette voie et donc les symptômes positifs.

Cependant, ils ne sont pas sélectifs de cette voie mésolimbique. Ils vont également bloquer des récepteurs D2 au niveau des voies nigro-striée, mésocorticale et tubéro-infundibulaire, ce qui peut être à l'origine des effets secondaires.

Le blocage des récepteurs D2 de la voie nigro-striée va entraîner des symptômes extra-pyramidaux (SEP) associant rigidité, dyskinésies (précoces et tardives) et tremblements, comme dans la maladie de Parkinson(7). A plus long terme, une dyskinésie tardive peut apparaître, associant protrusion de la langue, mouvements anormaux du visage et des membres(12).

Le blocage des récepteurs D2 de la voie tubéro-infundibulaire entraîne une hyperprolactinémie(13),(14), à l'origine d'une galactorrhée, une aménorrhée ou dysménorrhée chez la femme, une gynécomastie, ainsi que des troubles de la fertilité et des troubles sexuels (baisse de la libido, infertilité, dysfonction érectile chez l'homme)

Le blocage des récepteurs D2 de la voie mésocorticale entraîne les symptômes cognitifs, les symptômes négatifs et affectifs(8).

3. Les antipsychotiques de deuxième génération = AP2G (aripiprazole, clozapine, olanzapine, palipéridone, rispéridone)

Pour diminuer les effets indésirables des antipsychotiques classiques, les antipsychotiques de 2^{ème} génération ont été développés dans les années 1970. D'un point de vue pharmacologique, ils se distinguent par une propriété additionnelle : l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques. Physiologiquement, la sérotonine exerce un tonus inhibiteur sur la transmission dopaminergique. Ainsi, en bloquant ces récepteurs, les AP2G favorisent la libération de dopamine, en particulier au niveau du cortex frontal.

L'idée a été de moduler la libération de dopamine selon les zones du cerveau : l'augmenter au niveau de la voie mésocorticale (effet thérapeutique) et l'inhiber dans d'autres (diminution des dyskinésies).

En outre, l'agonisme partiel des récepteurs D2 et 5-HT1A leur permettrait d'avoir un profil de tolérance différent des antipsychotiques conventionnels : moins de symptômes extrapyramidaux et moins d'hyperprolactinémie. En effet, les récepteurs 5-HT1A post-synaptiques des neurones du cortex préfrontal stimulent physiologiquement la libération de dopamine dans le striatum. Ainsi, nous comprenons qu'une augmentation du taux de dopamine dans le striatum, accentuée par les antipsychotiques de 2^{ème} génération, provoque une atténuation des effets extrapyramidaux(8). Cependant, ces effets indésirables peuvent survenir à moindre fréquence.

Physiologiquement, lorsque la sérotonine se fixe sur ses récepteurs 5-HT2A des neurones pyramidaux corticaux, elle va augmenter la libération du glutamate (neuromédiateur excitateur) en aval. Ce dernier va augmenter la libération de GABA (neuromédiateur inhibiteur) au niveau du tronc cérébral, qui va ensuite inhiber la libération de dopamine au niveau du striatum. L'antagonisme 5-HT2A par les antipsychotiques atypiques va alors *stimuler* la libération de dopamine dans le striatum.

Un autre avantage des AP2G avancé est celui d'une meilleure action sur les symptômes négatifs et sur la dépression. De plus, le bilan cognitif semble meilleur (moins d'effets indésirables cognitifs sur le long terme voire amélioration de certaines fonctions cognitives)(9). Cependant, une méta-analyse incluant 21 533 patients n'a pas montré de différence significative concernant l'efficacité sur les symptômes négatifs(15).

Les antipsychotiques atypiques sont à l'origine de troubles métaboliques(16), associant :

- Une augmentation de l'appétit et une prise de poids
- Des dyslipidémies (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie)
- Une intolérance au glucose, puis un diabète secondaire.

Ce syndrome métabolique semble plus fréquent avec l'olanzapine et la clozapine qu'avec les autres molécules de 2^{ème} génération(17), (18).

D'autres effets indésirables peuvent apparaître, aussi bien chez les AP de 1^{ère} que de 2^{ème} génération.

De manière exceptionnelle, un syndrome malin des neuroleptiques peut survenir. Il s'agit d'une complication grave, potentiellement fatale, associant une fièvre, un coma et une rigidité musculaire(19). La physiopathologie, incomplètement élucidée, pourrait être due au blocage central des récepteurs D2(20).

Le blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 peut être à l'origine d'effets atropiniques tels que la constipation, la sécheresse buccale, la rétention urinaire, la somnolence et la vision trouble. Ainsi, des médicaments anticholinergiques peuvent être prescrits de manière concomitante aux antipsychotiques.

Le blocage des récepteurs histaminiques H1 va entraîner une somnolence et une prise de poids et celui des récepteurs adrénergiques α_1 est à l'origine d'une hypotension orthostatique et d'effets sur le rythme cardiaque. Un allongement de l'intervalle QT et des troubles du rythme ventriculaire peuvent apparaître.

L'effet sur les récepteurs histaminiques va participer à l'effet sédatif et orexigène des antipsychotiques, et va entraîner une baisse de la vigilance.

Enfin, chez l'enfant, des troubles métaboliques et pubertaires peuvent apparaître.

4. Les formes retard d'antipsychotiques

Après avoir industrialisé dans les années 1960 les AP1G à libération prolongée (LP), appelés aussi Neuroleptiques à Action Prolongée (NAP), l'industrie pharmaceutique a développé les AP2G forme retard : les Antipsychotiques à Action Prolongée (APAP), permettant une administration bimensuelle à mensuelle. Ce sont actuellement les traitements de la schizophrénie les plus chers sur le marché. Ils présentent la même efficacité que les AP2G par voie orale, mais leur profil de tolérance est légèrement différent. Ces molécules étant administrées par voie intramusculaire (muscle deltoïde ou glutéal), des réactions au point d'injection existent : douleur, œdème, induration ou prurit. Davantage de syndromes extra-pyramidaux ont été rapportés selon les travaux(15), qui peuvent induire une consommation plus forte de médicaments anticholinergiques(21). Les autres effets indésirables (prise de poids, insomnies, prolongation du QT, etc) ont la même incidence.

Tableau 2. NAP et APAP commercialisés en France.

NAP = Neuroleptiques à Action Prolongée (AP1G forme retard)	APAP = AntiPsychotiques à Action Prolongée (AP2G forme retard)
Flupentixol décanoate FLUANXOL LP®, arrêt de commercialisation le 09/02/2017	Aripiprazole à libération prolongée ABILIFY MAINTENA®, commercialisé le 05/01/2015* (ASMR** V)
Fluphénazine décanoate MODECATE®, commercialisé le 19/01/1971	Olanzapine pamoate ZYPADHERA®, commercialisé le 26/01/2010 (ASMR V)
Halopéridol décanoate HALDOL DECANOAS®, commercialisé le 19/10/1984	Palipéridone palmitate XEPLION®, commercialisé le 14/01/2013 (ASMR V)

Zuclopenthixol décanoate CLOPIXOL AP®, commercialisé le 19/05/1992	Risperidone micropshère commercialisé le 28/06/2004 (ASMR IV)	RISPERDAL	CONSTA®,
--	---	-----------	----------

* Source : Base de Données publiques des Médicaments.

** ASMR = Amélioration de Service Médical Rendu, coté de I (majeure) à V (inexistante, signifiant « absence de progrès thérapeutique »), appréciée par la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé.

Le ZYPADHERA® possède un EI propre, concernant 0,07% des injections(22) : le syndrome post-injection. Il s'agit d'un ensemble de symptômes survenant quelques minutes à 3 heures après l'injection, signant un surdosage en olanzapine. Il associe sédation, vertiges, dysarthries, symptômes extrapyramidaux, hypertension et troubles de la vigilance. La récupération est complète en 24 à 72 heures. Ce phénomène serait conjointement lié à deux facteurs : la galénique du Zypadhera® (suspension microcristalline) et la perforation d'un capillaire sanguin. La libération massive du pamoate d'olanzapine dans la circulation sanguine ferait que le sel se dissoudrait plus rapidement, d'où le surdosage.

5. Stratégie thérapeutique

Dès le premier épisode psychotique, un traitement par antipsychotique oral peut être instauré. Depuis la conférence française de consensus de 2003(23), les AP2G *per os* sont favorisés car ils présentent une meilleure tolérance sur le plan moteur et agissent de manière plus efficace sur les troubles cognitifs et les symptômes négatifs. Un relais avec la même molécule retard, par voie intramusculaire (NAP ou APAP) est possible, si l'indication de schizophrénie est confirmée. Cette dernière est une forme à libération prolongée (action de 2 à 4 semaines) qui doit être particulièrement prescrite chez les patients peu observants(24) ou favorables à ce type de galénique(25). En effet, le taux d'observance est particulièrement faible dans cette population et les arrêts de traitement sont la première cause de rechute. Les traitements retard pourraient être une solution à ce problème. Cependant, les articles publiés à ce sujet sont contradictoires(26). Certains auteurs considèrent que le risque de rupture thérapeutique est identique entre les formes orales et parentérales, en particulier lors des premiers mois de traitement(15), (21). Néanmoins, les patients présentant des rechutes fréquentes, d'importants troubles cognitifs, un faible niveau de conscience des troubles, une dangerosité connue ou un isolement socio familial (précarité, milieu carcéral) sont particulièrement éligibles à un traitement par NAP ou APAP(27). Un nouvel APAP ayant une action sur 12 semaines a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 26 mai 2016 : il s'agit du palmitate de palipéridone TREVICTA® commercialisé par Janssen-Cilag(28).

La clozapine est le traitement de troisième ligne en raison de sa forte toxicité hématologique, impliquant des contrôles de la NFS réguliers. Cependant, malgré sa toxicité, cette molécule reste considérée comme une des plus efficaces. C'est la raison pour laquelle elle est réservée aux patients résistants ou intolérants aux autres agents antipsychotiques, c'est-à-dire en échec de deux antipsychotiques différents(29).

Au décours d'un épisode psychotique unique, le traitement par antipsychotique doit être maintenu au moins 2 ans avant d'entamer un arrêt progressif(30). En cas d'épisodes ultérieurs, le traitement sera reconduit au moins 5 ans et, le plus souvent, au-delà.

Le clinicien doit effectuer son choix de molécule en fonction du profil de tolérance et d'efficacité, la préférence du patient, son histoire personnelle (antécédents familiaux de dyslipidémies ou de diabète, obésité...).

Les recommandations prouvent une monothérapie par antipsychotique(30), (31). Cependant, la prescription combinée de médicaments antipsychotiques se rencontre en pratique, en part très variable selon les pays(32). Un avantage avancé est celui de diminuer les effets secondaires en prescrivant des doses plus faibles. Néanmoins, le risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses est augmenté et, de part ce régime médicamenteux plus lourd, l'observance peut être affectée.

Notons que l'électroconvulsivothérapie (ECT) peut être utilisée en première intention dans les schizophrénies avec contre-indication aux neuroleptiques ou en situation d'urgence (catatonie, risque suicidaire très important), et en seconde intention dans les schizophrénies résistantes. Elle peut parfois être utilisée en association aux AP1G ou AP2G si persistance des symptômes psychotiques sévères, catatonie ou comorbidité dépressive résistante au traitement.

L'ECT consiste en l'induction d'une crise d'épilepsie par un choc électrique. Ce soin, effectué sous anesthésie générale et contrôle médical strict, a pour but d'induire une crise convulsive généralisée courte (inférieure à 1 minute) et résolutive. Le consentement du patient est obligatoire.

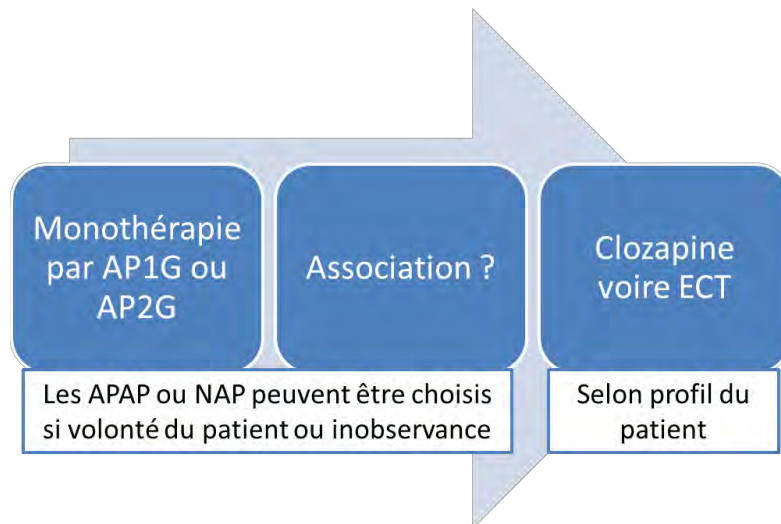


Figure 1. Stratégie thérapeutique dans les troubles schizophréniques en France.

6. Observance

L'alliance thérapeutique soignant-soigné est à rechercher dès le début de la prise en charge afin d'amener à une meilleure compliance aux soins. En effet, les ruptures thérapeutiques et les inobservances médicamenteuses sont fréquentes chez les patients schizophrènes. On estime que 40 à 74% des patients sous antipsychotiques par voie orale sont inobservants(24), (17). Ceci peut, en partie, être expliqué par la prise de toxiques, une anosognosie (absence de conscience de la maladie), voire un déni, fréquents chez ces jeunes patients. Le syndrome déficitaire peut également être impliqué chez certains sujets. En outre, des causes médicamenteuses peuvent être responsables, comme une efficacité jugée mineure, les effets indésirables, la complexité du régime médicamenteux ou encore des idées délirantes autour de la prise de traitement. Enfin, le manque de support social ou une relation altérée avec les équipes soignantes peuvent entraîner une non observance.

Ainsi, les injections retard d'antipsychotiques évitent les oublis de dose de traitement. La publication de Caroli *et al.*(33), explorant les préférences de 206 patients, montre que 67% de ceux-ci se sentent mieux depuis la mise en place de traitement injectable. Les avantages avancés par ces patients sont : une diminution de l'anxiété (67%), une amélioration de l'humeur ou une diminution de l'état dépressif (30%), une sensation de force et de tonicité (24%), une diminution des hallucinations (15%) et une augmentation de la sociabilité (11%).

Ces injections permettent aux psychiatres de mieux différencier une mauvaise observance d'une non efficacité (ou une résistance au traitement), mais aussi de diminuer le risque d'overdose accidentelle

ou volontaire et de mieux monitorer le suivi du patient avec un contact régulier imposé par le rythme des injections(34). Enfin, les injections permettent un contact régulier avec les soignants, ce qui peut renforcer le soutien psychologique.

Par ailleurs, les évènements indésirables doivent être recherchés par les soignants chez tout patient traité par antipsychotiques. En effet, la détection précoce de ces effets permettra :

- d'une part, la mise en place d'un traitement adapté et efficace, permettant d'améliorer la qualité de vie des patients,
- d'autre part, la bonne tolérance et le confort du patient sont des facteurs de bonne observance du traitement.

Partie II : Les études médico-économiques dans les troubles schizophréniques

1) Les études médico-économiques

A. Une nécessité

Cette discipline, relativement récente en France, permet le dialogue public entre professionnels de santé, économistes et politiques, afin de choisir les stratégies thérapeutiques (préventives et thérapeutiques) les plus efficaces. En d'autres termes, il s'agit de choisir l'option qui présente la meilleure efficacité au coût optimal et acceptable pour la société, donc *optimiser* l'allocation des ressources disponibles².

Le budget alloué à la santé par l'Etat est global. Il est évalué chaque année au niveau macroéconomique par les parlementaires *via* l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM). Dans un environnement sous contraintes économiques fortes, il est nécessaire de choisir entre différentes stratégies thérapeutiques.

Le calcul médico-économique s'articule entre les choix individuels et collectifs : il permet de faire le meilleur choix en terme de bénéfice individuel au regard de la rareté des ressources collectives. Le *coût d'opportunité* de la décision prise ne sera pas égal à son coût budgétaire seul, mais la renonciation aux résultats d'efficacité obtenus dans le cas du choix d'une option alternative est prise en compte. Il s'agit donc d'une analyse *comparative* entre les différentes options qui s'offrent à nous, sur la base des coûts et des bénéfices (conséquences)(35).

B. Les différents types d'études médico-économiques

Une des méthodes d'analyse les plus couramment utilisées est l'analyse coût-efficacité (ACE)(36). Elle permet de comparer les coûts - qui sont les moyens médicamenteux, techniques, physiques, de personnel, et de coût de fonctionnement d'un établissement – et les bénéfices. Ces derniers constituent une mesure des effets d'une stratégie thérapeutique. L'unité de mesure est chiffrée (pourcentage de rechute d'une maladie, pourcentage de guérison sous un traitement, ...) mais non monétaire. *In fine*, nous obtenons un « ratio différentiel coût-résultat » (RDCR ou *Incremental cost-effectiveness ratio* = ICER en anglais), qui présente un différentiel de coût rapporté à un différentiel d'efficacité. Il traduit le consentement à payer de la collectivité pour obtenir une unité d'efficacité supplémentaire.

² Cours de DU « Méthodes et pratique en évaluation médico-économique », ISPED, version février 2015.

Une forme plus spécifique d'ACE est l'analyse coût-utilité (ACU), où les bénéfices cliniques sont mesurés par l'*utilité*, c'est-à-dire la satisfaction qu'éprouve un patient, sa préférence. L'unité la plus courante est le QALY (*Quality Adjusted Life-Year*), qui représente le nombre d'années de vie pondéré par la qualité de vie. Une année en parfaite santé correspond à un QALY de 1 et un décès à un QALY de zéro.

Le choix d'une méthode plutôt qu'une autre est déterminant. Il faut la choisir au regard de la question médico-économique posée, mais aussi des exigences qu'elle requiert.

C. La modélisation

Lorsque l'information est imparfaite ou incomplète, le recours à la modélisation est nécessaire. Les données manquantes ou incomplètes sont extrapolées *via* des modèles mathématiques(37). Des hypothèses permettent d'aller au-delà des données réelles, souvent récoltées sur une durée courte (par exemple, un essai clinique) par rapport à l'horizon temporel. Les modèles sont construits à partir de données extraites d'études observationnelles existantes dans la pathologie considérée, de la littérature scientifique et d'avis d'experts.

Il s'agit d'une schématisation structurée de l'évolution des patients au cours du temps, sous un traitement donné. Elle permet de *comparer* les coûts et les bénéfices de plusieurs stratégies thérapeutiques tout au long de l'horizon temporel choisi, donc son efficience.

Plusieurs types de modèles existent comme les modèles de Markov, les arbres décisionnels et les simulations à événements discrets (SED). Les modèles markoviens permettent de suivre l'évolution d'une cohorte de patients à travers différents états de santé de manière discrète (ou non continue), alors que les arbres décisionnels et les SED permettent de suivre les patients individuellement (évolution d'un seul patient au travers des différents états de santé). L'approche markovienne ne considère donc pas l'historique du patient dans les cycles précédents : les probabilités de transition ne dépendent que de l'état de santé présent du patient. Ces modèles sont dits à « mémoire limitée ».

Le principal avantage de ces modèles est d'offrir à l'analyste un cadre de travail, modulable et adapté à une pathologie. Il permet de tester différents scénarios et mettre en évidence le poids de certaines variables dans l'analyse (par exemple, *quels paramètres font varier le plus les résultats ?*)(37).

Enfin, la modélisation utilisée en médico-économie est une méthode d'aide à la décision, permettant au payeur de choisir une stratégie thérapeutique plutôt qu'une autre.

D. La place des études médico-économiques

1. En France

L'évaluation médico-économique des produits de santé est introduite de manière obligatoire en France depuis 2013 - dans le cadre du décret N° 2012.116 du 2 octobre 2012(38) - dans les procédures d'inscription au remboursement. Elle est prise en compte dans les négociations du prix des produits de santé entre le LEEM (Les Entreprises du Médicament) et le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé), pour certains produits de santé :

- les produits de santé innovants susceptibles d'avoir un impact significatif sur le budget de l'Assurance Maladie, c'est-à-dire lorsque le chiffre d'affaires annuel du produit est supérieur ou égal à 20 millions d'euros (la 2^{ème} année pleine de commercialisation)
- les médicaments revendiquant une ASMR (« Amélioration du Service Médical Rendu») ou les dispositifs médicaux revendiquant une ASA (« Amélioration du Service Attendu ») de niveau I, II ou III (*ie.* progrès thérapeutique majeur, important ou modeste)
- les protocoles de coopération entre professionnels de santé
- les stratégies de prise en charge et de prévention.

La HAS a émis des recommandations en 2011 concernant la méthodologie attendue, dans son « Guide Méthodologique »(36).

Les avis médico-économiques sont rendus au CEPS après vote par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP). Cette dernière peut émettre une (ou plusieurs) réserve(s), qui peuvent être qualifiée(s) de :

- mineure : mise en évidence d'une non-conformité ayant peu d'impact sur les résultats finaux,
- importante : concerne les éléments non conformes ayant un impact important sur les résultats,
- majeure : elle invalide les résultats de l'analyse médico-économique fournie par l'industriel en mettant en évidence un élément structurant non conforme.

Le RDCR (Δ coût / Δ efficacité), communiqué dans les avis sans jugement, permet au CEPS et au Ministère de tirer des arguments qui serviront pour la négociation du prix du médicament avec les industriels.

La seule famille thérapeutique ayant bénéficié d'une telle évaluation avant les années 2000 est la vaccination. En effet, des épidémiologistes et économistes établissent des stratégies vaccinales sous

l'égide du Comité Technique des Vaccinations (CTV). Il s'agit du premier organisme en France ayant effectué des évaluations médico-économiques. Depuis janvier 2017, ce CTV est rattaché à l'HAS.

2. En Europe

En Angleterre, la place du monde universitaire dans les évaluations médico-économiques est centrale. En effet, le *National Institute of Care Excellence* (NICE) confie ses études médico-économiques à des équipes académiques. Neuf ont été désignées. Le rôle du NIHR (*National Institute of Health Research*), institut de recherche en santé, est de structurer, d'orienter et de développer les travaux en économie de la santé(39).

Une autre particularité du NICE est qu'il consacre une grande place aux patients, professionnels de santé et sociétés savantes au travers des réunions de commissions. Ces dernières permettent à tous les acteurs de prendre la parole, poser des questions aux industriels et aux décideurs publics, ainsi que de demander le remboursement d'une spécialité à la vue de leur expérience personnelle(39).

De plus, le NICE se veut transparent tout au long du processus en publiant sur son site internet les avis à chaque étape de l'évaluation. Il recherche la communication avec les acteurs dans le but d'obtenir une meilleure acceptabilité des recommandations finales.

Enfin, un seuil d'efficience est fixé en Angleterre depuis 2004(39). Il représente la disposition à payer par la société (*willingness to pay* = WTP) pour une pathologie donnée et se situe entre 20 000 et 30 000£ par QALY. Il correspond au prix maximal que la collectivité est prête à payer pour gagner une année de vie en bonne santé. Il ne s'applique pas néanmoins pour les traitements de fin de vie, les molécules innovantes en oncologie et les médicaments orphelins, pour lesquels le seuil d'efficience est plus élevé. Un seuil, plus implicite, est également choisi par le *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket* (TLV) en Suède : il se situe entre 50 000 et 100 000 € par QALY selon la sévérité de la maladie. Dans ces deux pays, les avis médico-économiques possèdent une valeur informative, mais également une véritable valeur décisionnelle.

La Belgique, comme la France, ne possède pas de seuil d'efficience défini comme dans le modèle anglais. Le Centre Fédéral d'Expertise (*Federaal Kenniscentrum* =KCE) classe les médicaments de manière relative selon leur efficience. L'Indice Comparatif Relatif (ICR) du produit considéré est comparé à celui des autres alternatives thérapeutiques.

2) Données économiques disponibles dans la schizophrénie en France

Peu de données économiques concernant les troubles schizophréniques et leurs traitements existent en France.

Dans un premier temps, nous étudierons l'article de Druais *et al.* (2016)(40) qui évalue l'efficacité des antipsychotiques retardés en France au travers d'une modélisation. Dans un second temps, nous effectuerons une description des autres données médico-économiques françaises disponibles dans cette pathologie.

A. Contexte

Les coûts associés à la schizophrénie ont été estimés à 2% des coûts médicaux totaux en France(24).

Ils peuvent être scindés en deux groupes : les coûts directs (médicaments, consultations, pensions, allocations et gestions des curatelles...) et les coûts indirects (perte de productivité, décès prématurés...).

Selon plusieurs publications européennes, les coûts directs médicaux de la pathologie schizophrénique varient entre 10 065€ par an en France(41) à 10 670€ par an en Belgique(34) jusqu'à 15 472€ par an en Allemagne(42), avec une prédominance des coûts hospitaliers.

Par ailleurs, les APAP sont des traitements recommandés en première intention chez les patients schizophréniques pour certaines sociétés savantes. Parmi elles, l'Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropharmacologie (AFPBN) (43), l'European Neuropsychopharmacology Consensus (ENC), la British Association for Psychopharmacology (BAP), la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (44), The Canadian Journal of Psychiatry et l'American Psychological Association (APA) (31) ont placé les APAP comme les traitements d'entretien de choix de la schizophrénie.

Cependant, la prescription des APAP reste encore faible en France, notamment en raison du coût élevé des traitements et de leur mode d'administration. Leur coût est globalement 37 fois³ supérieur aux antipsychotiques utilisés par voie orale (comprimés uniquement).

³ Rapport des coûts moyens mensuels des principales molécules antipsychotiques *per os* et *intra musculaires* correspondantes, le prix de référence étant le prix d'achat hors taxe du Centre Hospitalier Charles Perrens en 2016 (étude locale *ad hoc*).

Après avoir évalué les avantages et les inconvénients (cf. Tableau 3) de chacune des formes galéniques, nous étudierons en détail l'étude médico-économique titrant le chapitre, évaluant l'efficacité, c'est-à-dire le rapport coût-efficacité des APAP.

Tableau 3. Avantages et inconvénients des formes orales et intramusculaires d'antipsychotiques.

	Avantages	Inconvénients
Formes orales	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Administration aisée ➤ Modulation des posologies facile ➤ Travail sur l'<i>insight</i> ? (conscience des troubles) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Observance plus difficile à atteindre (compliance du patient nécessaire) ➤ Plusieurs prises médicamenteuses par jour (peut rappeler au patient sa maladie au quotidien) ➤ Variation des concentrations plasmatiques liées aux prises répétées de forme orale
Formes intramusculaires	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Evitent une prise médicamenteuse quotidienne ➤ Maintiennent des taux plasmatiques thérapeutiques plus stables dans le temps ➤ Peuvent favoriser l'adhésion thérapeutique (résultats contradictoires selon les travaux) ➤ Permettent un suivi ambulatoire aisé 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Appréhension du patient vis-à-vis des effets indésirables et de l'injection (vécu du patient) ➤ Gestion des effets indésirables plus complexe ➤ Selon certains praticiens, la forme injectable prive le patient de sa liberté de choix

B. Analyse de l'article « Cost Effectiveness of Paliperidone Long-Acting Injectable Versus Other Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia in France, Druais S, Doutriaux A, Cognet M, Godet A, Lançon C, Levy P, Samalin L, Guillon P, Pharmacoeconomics. 2016 Apr ; 34(4):363-91. (40)

1. Objectif et résumé

L'objectif de cette étude est d'estimer le rapport coût-efficacité du palmitate de palipéridone, Xeplion[®], par rapport aux autres antipsychotiques les plus communément utilisés dans le traitement de la schizophrénie en France.

Le modèle de Markov a été utilisé pour suivre l'évolution d'une cohorte de patients adultes schizophrènes à travers quatre états de santé principaux : « stables traités », « stables non traités », « rechute » et « décès », et au travers de deux phases : phase d'initiation (de 0 à 3 mois) et phase de prévention (> 3 mois). Trois lignes de traitement ont été considérées :

- une première incluant quatre APAP de 2^{ème} génération (palmitate de palipéridone, rispéridone AP⁴, aripiprazole AP, olanzapine AP), un NAP de 1^{ère} génération (halopéridol AP) et un antipsychotique par voie orale (olanzapine).
- Une deuxième considérant une moyenne pondérée des quatre APAP de 2^{ème} génération cités précédemment.
- La 3^{ème} ligne est représentée par la clozapine, qui est prescrite en cas de résistance aux autres traitements.

L'horizon temporel utilisé est de 5 ans et le modèle est basé sur des cycles de 3 mois, avec un taux d'actualisation de 4%.

L'étude a montré que tous les antipsychotiques à libération prolongée sont associés à un coût sur 5 ans comparable (environ 55 000€), à l'exception de la palipéridone AP qui possède un coût moyen de 50 880€ sur 5 ans. L'olanzapine orale est la moins coûteuse (50 379€ sur 5 ans) mais est associée à un moindre gain de QALY et moins de rechutes évitées. La palipéridone LAI domine l'aripiprazole LAI, l'olanzapine LAI et l'halopéridol LAI en termes de coûts par QALY et est associé à un score légèrement plus faible de QALY par rapport à la rispéridone LAI (3,763 vs 3,764). Ceci est la cause du RDCR très élevé de la rispéridone LAI vs la palipéridone LAI (*ie.* 4 770 018€ / QALY gagné). La palipéridone LAI

⁴ AP = Action Prolongée, APAP = AntiPsychotique à Action Prolongée (2^{ème} génération), NAP = Neuroleptique à Action Prolongée (1^{ère} génération)

possède un RDCR de 2 411€ par QALY gagné vs l’olanzapine orale (stratégie précédente sur la frontière d’efficience).

Fig. 4 Efficiency frontier in terms of relapse avoided. *ALAI* aripiprazole long-acting injectable, *HLAI* haloperidol long-acting injectable, *OLAI* olanzapine long-acting injectable, *OO* oral olanzapine, *PLAI* paliperidone long-acting injectable, *RLAI* risperidone long-acting injectable

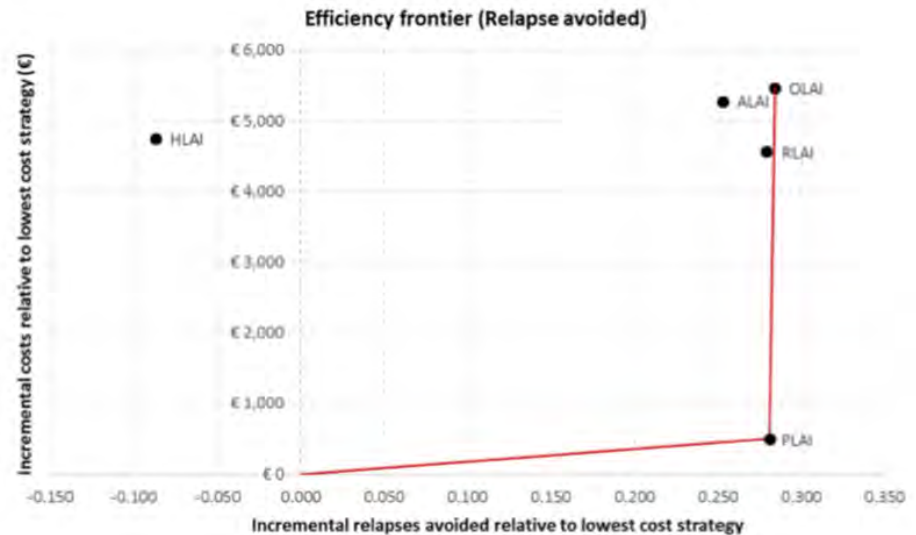


Figure 2. Frontière d’efficacité en termes de QALYs gagnés. Source : Druais *et al.* (2016).

Enfin, la palipéridone LAI a une probabilité d’être la stratégie la plus efficace dans plus de 50% des cas, pour une disposition à payer de 8 000€ par QALY.

Nous allons maintenant analyser les différents paramètres.

2. Analyse critique détaillée de l’étude médico-économique

Selon le guide méthodologique de la HAS(23), le modèle de décision doit respecter des « critères de qualité : pertinence, transparence, cohérence interne, prise en compte de l’incertitude et reproductibilité » (Recommandation 14).

Nous allons donc analyser les différents paramètres structurant l’analyse médico-économique étudiée. Les textes encadrés orangés correspondent à des extraits de celle-ci et les textes libres à notre analyse.

A. Analyse des choix structurants

1. Type d'analyse et critères de résultat

Les analyses sont de type coût-efficacité (ACE) et coût-utilité (ACU).

Ceci permet d'avoir une vision complète de l'efficacité des stratégies thérapeutiques étudiées.

Les critères de résultat utilisés sont les rechutes évitées (*via* le taux de réhospitalisations en « hospitalisation complète ») et les QALY.

Le nombre et les durées d'hospitalisations complètes ont été choisis pour refléter les taux de rechutes, conformément à la publication de Grimaldi *et al.*(26). Aucun critère clinique objectif et codifié de rechute, comme par exemple un score chiffré, n'existe dans la schizophrénie. Cependant, selon la revue systématique de la littérature de Olivares *et al.*(45), le taux de réhospitalisations est le meilleur reflet du taux de rechutes. Ce taux de rechutes évitées constitue le critère d'efficacité pertinent pour l'ACE.

Le QALY est l'unité de mesure classique des ACU, critère générique permettant de comparer aisément les études. Il est recommandé par l'HAS.

2. La perspective

La perspective utilisée est collective.

Cette vision permettra au décideur de faire le choix le plus efficace pour la population. Ce choix est justifié : malgré le fait que les patients soient en Affection de Longue Durée (ALD 23 pour la schizophrénie) pour leur affection et pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie (la part des complémentaires de santé et le reste à charge des patients ne sont, en conséquence, pas analysés), la population est jeune, donc les pertes de productivité sont majeures. De plus, ceci est conforme à la méthodologie voulue par la HAS.

3. L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel utilisé est 5 ans.

Il permet de suivre l'évolution des patients pendant 20 cycles au maximum mais, théoriquement, un horizon temporel plus long serait plus approprié pour cette pathologie chronique. Cependant, de nombreuses publications justifient l'utilisation d'un horizon temporel court en raison du manque de données d'efficacité sur le long terme(28).

Le taux d'actualisation utilisé est de 4%.

Ce taux a été fixé par l'HAS(23) pour toutes les études médico-économiques françaises. Bien que conforme aux recommandations nationales, ce taux tend à limiter la comparabilité directe entre les évaluations internationales présentes dans la littérature, puisque de nombreux autres pays utilisent un facteur de 3,5% ou 5%. Néanmoins, ce taux a été testé en analyse de sensibilité déterministe (\pm 15%).

4. La population d'analyse

La population d'analyse correspond aux patients schizophrènes, stabilisés après une rechute.

Ceci est conforme à l'AMM des APAP étudiés.

5. Les stratégies comparées

Les traitements inclus dans ce modèle, selon avis d'experts, sont :

- Les 4 traitements retards de 2^{ème} génération ayant une AMM en France dans la schizophrénie :
 - Le palmitate de palipéridone XEPLION® (*paliperidone long-acting injection* = PLAI)
 - L'aripiprazole à libération prolongée ABILIFY MAINTENA® (*aripiprazole long-acting injection* = ALAI)
 - L'olanzapine pamoate ZYPADHERA® (*olanzapine long-acting injection* = OLAI)
 - La rispéridone micropshère RISPERDAL CONSTA® (*risperidone long-acting injection* = RLAI)
- Le traitement retard de 1^{ère} génération le plus prescrit en France : l'halopéridol décanoate HALDOL DECANOAS® (*haloperidol long-acting injection* = HLAI), qui représente 42% des prescriptions selon la CGS⁵(26)
- la molécule par voie orale la plus prescrite en France : l'olanzapine ZYPREXA® (*oral olanzapine* = OO), représentant 31% des antipsychotiques oraux(26)
- la molécule de 3^{ème} ligne, selon les recommandations internationales(21) : la clozapine LEPONEX®.

Les traitements exclus sont : la majorité des NAP, peu utilisés aujourd'hui en pratique clinique en début de prise en charge, et les autres traitements oraux de la schizophrénie.

⁵ La *Cohort for the General study of Schizophrenia* (CGS) est une cohorte française incluant 1 859 patients schizophrènes (selon la définition du DSM-IV) provenant de 177 services psychiatriques privés et publics et suivi pendant 12 mois. (Cf. tableau 6 page 52).

La proportion de prescriptions d’olanzapine orale parmi les antipsychotiques oraux est de 31% selon les auteurs, la source étant la CGS. Or, nous ne retrouvons pas exactement ce même pourcentage. Les effectifs de la CGS montrent que l’olanzapine orale représente 21% des prescriptions d’antipsychotiques par voie orale et 32% des prescriptions des antipsychotiques de 2^{ème} génération par voie orale. Le vrai chiffre se situe donc dans l’intervalle [21%-32%]. Le calcul associé à l’halopéridol LAI est en revanche vérifié.

Enfin, le choix de la clozapine en traitement de 3^{ème} ligne est valide. Il est conforme aux recommandations sur le sujet et correspond à l’AMM de la clozapine⁶.

Les doses des traitements ont été extraites des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) des molécules.

Les doses utilisées en pratique sont en moyenne supérieures aux doses prises comme référence dans l’étude. En effet, dans une étude de 2016, le service pharmacie de l’EPSM Lille-Métropole(46) a montré que le dosage le plus utilisé en pratique clinique était le 150 mg (78% des patients, n = 27). Les dosages inférieurs ou égaux à 75 mg ne sont que marginaux. Zhang *et al.*(34) a également montré que la dose d’entretien de 75 mg est insuffisante pour le contrôle de la maladie chez beaucoup de sujets. En effet, 34,2% des patients utilisaient d’emblée une dose d’entretien supérieure (*ie.* 100 mg ou 150 mg) ; et parmi les patients bénéficiant de la dose de 75 mg, 34% des patients ont vu leur dose ajustée 38 jours après l’instauration du traitement : pour manque d’efficacité dans 98,1% des cas et pour intolérance pour une faible part (1,2%). La dose moyenne en fin d’étude est de 100,8 mg, dose permettant le maintien de la réponse clinique chez les patients nouvellement diagnostiqués.

Les choix structurants du modèle ont été synthétisés dans le tableau ci-dessous.

⁶ Indication de l’AMM(29) : « LEPONEX est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger. La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante ».

Tableau 4. Choix structurants du modèle.

Item	Choix dans l'étude	Analyse critique
Type d'analyse	Analyse coût-efficacité et coût-utilité	Conforme
Perspective	Collective (coûts directs)	Conforme
Horizon temporel	5 ans Analyses de sensibilité : non	Un horizon temporel de 5 ans semble insuffisant avec l'évolution de la pathologie. Une étude sur du plus long terme, dans le cadre de cette pathologie chronique, serait approprié. Cependant, ce choix est conforme à la littérature internationale(47), (48) (manque de données d'efficacité sur le long terme).
Actualisation	4% Analyses de sensibilité : +/- 15%	Conforme aux guidelines HAS. L'analyse de sensibilité ne porte que sur l'intervalle [3.4% ; 4.6%]. Il serait intéressant de tester des valeurs plus larges.
Population d'analyse	Patients adultes schizophréniques stabilisés après un épisode schizophrénique	Correspond à l'indication de l'AMM Xeplion®(49)
Comparateurs	4 APAP, 1 NAP, 1 antipsychotique voie orale, le traitement de dernière ligne : comparateurs retenus selon avis d'experts ⁷	Pertinence des comparateurs retenus.
Dose des traitements	Suivant les RCP des molécules	Les doses utilisées en pratique sont en moyenne supérieures.

⁷ Pr Christophe Lançon (Faculté de Médecine de Marseille, Marseille, France) et Pr Ludovic Samalin (CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France).

B. Analyse de la modélisation

Chaque paramètre du modèle est défini, documenté et sa distribution statistique (valeurs centrales et de dispersion) est indiquée. Chaque hypothèse faite est justifiée, conformément au guideline HAS(36).

Cependant, les hypothèses faites avec avis d'experts doivent être utilisées en dernier recours, lorsqu'aucune donnée n'est disponible ou validée. La méthodologie doit être rigoureuse et transparente, tant dans le choix des experts que dans le recueil et l'analyse de leurs recommandations. Or, nous n'avons pas de précisions ni dans le choix des experts ni dans les modalités de recueil (outils, résultats) de leurs avis. Ce point aurait dû être discuté.

1. La population simulée

Elle correspond à celle de l'étude CGS(26), soit 1 859 patients diagnostiqués comme schizophrènes (selon le DSM-IV) durant une période de 12 mois. Ils ont été recrutés à travers 15 régions françaises, représentant 77,6% de la population française en 2005.

Ces patients sont âgés de 15 à 65 ans (âge moyen de 38 ans), pris en charge en ambulatoire ou hospitalisés depuis moins de 92 jours consécutifs. Une majorité d'hommes est observée (68%). Ces données corroborent avec l'épidémiologie de la pathologie.

2. La structure du modèle

i. Type de modèle

La modélisation proposée par les auteurs est un modèle de cohorte de type « Markov », réalisé sous Microsoft Excel version 2010[®] avec des macros VBA (*Visual Basic Application*)⁸.

Le choix du modèle de Markov peut être considéré comme approprié car adapté aux pathologies chroniques. La simulation cyclique permet de considérer de nombreux états de santé et de nombreuses transitions.

⁸ Langage de programmation.

Fig. 1 Markov model structure. The CGS (Cohort for the General study of Schizophrenia) is a French observational study that aimed to compare the impacts of risperidone LAI with other antipsychotics in terms of hospitalisation rates. At each cycle, patients could move to the health state 'death' from any state (not represented here). *AEs* adverse events, *APn* antipsychotic, *Hospi* hospitalisation, *LAI* long-acting injectable

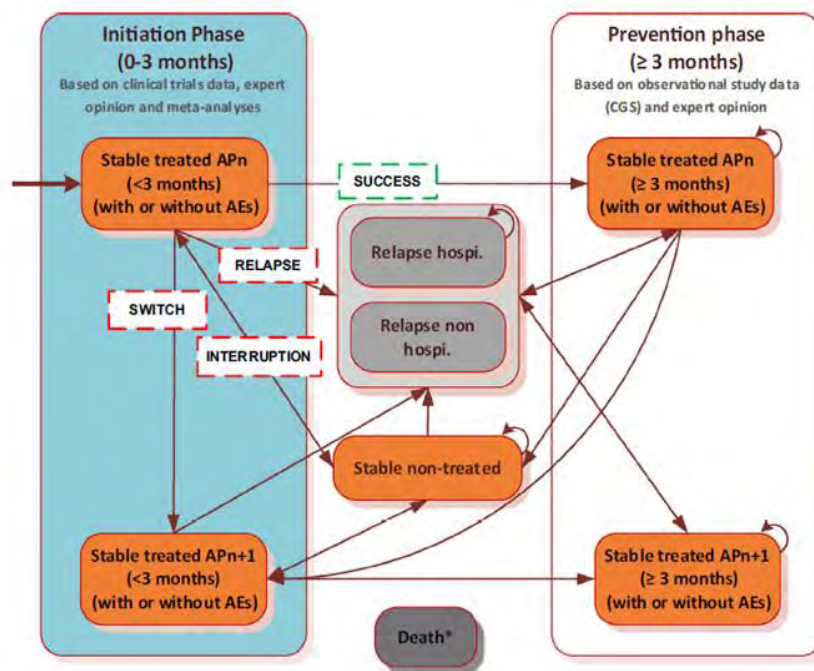


Figure 3. Modèle de Markov. Source : Druais *et al.* (2016).

D'autres équipes considèrent l'arbre de décision plus approprié car la courbe d'évolution du risque de rechutes n'est pas linéaire au cours du temps dans cette pathologie(17). En effet, le modèle de Markov ne présente pas l'avantage de prendre en compte la variation temporelle des probabilités de transition : il est dit « à mémoire limitée ». Cependant, dans le modèle ci-dessus, la prise en compte de deux périodes de temps (phases d'initiation et de prévention) pallie cette limite, en simulant l'évolution de la prise en charge.

Ce type de modèle est par ailleurs cohérent avec ceux disponibles dans la littérature pour cette indication(50), (35), (51), (52).

ii. Description des états de santé

Quatre états de santé ont été considérés (« stables traités », « stables non traités », « rechute » et « décès ») à travers deux périodes de temps (phase d'initiation de 0 à 3 mois et phase de prévention au-delà).

Le statut de patients « stables » ou « rechuteurs » reflète bien l'évolution naturelle de la maladie, en distinguant les patients sur la caractéristique principale de contrôle de la pathologie schizophrénique.

Par ailleurs, la distinction temporelle permet de simuler le risque évolutif de rechute présent dans la pathologie schizophrénique. Cette approche est innovante et n'est retrouvée dans aucun modèle médico-économique international sur le sujet. Elle considère des états de santé similaires avec le modèle suédois(47), à la différence près de non prise en compte du niveau d'observance au traitement, comme l'a fait ce dernier.

Les transitions d'un état à l'autre sont le résultat de switch, d'arrêts, de rechutes, de succès ou de décès.

Avec ces facteurs de transition, toutes les conséquences des événements (inefficacité, intolérance et décès) sont prises en compte.

iii. Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

De nombreuses hypothèses cliniques ont été faites, selon des avis d'experts (n=2).

Concernant les rechutes, trois propositions ont été faites :

➤ Après une rechute psychotique, 2/3 des patients sont suivis à l'hôpital et 1/3 en ambulatoire
→ cette hypothèse a été testée en analyse de sensibilité.

➤ 15% des patients sont traités avec le même APAP après une rechute
→ cette hypothèse a été testée en analyse de sensibilité.

➤ Les patients initiant leur nouvel antipsychotique pendant une phase de rechute évoluent directement en phase de prévention dans l'état « stable traité »
→ choix structurant du modèle.

D'autres hypothèses ont été incluses dans le modèle :

➤ Lorsqu'un patient effectue un switch pour intolérance au premier traitement, l'instauration du nouveau traitement s'effectue dans 10% des cas à l'hôpital et dans 90% des cas en ambulatoire
➤ Après une interruption de traitement, et sans rechute dans les trois mois, 1/3 des patients est considéré sans rechute sans traitement, 1/3 va se voir réinstaurer le même antipsychotique et 1/3 passe à la ligne de traitement suivante.

Ces propositions ont été discutées avec un expert clinique exerçant au Centre Hospitalier Charles Perrrens⁹ (Bordeaux) lors d'un entretien semi-dirigé le 7 octobre 2016. Elles étaient cliniquement cohérentes selon ce praticien.

Concernant les arrêts de traitement, les experts considèrent que le risque relatif de discontinuité est identique entre les formes injectables et orales lors de la phase d'initiation. La probabilité d'arrêt pour l'olanzapine orale est donc identique à celle de l'olanzapine injectable (Zypadhera®) en phase de prévention.

Ceci est également admis pour les probabilités de switch et de rechute.

Ceci est dû au fait que le suivi clinique et biologique des patients est rapproché durant les premiers mois de traitement, ce qui assure une bonne observance quelque soit la galénique de la molécule.

Le probabilité de discontinuité de traitement est considérée identique pour toutes les molécules dans la phase de prévention(53), sauf pour la clozapine qui présente un taux plus bas.

Le taux d'arrêt sous clozapine est considéré identique tout le long de l'horizon temporel (*ie.* mêmes probabilités d'interruption de traitement à chaque cycle), en raison d'un suivi régulier strict des patients (NFS mensuelle). La probabilité d'interruption de la clozapine en phase de prévention est donc identique à celle en phase d'initiation, et est inférieure aux probabilités d'interruption des six autres molécules.

Ces assertions présentent en elles-mêmes des limites, dans le sens où elles ne sont ni le fruit de données de vie réelle, ni le résultat d'une consultation de nombreux praticiens. Cependant, ces données sont très difficiles à recueillir en vie réelle et inexistantes à ce jour dans la littérature.

iv. La durée des cycles

La durée du cycle est de 3 mois, temps suffisant pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle ligne de traitement.

Cette durée paraît cohérente avec le management de la schizophrénie en France (rythme des visites, évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements). Dans la littérature internationale, la durée des cycles a été plusieurs fois d'1 mois(48), (47).

⁹ Dr Arnaud Deloge (psychiatre au CHCP, Bordeaux).

v. *Les évènements indésirables*

Quatre évènements indésirables (EI) sont considérés : les dyskinésies tardives, la prise de poids, le diabète et le syndrome extrapyramidal. Ils ont été identifiés par les experts comme étant les EI cliniquement et économiquement pertinents.

* Les dyskinésies tardives, la prise de poids et le diabète sont considérés comme permanents sur l'horizon temporel (5 ans) → ils sont comptés de manière cumulative. C'est-à-dire que si le risque de développer l'EI X est de 2% à chaque cycle, on additionne 2% des patients à ceux ayant déjà cet EI X : 2% de 100% ; puis 2% de 98% etc. Ceci est dû au fait que cet EI est cliniquement permanent. Ainsi, le nombre de patients présentant cet EI ne cesse d'augmenter le long de l'horizon temporel.

* Le syndrome extrapyramidal est associé à une durée d'un cycle (3 mois) → la probabilité est la même à chaque cycle, pour les phases d'initiation et de prévention.

Cette sélection d'EI est appropriée (EI fréquents avec les APAP) mais elle n'est ni justifiée sur la fréquence ni sur la sévérité (par exemple, avec le score CTCAE v4.0¹⁰ correspondant). La sélection choisie par les auteurs reste donc discutable.

Elle est justifiée selon les auteurs par l'altération de la qualité de vie et par les coûts engendrés par ces EI.

Cependant, sont retrouvés dans le RCP du Xeplion® deux EI très fréquents (insomnie et céphalées), qui ne sont ni pris en compte dans le modèle ni discutés.

Hypothèse : le profil de tolérance est identique entre les formes orales et injectables.

Cette hypothèse est partiellement confirmée par l'étude de Fusar-Poli(54), méta-analyse de 13 essais cliniques randomisés contrôlés portant sur 6 313 patients. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les APAP et les traitements oraux pour le nombre de décès, le nombre global d'EI, l'insomnie, l'augmentation de l'intervalle QT ou la douleur au site d'injection. Cependant, le risque est plus grand de développer un syndrome extrapyramidal avec les APAP (RR = 1,45 ; p = 0.048 vs formes orales).

Les sources de données utilisées pour extraire les probabilités de transition concernant les EI sont diverses : méta-analyses ((15), (55), (56)), RCP ((49), (57), (58), (59), (29)), essais cliniques ((60), (61), (53), (62)).

¹⁰ Terminologie descriptive internationale permettant la déclaration des EI. Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque EI.

Ces sources étant hétérogènes, les populations ne sont pas exactement superposables. Cependant, ce sont les plus appropriées pour chaque molécule.

Par ailleurs, ces proportions ont été testées en analyses de sensibilité : déterministe (+/- 15%), probabiliste (pour chaque EI et chaque molécule) et analyse en scénario (taux d'incidence du diabète de la palipéridone LAI appliqué pour chaque comparateur).

Les choix structurants de la modélisation ont été synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Modélisation.

Item	Choix dans l'étude	Analyse critique
Population simulée	Population de 1859 patients de la cohorte CGS, essai comparant l'impact de la rispéridone LP aux autres AP sur les taux d'hospitalisations en conditions réelles. Cette population est extraite de 15 régions françaises, représentant 77,6% de la population française en 2005.	Les caractéristiques des patients sont celles de la population française, et sont comparables à celles retrouvées dans la littérature internationale : représentativité acceptable.
Modèle	Markov	Adapté pour les pathologies chroniques, mais ne prend pas en compte l'évolution de la courbe de risque, variable au cours du traitement. Cependant, l'introduction de 2 périodes d'études (phases d'initiation et de prévention) simule partiellement la notion de risque évolutif au cours du temps. En cohérence avec la littérature internationale.
Etats du modèle	4 états mutuellement exclusifs : stables traités, stables non traités, rechute et décès (le décès étant l'état absorbant). Hypothèse simplificatrice : durée du traitement = hypothèse de poursuite du traitement jusqu'à rechute ou toxicité ou arrêt ou switch ou décès.	Conforme
Gestion de la dimension temporelle	Durée des cycles de 3 mois. Selon l'avis d'expert, permet de capter le suivi de la pathologie (visites trimestrielles adaptées) et les événements associés (rechutes, EI).	Durée des cycles justifiée et cohérente.

Item	Choix dans l'étude	Analyse critique
Etats intercurrents	<p>4 EI pris en considération, selon avis d'experts :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les dyskinésies tardives, la prise de poids et le diabète sont considérés permanents et sont comptés de manière cumulative tout le long de l'horizon temporel ➤ Le syndrome extrapyramidal est considéré sur un cycle (3 mois) et la probabilité d'occurrence est identique à chaque cycle, tout au long de l'horizon temporel. 	<p>Sélection sur l'altération de la qualité de vie non justifiée.</p> <p>Sélections sur la fréquence et sur la gravité non justifiées.</p> <p>Ces 4 EI restent cliniquement pertinents et fréquents.</p>
Sources de données et méthode pour estimer les proportions sur les évènements intercurrents	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Source de données : méta-analyses ((15), (55), (56)), RCP ((49), (57), (58), (59), (29)), essais cliniques ((60), (61), (53), (62)) ➤ Hypothèse sur les probabilités d'EI, selon avis d'experts : le profil de tolérance est identique entre les formes orales et injectables. ➤ Probabilités ajustées en fonction du temps : 2 phases (initiation et prévention) ➤ Pas de diabète en phase de prévention. ➤ Mode d'implémentation : probabilité appliquée au 1^{er} cycle du modèle sauf pour le diabète ➤ Durée des EI : 3 mois (1 cycle) pour le SEP et 5 ans (toute la durée du modèle) pour les autres 	<p>Grande hétérogénéité des sources donc des populations, mais données spécifiques aux molécules étudiées.</p> <p>Hypothèse partiellement confirmée dans la méta-analyse de Fusar-Poli(54).</p> <p>Innovant et pertinent cliniquement. Simule au plus près la réalité clinique.</p> <p>Acceptable.</p> <p>Acceptable.</p> <p>Acceptable.</p>

Les probabilités de transition sont issues :

- pour la phase d'initiation du traitement (0 à 3 mois) :
 - De l'essai clinique PSY-003(61). Ces probabilités de changement thérapeutique concernent la rechute, l'intolérance et l'arrêt pour la palipéridone LP et la rispéridone LP.
 - De la méta-analyse de Leucht(63) pour les autres comparateurs. Elles sont dérivées des formes orales.
- pour la phase d'entretien (> 3 mois) :
 - De la *Cohort General of Schizophrenia* (CGS)(26) pour les probabilités de rechute. Ce choix est intéressant car il permet d'avoir des données françaises en vie réelle et donc de prendre en compte l'observance.

- De l'essai clinique de Hough *et al.*(53) pour les probabilités d'intolérance et d'arrêt concernant le Xeplion®.

Les caractéristiques principales des études retenues sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Caractéristiques principales des études PSY-003, CGS et Hough *et al.*

	PSY-003 (essai de phase III)	CGS (cohorte prospective)	Hough <i>et al.</i>
Investigateurs	Industriels	Institutionnels	Industriels (analyse intermédiaire)
Année de publication	2011	2011	2010
Nombre d'individus	1220 patients	1859 patients	312 patients
Durée de suivi	13 semaines	12 mois	9 semaines
Objectif principal	Evaluer la non-infériorité de XEPLION® versus la rispéridone LP chez des patients adultes atteints de schizophrénie	Comparer l'impact de la rispéridone LP par rapport aux autres antipsychotiques sur les taux d'hospitalisation dans des conditions de vie réelle	Evaluer l'efficacité et la tolérance du XEPLION® chez des patients adultes atteints de schizophrénie

3. Mesure et valorisation des états de santé

Les mesures de qualité de vie (utilités) sont issues d'une cohorte anglaise(64) comparant 49 patients schizophrènes traités stables et 75 personnes naïves de traitement. L'échelle utilisée est l'EQ-5D.

Seule dans sa catégorie, elle fait actuellement référence pour les études médico-économiques sur la schizophrénie.

La limite de cette étude est qu'elle porte sur un nombre limité de patients (n = 124). L'échelle de qualité de vie utilisée (EQ-5D) est non spécifique de la schizophrénie, conformément à ce qui est recommandé par l'HAS. Les items de préférence sont peu nombreux. D'autre part, nous pouvons nous interroger sur la pertinence de la transposabilité transculturelle d'une échelle de qualité de vie. En effet, des variations socioculturelles et médicales majeures sont observées entre les pays, concernant la prise en charge des patients psychiatriques, qu'elle soit thérapeutique, sociale ou comportementale. Ainsi, les préférences concernant les états de santé ne sont pas universelles et une adaptation de l'EQ-5D au contexte français semble primordiale.

Dans cette publication, les paramètres affectant le plus la qualité de vie sont, dans l'ordre : la rechute et le syndrome extrapyramidal.

Cependant, les autres effets indésirables, tels que l'hyperprolactinémie, la prise de poids et le diabète, ne doivent pas être négligés. En effet, bien qu'ayant un moindre impact sur les utilités, ils peuvent affecter les résultats d'une évaluation médico-économique pour deux raisons :

- La survenue de nombreux effets indésirables peut entraîner des risques de rupture volontaire de traitement de la part du patient, présentant un risque associé de rechutes
- Nous ne pouvons pas négliger l'impact de ces EI car leur durée est importante, contrairement à la rechute qui est un état transitoire.

4. Mesure et valorisation des coûts

Les coûts hospitaliers constituent la plus grande part des coûts médicaux directs(41). Ainsi, si un médicament réduit le risque de rechutes et donc de réhospitalisations, il sera efficient dans la stratégie.

L'ensemble des coûts directs a été pris en compte (acquisition, administration des médicaments, transport, suivi médical, gestion des EI, décès) avec pondération des coûts des secteurs publics et privés, sans intégration du reste à charge.

La schizophrénie figurant parmi les pathologies prises en charge à 100% au titre des ALD par l'Assurance Maladie, aucun ticket modérateur n'a été pris en compte dans l'analyse. Ceci est conforme au guide méthodologique.

Notons que les coûts indirects constituent le poste de dépense le plus important dans la schizophrénie. En effet, la population atteinte étant jeune, les pertes de productivité sont majeures. Pour autant, aucune publication ne les inclut en raison du manque de données disponibles et de l'impossibilité de les mesurer de manière précise(65). De plus, la seule prise en compte des coûts directs est conforme aux recommandations HAS.

La perspective est collective.

Ceci est conforme aux recommandations HAS du Guide Méthodologique.

5. Présentation des résultats et analyses de sensibilité

i. Résultats de l'étude médico-économique

➤ Résultats de santé

Les molécules permettant de gagner le plus en qualité de vie sont la rispéridone LAI et la palipéridone LAI, présentant respectivement 3,7642 et 3,7634 QALY. L'olanzapine LAI est associé au plus faible risque de rechute (1,4333), suivi de près par la palipéridone LAI (1,4366).

Tableau 7. Résultats de l'analyse de référence. Source : Druais *et al.* (2016).

Table 8 Results of the base case; ICER (€ per QALY gained and relapse avoided) per patient and per treatment over 5 years

	Discounted costs ^a (€)	Discounted QALYs ^a	Discounted relapses ^a	ICER/QALY gained	ICER/relapse avoided
OO	50,379	3.5558	1.7175		
PLAI	50,880	3.7634	1.4366	€2411	€1782
RLAI	54,952	3.7642	1.4387	€4,770,018	Dominated
HLAI	55,127	3.6227	1.8046	Dominated	Dominated
ALAI	55,657	3.7549	1.4648	Dominated	Dominated
OLAI	55,843	3.5753	1.4333	Dominated	€1,529,377

Strategies were sorted by descending costs to exclude dominated strategies (i.e. more costly and less effective) and extendedly dominated strategies. The ICERs were then computed between two consecutive strategies, which have not been excluded

ALAI aripiprazole long-acting injectable, HLAI haloperidol long-acting injectable, ICER incremental cost-effectiveness ratio, OLAI olanzapine long-acting injectable, OO oral olanzapine, PLAI paliperidone long-acting injectable, QALY quality-adjusted life-year, RLAI risperidone long-acting injectable

^a Discounted at 4 %

➤ Coûts

Les molécules les moins onéreuses sur un horizon temporel de 5 ans sont l'olanzapine orale (50 379€) et la palipéridone LAI (50 880€). La première est la moins coûteuse mais, néanmoins, elle permet de gagner un moindre nombre de QALY (3,5558) et permet d'éviter moins de rechutes (1,7175 rechutes). La stratégie la plus chère sur 5 ans est l'olanzapine LAI (55 843€).

➤ RDCR et frontière d'efficience

Après avoir été classées selon leur prix croissants, les stratégies strictement dominées (plus coûteuses et moins efficaces) ont été exclues (ici, l'OLAI). Les stratégies dominées selon la dominance généralisée ont été exclues dans un second temps afin de calculer un ICER pour les 2 stratégies consécutives sur la frontière d'efficience.

Explications : la dominance généralisée exclut les stratégies qui sont dominées par la combinaison linéaire de deux autres comparateurs, ici HLAI et ALAI.

Ainsi, la palipéridone LAI présente un RDCR vs olanzapine orale de 2 411€ par QALY gagné.

Fig. 3 Efficiency frontier in terms of quality-adjusted life-years gained. *ALAI* aripiprazole long-acting injectable, *HLAI* haloperidol long-acting injectable, *OLAI* olanzapine long-acting injectable, *OO* oral olanzapine, *PLAI* paliperidone long-acting injectable, *QALYs* quality-adjusted life-years, *RLAI* risperidone long-acting injectable

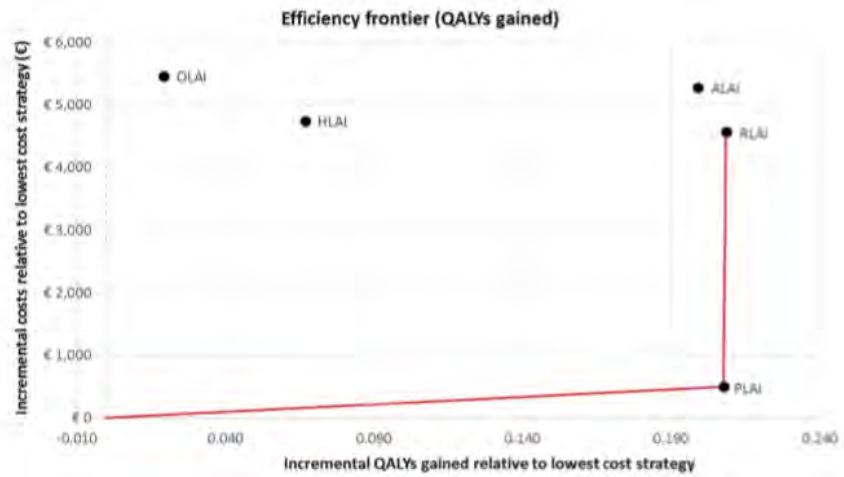


Figure 4. Frontière d'efficace en termes de coûts par QALY gagnés. Source : Druais *et al.* (2016).

Le même exercice a été fait pour le coût par rechute évitée. Ainsi, la palipéridone LAI présente un RDCR vs olanzapine orale de 1 782€ par rechute évitée.

Fig. 4 Efficiency frontier in terms of relapse avoided. *ALAI* aripiprazole long-acting injectable, *HLAI* haloperidol long-acting injectable, *OLAI* olanzapine long-acting injectable, *OO* oral olanzapine, *PLAI* paliperidone long-acting injectable, *RLAI* risperidone long-acting injectable

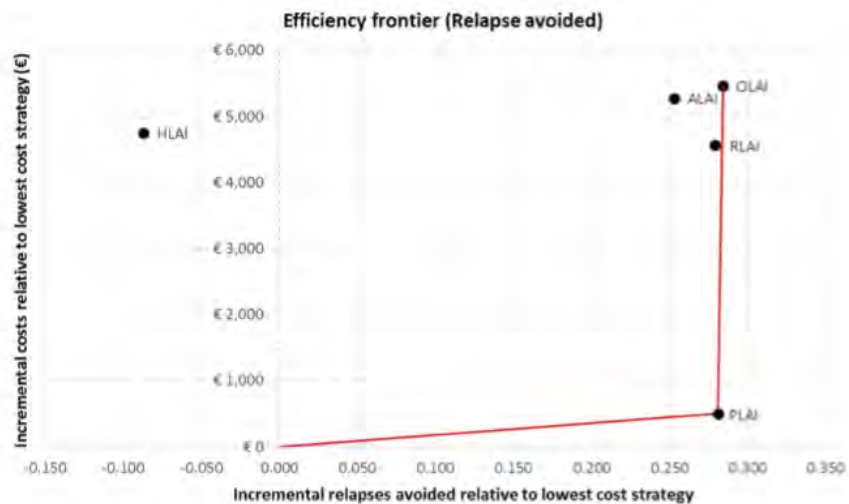


Figure 5. Frontière d'efficace en termes de coûts par rechutes évitées. Source : Druais *et al.* (2016).

ii. Prise en compte de l'incertitude et analyses de sensibilité

La variabilité des paramètres est un élément à prendre en compte dans les conclusions puisque beaucoup de données sont issues d'essais cliniques, de publications internationales et d'avis d'experts. Le choix du modèle de Markov satisfait à cette exigence, en permettant une analyse de sensibilité sur chacun des paramètres.

L'analyse de sensibilité est largement recommandée pour la prise en compte de l'incertitude sur les *inputs* (ou intrants en français). Il s'agit d'évaluer la robustesse des résultats lorsque l'on fait varier les valeurs des paramètres incertains. L'interprétation de l'analyse de sensibilité peut être considérée comme partiellement subjective car il n'existe pas de recommandation formalisée quant au seuil de variation des paramètres.

1. Analyse de sensibilité déterministe

Elle permet de faire varier chaque paramètre isolément (choisi *a priori*) entre des bornes extrêmes, inférieures et supérieures. Les résultats de cette analyse univariée vont être représentés par un diagramme de Tornado, afin de classer les variables selon leur impact sur les résultats.

L'analyse de sensibilité déterministe (*Deterministic Sensibility Analysis - DSA*) a été effectuée uniquement sur le Xeplion®, avec une variation de $\pm 15\%$ sur chaque paramètre. Les paramètres ayant le plus d'influence sur le coût par QALY gagné sont : les probabilités de switch par manque de tolérance et les taux d'EI. Quant au coût par rechute évitée, les paramètres ayant le plus d'impact sur l'ICER sont : les probabilités d'interruption de traitement et de rechutes pour manque d'efficacité.

Dans cette publication, les comparaisons étant multiples, un diagramme de Tornado unique n'a pas pu être construit. Les paramètres testés ont été fournis dans un tableau avec un choix du seuil de variation de $\pm 15\%$, fait sur avis d'expert¹¹ et communément admis.

2. Analyses en scénarios

Plusieurs scénarios ont été testés :

- Coût d'une journée d'hospitalisation selon la publication de Raymond *et al.*(41) actualisé à 277,70€ (au lieu de 450€ dans l'analyse de référence)
- Une semaine supplémentaire d'hospitalisation, après un mois de stabilisation, pour chaque LAI
- Dose d'entretien de palipéridone LAI augmentée à 100 mg par mois (au lieu de 75 mg dans l'analyse de référence), ce qui augmente le coût mensuel de 56,20€.
- Utilités considérées identiques entre les états « rechute avec hospitalisation » et « rechute sans hospitalisation » (alors qu'une utilité moyenne était utilisée entre les états « stables » et « rechute avec hospitalisation » dans l'analyse de référence)

¹¹ Pr Pierre Lévy (Université de Paris-Dauphine, Paris, France).

- Taux d'incidence du diabète de la palipéridone LAI (*ie.* 0,55%) appliqué pour tous les comparateurs

Les conclusions restent les mêmes pour tous ces scénarios, sauf pour le diabète. En effet, dans ce dernier scénario, l'aripiprazole LAI est associée à un nombre de QALY légèrement supérieur à la palipéridone LAI (+0,003 QALY), ce qui produit un RDCR de « 1 5136 483€ / QALY gagné » par rapport à la palipéridone LAI. Cette dernière valeur est extraite de la publication de Druais *et al.*, et s'avère fautive au vu de la place de la virgule en langue anglaise (« €1,5136,483 »). Il n'est pas possible d'obtenir la vraie valeur grâce aux données publiées dans la publication.

3. Analyse de sensibilité probabiliste

Contrairement à l'analyse de sensibilité déterministe, l'analyse de sensibilité probabiliste (PSA) permet de faire varier de nombreux paramètres de manière simultanée.

L'hypothèse faite est que les variables estimées suivent une distribution particulière (normale, binomiale, beta, gamma, log normale...). Grâce à la méthode de simulation de Monte Carlo, des échantillons sont tirés au sort de manière répétée afin de déterminer la distribution empirique d'une fonction de ces variables. Chacun d'entre eux est représenté par un point dans un repère coût-efficacité. Plus le nombre d'itérations est grand, plus le nuage de points est dense et plus la variation du niveau du RDCR est déterminée avec certitude.

Fig. 5 Cost-effectiveness plane in terms of cost per quality-adjusted life-year gained (paliperidone long-acting injectable vs. comparators). ALAI aripiprazole long-acting injectable, HLAI haloperidol long-acting injectable, OLAI olanzapine long-acting injectable, OO oral olanzapine, PLAI paliperidone long-acting injectable, QALYs quality-adjusted life-years, RLAI risperidone long-acting injectable

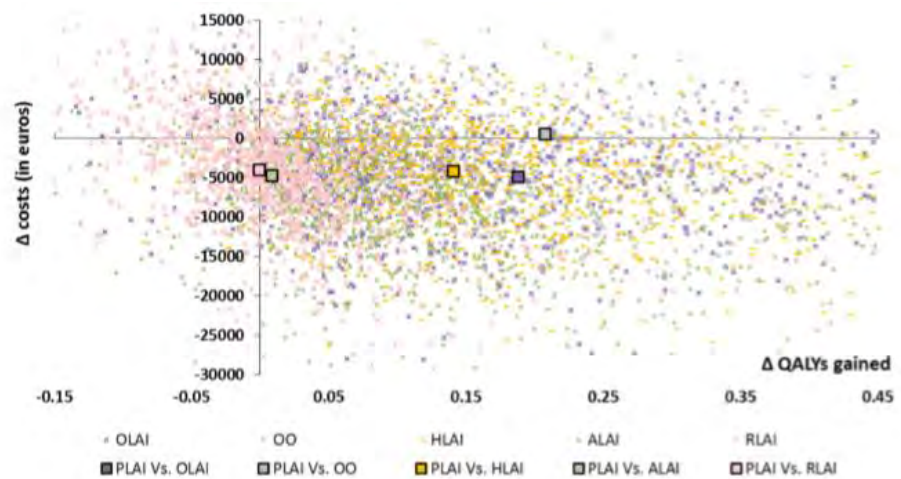


Figure 6. Plan coût-efficacité en termes de coûts par QALY gagné. Source : Druais *et al.* (2016).

Concernant le nombre d'itérations (*ie.* le nombre de répétition du test), aucune étude européenne sur la schizophrénie ne présente de graphique de convergence des analyses de sensibilités probabilistes.

Dans l'étude de Druais *et al.*, 10 000 itérations sont effectuées dans la simulation de Monte Carlo.

Ceci est largement supérieur aux publications étrangères sur ce sujet (Finlande, Suède, Allemagne : 1000 itérations). En l'absence d'analyse de convergence, nous pouvons supposer que ce nombre de simulations permet une analyse plus robuste.

Ce nuage de points peut être converti en une courbe d'acceptabilité : l'axe des abscisses représente le seuil monétaire que la collectivité est encline à payer et l'axe des ordonnées représente la probabilité que le produit soit coût-efficace.

Fig. 6 Cost-effectiveness acceptability curve in terms of cost per quality-adjusted life-year gained. *ALAI* aripiprazole long-acting injectable, *HLAI* haloperidol long-acting injectable, *OLAI* olanzapine long-acting injectable, *OO* oral olanzapine, *PLAI* paliperidone long-acting injectable, *QALYs* quality-adjusted life-years, *RLAI* risperidone long-acting injectable

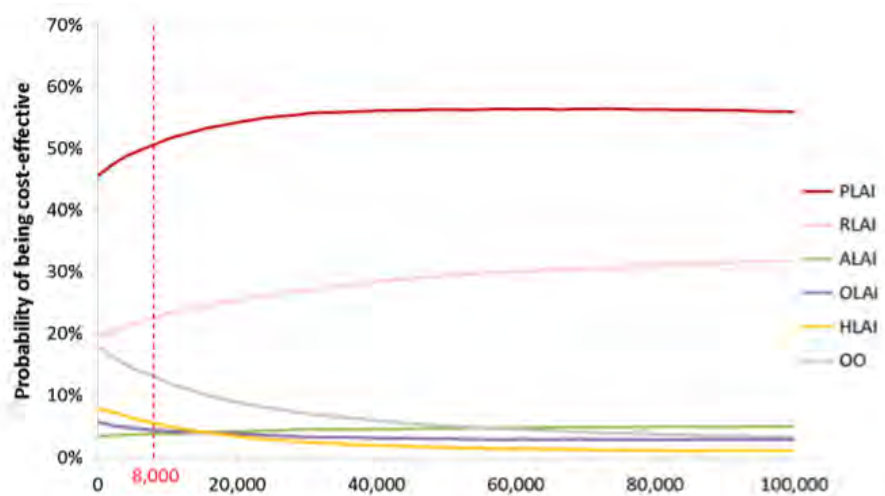


Figure 7. Courbe d'acceptabilité en termes de coûts par QALY gagnés. Source : Druais *et al.* (2016).

6. Discussion

i. Points forts

Cette étude est actuellement la seule qui évalue les ratios coût efficacité des antipsychotiques, à partir des données observationnelles françaises.

Aucun autre modèle évaluant l'efficacité des traitements en France n'a été trouvé dans la littérature. Les autres études économiques françaises concernant la schizophrénie sont une étude de type « coût de la maladie » sur un an(41) et une étude d'impact (taux de réhospitalisation et coûts) de deux APAP - rispéridone LAI et palipéridone LAI-(66).

Par ailleurs, la méthodologie de cette étude est aboutie et est en accord avec les recommandations HAS (cf. Annexe 2 page 109).

La modélisation est originale puisque le modèle de Markov prend en compte 2 périodes de temps, dans lesquelles les risques de rechutes sont distincts. Cette hypothèse a été faite en ligne avec la méthodologie utilisée dans la CGS(26).

Elle permet d'approcher de manière plus précise et réaliste la chronologie de prise en charge et d'évolution de la pathologie.

Le critère de résultat utilisé pour évaluer l'efficacité des traitements est le taux de réhospitalisation.

Le taux et les durées de réhospitalisation – donc de rechute psychotique – sont les marqueurs de rechute les plus pertinents(45) selon plusieurs travaux.

Les probabilités de survenue des EI sont différentes entre les phases de prévention et d'initiation, sauf pour la clozapine.

La prise en compte temporelle des EI est intéressante et originale. En effet, l'étude suédoise (Mehnert *et al.*(47), la plus proche méthodologiquement de la publication d'analyse), considère les mêmes EI, mais ne distingue pas les probabilités en fonction du temps.

ii. Limites

Une des premières limites est inhérente au modèle de Markov. En effet, les probabilités de transition sont stables au cours du temps. Or, en vie réelle, les taux de rechute varient en fonction du nombre de rechutes précédentes, c'est-à-dire qu'un patient ayant rechuté sera plus à risque de rechutes dans les mois suivants qu'un patient stabilisé. Cette limite structurale est due au fait que ce modèle est à mémoire limitée. La période la plus à risques est la phase d'initiation, en raison du diagnostic nouvellement établi et d'une éventuelle mauvaise acceptation de la maladie, donc une mauvaise observance aux soins. Enfin, la rechute apparaît dans la littérature comme temps-dépendante(40) : plus un patient rechute rapidement après l'instauration d'une prise en charge médicale, plus il sera à risque de rechute ultérieure.

Les principales limites présentées par les auteurs sont les nombreuses hypothèses faites dues au manque de données, l'hétérogénéité des pratiques cliniques dans le management de la schizophrénie et l'incertitude importante autour du coût d'hospitalisation en France.

Le manque de données françaises dans la pathologie schizophrénique est indéniable : les hypothèses implémentant le modèle sont donc nécessaires. Néanmoins, les auteurs manquent de discuter de

quelle manière s'est effectué le choix des experts (selon quels critères), les modalités de recueil de leurs avis, ainsi que leurs modalités de traitement.

D'un point de vue pharmacologique, seules les monothérapies sont prises en compte dans le modèle, afin d'évaluer l'impact de chaque molécule individuellement.

Or, nous savons qu'en vie réelle, les polythérapies par antipsychotiques sont nombreuses. Selon Huguélet *et al.*(32), 30% des patients seraient sous polythérapies.

Les posologies choisies sont issues des RCP des molécules, ce qui ne reflète pas exactement les prescriptions réelles.

Les doses paraissent peu élevées dans le modèle par rapport à la pratique courante. Des doses plus élevées de palipéridone LAI ont été testées en analyse de sensibilité (100 mg au lieu de 75 mg), ce qui n'a pas changé les conclusions.

L'étude de l'équipe de C. Pollet (EPSM-Lille) citée en page 43 confirme une utilisation de doses plus élevées.

Une étude de marché de plus grande ampleur pourrait être réalisée à l'avenir afin d'obtenir la dose moyenne utilisée en pratique courante pour chaque molécule, et donc d'approcher au plus près le coût de traitement réel.

Le profil de tolérance est considéré identique entre les formes orales et injectables (hypothèse selon avis d'experts).

Cette hypothèse simplificatrice pouvait apparaître comme une limite puisque l'on ne prenait pas en compte le décrement d'utilité lié à l'injection. En effet, des réactions au point d'injection à type d'œdème, induration et douleur peuvent survenir. En réalité, cette désutilité est contrebalancée par la vision protectrice que présente une injection de traitement retard chez certains patients (*le patient se sent rassuré par l'effet LP*)(33). Ce point aurait dû être discuté dans la publication.

Les probabilités de discontinuité de traitement (*ie.* rechute, switch et arrêt) sont considérées identiques entre les lignes de traitement. Or, en pratique clinique, les patients ayant subi une rechute sont plus à risque de rechute ultérieure, et les patients stabilisés depuis un an ont une probabilité moindre de rechuter ou de switcher à cause d'une intolérance. Ceci peut, selon l'avis d'experts, sous-estimer la proportion des patients continuant le traitement initial.

Ceci renvoie à la limite du modèle de Markov dit « à mémoire limitée ». La probabilité reste la même au cours du temps et ne prend pas en compte les évènements antérieurs (exemple : nombre de rechutes précédentes). Cette limite est retrouvée aussi concernant la probabilité de survenue de syndrome extrapyramidal (même probabilité à chaque cycle, sans tenir compte du risque au cycle précédent).

L'observance n'est pas prise en compte dans le modèle.

Ceci est difficile à capter car les données observationnelles françaises sont maigres, et que cette donnée est difficile à quantifier. Néanmoins, Mehnert *et al.*(47) ont simulé dans leur modèle trois niveaux d'observance pour chaque état. La source de données utilisée est une étude rétrospective américaine(67) évaluant la relation entre l'observance et les hospitalisations.

Il pourrait être intéressant que ce modèle soit actualisé afin de palier certaines limites, comme le manque de données françaises concernant l'aripiprazole LAI. En effet, au moment de la création du modèle de Markov, cette molécule venait juste d'être commercialisée en France (janvier 2015) donc des hypothèses avaient dues être faites.

C. Autres publications françaises sur les coûts de la schizophrénie

La publication de Raymond *et al.*(52), seule dans son genre en France, a présenté les résultats d'une étude sur la schizophrénie type « coût de la maladie ». Elle porte sur 79 patients et prend en compte les coûts médicaux directs, ainsi que les coûts de transport. Le coût médian d'un patient schizophrène est estimé à 10 065€ annuel, dont 84% correspond à la prise en charge hospitalière. Cette valeur est en accord avec les publications internationales sur le sujet. Les auteurs précisent que les facteurs discriminants sur les coûts sont l'hospitalisation complète, ainsi que le traitement par AP2G.

Par ailleurs, une étude coût-efficacité évaluant l'impact de deux APAP (rispéridone LAI et palipéridone LAI) a été menée par Boiteux-Jurain *et al.*(66). Ces traitements retard ont été comparés à la rispéridone *per os* sur deux plans : taux de réhospitalisations et coûts médicaux directs. Sur les 238 patients inclus, il apparaît que les APAP constituent une stratégie thérapeutique moins coûteuse que la rispéridone *per os*, en raison d'une diminution du taux de réhospitalisation, malgré un coût unitaire de traitement plus élevé.

Au cours d'une modélisation par arbre de décision, Llorca *et al.*(24) a comparé l'olanzapine voie orale et deux antipsychotiques injectables LP : l'halopéridol décanoate et la rispéridone injectable. Seuls les coûts directs ont été pris en compte et la perspective utilisée est celle de l'Assurance Maladie. Sur un horizon temporel de 2 ans, le coût du traitement par rispéridone LP est de 14 055€, celui de l'olanzapine orale est de 14 351€ et celui de l'halopéridol décanoate de 17 203€. Concernant les résultats en santé, le traitement par rispéridone LP est maintenu avec succès après 2 ans chez 82,7% des patients, chez 74,8% des patients pour l'olanzapine et chez 57,3% des patients pour l'halopéridol décanoate.

Les auteurs ont conclu à une meilleure continuité du traitement avec les antipsychotiques de 2^{ème} génération à LP et donc à une réduction des rechutes, associée à une diminution des consommations en ressources.

Enfin, un modèle médico-économique a été développé récemment par Otsuka France(68). La population est composée de celle de l'étude randomisée QUALIFY, essai multicentrique incluant des patients au Canada, aux Etats-Unis, en France et dans d'autres pays européens. Sur une période de 28 semaines, l'Abilify Maintena[®] apparaît moins coûteux que le Xeplion[®] (1 875€ et 2 334€ respectivement) et présente de meilleurs résultats en santé (+3,14 points sur l'échelle de qualité de vie et -0,22 point sur l'échelle CGI-S évaluant la sévérité clinique).

En conclusion, peu de données sont disponibles dans la littérature française à ce jour, malgré le poids important de la schizophrénie sur les dépenses de santé. Cette pathologie semble peu étudiée d'un point de vue médico-économique et les références françaises du coût de la schizophrénie sont trop anciennes.

Partie III : Notre étude en vie réelle

1) Origine

Des modélisations existent, dont l'exemple français est la publication de Druais *et al.* présentée précédemment ; mais peu de publications françaises incluant des données de vie réelle paraissent. Dans leur étude de type « coût de la maladie », Raymond *et al.* (2009) ont montré un coût annuel médian de prise en charge d'un patient schizophrène à 10 065€. Cette étude originale permet d'apporter des données de vie réelle dans l'évaluation de l'impact économique de la schizophrénie en France.

Par ailleurs, les antipsychotiques à libération prolongée (LP) constituent le poste de dépense médicamenteux le plus important des hôpitaux psychiatriques. Nous avons donc voulu effectuer une étude en vie réelle afin de mettre en lumière d'éventuelles différences d'efficacité, de tolérance et de coûts entre cinq de ces molécules. De plus, le choix d'inclure quatre hôpitaux dans notre analyse nous permet, d'une part, d'augmenter la puissance statistique de notre étude, et d'autre part, d'évaluer d'éventuelles différences de pratiques cliniques et de prescriptions.

2) Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude pharmaco-économique observationnelle rétrospective¹² et multicentrique basée sur des données en vie réelle récoltées auprès de quatre hôpitaux publics français.

A. Population retenue

La population de l'étude est une cohorte de patients schizophrènes ayant bénéficié d'une instauration de traitement par APAP entre le 1^{er} mars et le 30 septembre 2015, hospitalisés en hospitalisation complète dans quatre hôpitaux français publics spécialisés en psychiatrie :

- Centre Hospitalier Charles Perrens (CHCP) à Bordeaux : 502 lits¹³ d'hospitalisation complète
- L'Établissement Public de Santé Mentale Lille-Métropole (EPSM-LM) à Lille : 241 lits
- Centre Hospitalier Guillaume Régnier (CHGR) à Rennes : 806 lits

¹² Une étude rétrospective est une étude effectuée sur des patients inclus sur un critère situé au début de la période d'observation et dont la collecte des données est rétrospective.

¹³ L'unité utilisée dans ce paragraphe descriptif est le nombre de lits d'hospitalisation complète. Les hospitalisations de jour ou autres formes d'hospitalisations ne sont pas comptabilisées.

- Centre Hospitalier Gérard Marchant (CHGM) à Toulouse : 397 lits. Le CHGM présente une Unité Hospitalière Spécialement Aménagée (UHSA), secteur en charge de la population carcérale de la région.

Quatre centres ont été retenus afin d'avoir un effectif de patients suffisamment important pour avoir des résultats significatifs, tout en permettant une analyse dans les délais impartis. Ces centres ont été sollicités par entretien téléphonique selon leur répartition géographique afin d'évaluer d'éventuelles différences de pratiques. Leur implication dans l'étude s'est faite sur la base du volontariat et selon leur intérêt pour les travaux de recherche universitaires.

Les patients inclus devaient avoir reçu au moins une dose d'antipsychotique à action prolongée. A partir de leur date d'inclusion, un suivi prospectif des patients a été réalisé pendant une année (jusqu'au 30 septembre 2016 pour le dernier patient théorique).

B. Traitements étudiés

Les cinq molécules suivantes, administrées par voie intramusculaire, ont été retenues : Abilify Maintena® (ALAI = *aripiprazole long-acting injection*), Risperdal Consta® (RLAI = *risperidone LAI*), Xeplion® (PLAI = *paliperidone LAI*), Zypadhera® (OLAI = *olanzapine LAI*) et Haldol Decanoas® (HLAI = *haloperidol LAI*)¹⁴. Les quatre premières sont les APAP disponibles en France dans l'indication, alors que la dernière est la molécule LP de première génération la plus représentée en volume de prescription(69). Ce choix est en cohérence avec la publication de Druais *et al.* étudiée précédemment.

C. Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la tolérance des différentes stratégies thérapeutiques injectables disponibles, au regard du coût. L'efficacité est évaluée par le taux de ré-hospitalisations annuel (qui définira le taux de rechutes) des patients traités par antipsychotiques à libération prolongée en vie réelle.

Seules sont prises en compte les hospitalisations complètes. Les hospitalisations de jour ou visites en Centre Médico-Psychologiques (CMP) sont exclues.

¹⁴ Les Dénominations Communes Internationales (DCI) sont notées dans le tableau 2 page 28.

D. Données collectées

Les patients éligibles ont été identifiés grâce aux bases de données internes aux Pharmacies à Usage Intérieur (PUI). Le recueil des données est effectué à partir des dossiers patients informatisés (DPI) et des bases de données du Département d'Information Médicale (DIM) de chaque Centre Hospitalier.

Elles sont de deux types :

1) Données patients extraites du DPI ou du DIM :

- informations générales sur le patient (âge, sexe,...),
- diagnostic psychiatrique (selon la classification CIM-10),
- facteurs de risque (addictions, précarité),
- morbi-mortalité (événements indésirables, décès),
- si arrêt de traitement : cause et alternative thérapeutique
- si réhospitalisation : délai par rapport à l'instauration de l'APAP et durée d'hospitalisation complète
- éventuellement ruptures thérapeutiques ou perdus de vue

2) Données économiques hospitalières :

- Coût d'hospitalisation : coût d'une journée d'hospitalisation complète remboursée par la Sécurité Sociale multiplié par le nombre de jours d'hospitalisation complète
- Médicaments : prix d'achat hors taxes (HT)

La réhospitalisation signe la rechute psychotique. Si deux réhospitalisations ou plus sont séparées de moins d'un mois, elles sont fusionnées pour ne faire qu'une. Au-delà d'un mois, elles sont considérées comme deux réhospitalisations distinctes. La durée totale de réhospitalisation est la somme des durées de chaque séjour en hospitalisation complète sur la période de suivi du patient. Les patients qui ne sont jamais sortis de leur hospitalisation initiale (n= 13) ou qui sont incarcérés (n= 13) dans une unité type UHSA ont quand même été pris en compte pour l'analyse statistique, la sélection se faisant sur le code diagnostic.

La rechute psychotique est définie comme une rechute d'épisode psychotique. Les rechutes dépressives dues à un événement intercurrent - comme un décès - sont exclues.

Les diagnostics retenus ont été codés selon leur classification CIM-10 FR 2015 à usage PMSI(70). Huit catégories de diagnostics ont été retenues (cf. tableau 8 ci-dessous).

Tableau 8. Catégories de diagnostics retenus dans l'analyse.

Numéro de catégorie utilisé	Grands groupes de diagnostics psychiatriques	Code(s)	Libellés exacts des diagnostics rencontrés dans la cohorte, selon la classification CIM-10
1	Schizophrénies	F20	Schizophrénie paranoïde (F20.0), hétéroforme (F20.1), indifférenciée (F20.3), dépression postschizophrénique (F20.4), résiduelle (F20.5), schizophrénie simple (F20.6), schizophrénie, sans précision (F20.9), trouble schizotypique (F21)
2	Troubles délirants persistants	F22	Trouble délirant (F22.0), trouble délirant persistant, sans précision (F22.9)
3	Troubles schizoaffectifs	F25	Trouble schizoaffectif, type maniaque (F25.0), type dépressif (F25.1), type mixte (F25.2), sans précision (F25.9)
4	Troubles bipolaires	F31	Trouble affectif bipolaire, épisode actuel hypomaniaque (F31.0), épisode actuel maniaque sans symptômes psychotiques (F31.1), épisode actuel maniaque avec symptômes psychotiques (F31.2), épisode actuel de dépression légère ou moyenne (F31.3), épisode actuel mixte (F31.6), actuellement en rémission (F31.7), sans précision (F31.9)
5	Troubles de la personnalité	F60 F69	Troubles spécifiques de la personnalité Trouble de la personnalité et du comportement chez l'adulte, sans précision
6	Diagnostics pédopsychiatriques	F43 F84 F89 F91	Réaction à un facteur de stress sévère, et troubles de l'adaptation Troubles envahissants du développement Trouble du développement psychologique, sans précision Troubles des conduites
7	Autres	F29 F38 F92	Psychose non organique, sans précision Autres troubles de l'humeur [affectifs] Troubles mixtes des conduites et troubles émotionnels
8	Troubles psychotiques aigus et transitoires	F23	Troubles psychotiques aigus et transitoires

Les huit catégories sont utilisées pour la partie de résultats 3.A. « Etat des lieux des pratiques – cohorte générale ».

Seules les catégories 1, 2 et 3 (diagnostics F20, F21, F22 et F25) sont considérées dans la partie statistique descriptive 3.B. Cette sélection est faite afin de ne conserver que les patients ayant un

diagnostic « schizophrénique ou apparenté », comme l'on fait M. Boiteux et E. Tissot dans leur étude en vie réelle publiée en 2015(66), et comme recommandé dans les « recommandations formalisées d'experts » de l'AFPBN(27).

Suite à des discussions avec plusieurs psychiatres et pharmaciens hospitaliers, les patients présentant le diagnostic F23 (« Troubles psychotiques aigus et transitoires ») n'ont pas été inclus dans l'analyse « schizophrènes et apparentés ». En effet, ces patients, présentant un épisode délirant aigu, ne vont pas évoluer de la même manière : nous considérons habituellement qu'un tiers des patients vont évoluer vers une schizophrénie, un tiers vers un trouble bipolaire et un tiers n'évolueront vers aucune pathologie chronique. L'incertitude autour du devenir de ces patients (n=15) dans notre étude nous a incités à les exclure de l'analyse « schizophrènes et apparentés ».

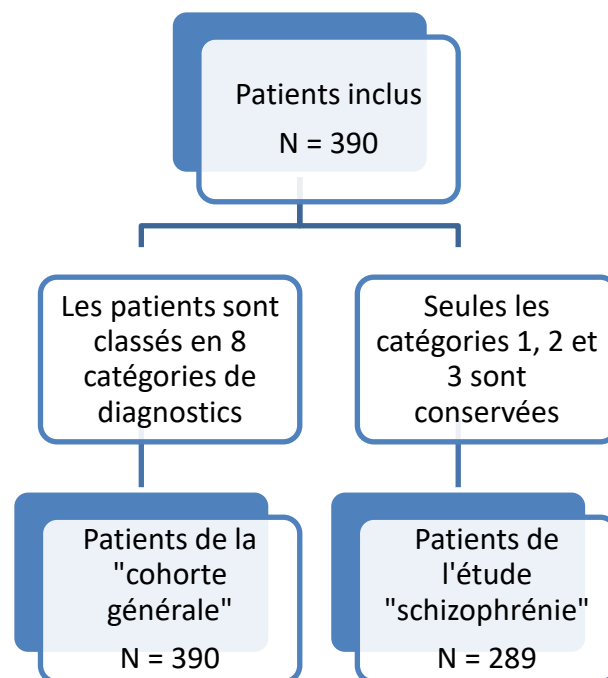


Figure 8. Flow chart de l'étude.

Cette sélection présente l'avantage de conserver une grande partie de notre cohorte. De plus, les diagnostics des catégories 1, 2 et 3 sont souvent imbriqués. Ainsi, certains sujets possèdent les diagnostics F20 et F25 sur un même compte-rendu d'hospitalisation. Ceci révèle la complexité pour les psychiatres à poser un diagnostic de certitude chez certains patients, notamment lors de leurs premiers contacts avec la psychiatrie.

E. Coûts valorisés

L'analyse est réalisée selon la perspective de l'hôpital public. Seuls les coûts directs médicaux de la prise en charge hospitalière sont pris en compte, c'est-à-dire les coûts des réhospitalisations en hospitalisation complète et les coûts médicamenteux. L'hospitalisation initiale (*ie.* celle durant laquelle la molécule retard est instaurée), n'est pas prise en compte dans notre étude rétrolective. Les coûts directs ambulatoires (consultations, médicaments ambulatoires, visite infirmier à domicile, passage en Centre Médico-Psychologique,...), directs non médicaux (transports) et les coûts indirects (perte de productivité de patient et de ses aidants) ne sont pas pris en compte.

Le coût annuel des réhospitalisations par patient correspond au produit du coût moyen pondéré d'une journée d'hospitalisation complète (HC) et du nombre de jours d'HC. Ces tarifs de prestations journalières ont été ajustés sur l'année (2015 ou 2016) et ont été pondérés selon les effectifs de patients inclus dans chaque centre.

Les coûts des traitements sont issus des prix d'acquisition hors taxes (HT) négociés par les hôpitaux au moment de l'étude. Le prix a été fixé lors d'un appel d'offre public, soit à titre individuel, soit *via* un groupement d'achat. Ces coûts ont été pondérés selon les effectifs de chaque centre.

F. Analyses

Les statistiques descriptives simples (tests du Chi-2) sont effectuées avec Microsoft Excel 2010® (Microsoft, USA) et vérifiées une fois sur le site Biostatgv® <https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests> accessible en ligne.

Les comparaisons multiples sont développées à l'aide du logiciel SAS 9.3® Enterprise Guide (SAS Institute North Carolina, USA) en environnement Windows. Des tests de Chi-2 et de Kruskal-Wallis ont été effectués.

Les principes généraux de ces tests sont décrits en annexe 5, page 113.

3) Résultats

A. Etat des lieux des pratiques – cohorte générale

Trois-cent quatre-vingt-dix (390) patients ont été inclus dans l'étude. Le sex ratio Homme/Femme (H/F) est de 2,3. L'âge moyen est de 37 ans \pm 13 ans, la médiane étant de 34 ans (étendue [15-85]). Deux catégories d'âges extrêmes ont été observées : les mineurs et les patients de 65 ans et plus. Une description spécifique de ces sous-populations est effectuée en annexe 4, page 112.

Sept décès ont été constatés dont 6 hommes. Tous étaient traités par APAP. Un seul patient est décédé de suicide, 3 de cause inconnue, 1 de cause accidentelle et 2 de cause somatique (obésité morbide et overdose de drogues).

La répartition des patients selon la molécule et l'établissement d'hospitalisation est décrite dans le tableau 9 ci-dessous. Nous observons une proportion relative de prescription de Xeplion[®] plus importante à Bordeaux (50%), d'Abilify Maintena[®] (45%) et de Risperdal Consta[®] (19%) à Toulouse. Le Zypadhera[®] est, quant à lui, plus prescrit à Rennes (14% vs 1 à 6% pour les autres villes). Enfin, le seul antipsychotique de 1^{ère} génération représenté dans la cohorte, l'Haldol Decanoas[®], est très faiblement prescrit à Rennes (2% des prescriptions totales) alors qu'il représente 1/5^{ème} des prescriptions toulousaines.

Tableau 9. Effectifs de patients par molécule et par établissement (N = 390).

Molécule / Etablissement	Centre Hospitalier Charles Perrens (Bordeaux)	EPSM Lille-Métropole (Lille)	Centre Hospitalier Guillaume Régnier (Rennes)	Centre Hospitalier Gérard Marchant (Toulouse)	TOTAL
	Abilify Maintena [®]	25 (24%)	16 (25%)	40 (33%)	
Haldol Decanoas [®]	15 (14%)	10 (16%)	2 (2%)	21 (21%)	48 (12%)
Risperdal Consta [®]	9 (9%)	5 (8%)	10 (8%)	19 (19%)	43 (11%)
Xeplion [®]	52 (50%)	29 (45%)	51 (43%)	15 (15%)	147 (38%)
Zypadhera [®]	4 (4%)	4 (6%)	17 (14%)	1 (1%)	26 (7%)
TOTAL	105 (100%)	64 (100%)	120 (100%)	101 (100%)	390 (100%)

Le diagnostic de « schizophrénie » (code F20) est le plus représenté (207 patients soit 53% de la cohorte). Parmi ceux-ci, la « schizophrénie paranoïde » (F20.0) est la plus fréquente (97 patients) :

elle représente 47% des diagnostics de schizophrénie. La répartition de chaque diagnostic est décrite dans la figure 9 ci-dessous.

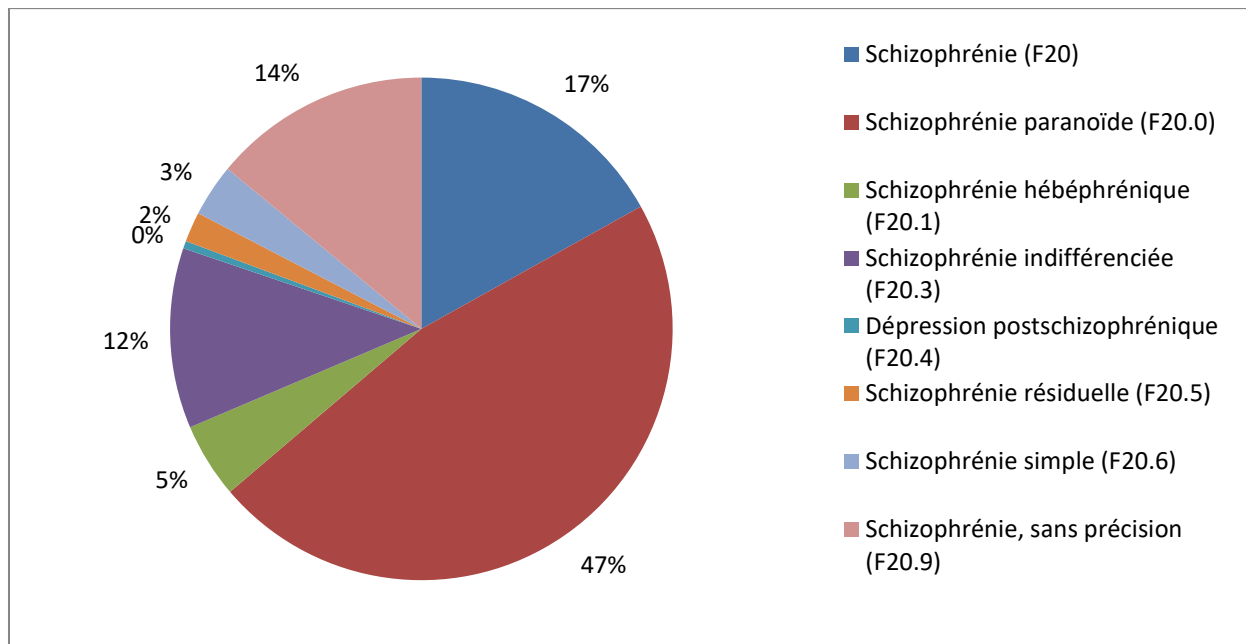


Figure 9. Répartition des diagnostics schizophréniques (F20) dans la cohorte générale.

Les diagnostics pédopsychiatriques (catégorie 6 du tableau 8 page 66) représentent 10 patients (3%) et les troubles de la personnalité (catégorie 5) 14 patients (4%).

Par ailleurs, les troubles affectifs bipolaires sont observés chez 40 sujets, soit 10% de l'effectif.

Un patient a bénéficié d'un traitement APAP (olanzapine LAI) pour une indication hors AMM atypique, son diagnostic principal étant l'anorexie mentale (F50.0).

Enfin, des diagnostics aigus ont été retrouvés, sans qu'un diagnostic de pathologie chronique ait été établi lors de l'instauration du traitement retard. Cinq pourcents des patients sont concernés : 15 « troubles psychotiques aigus et transitoires » (F23) et 3 « épisodes maniaques » (F30).

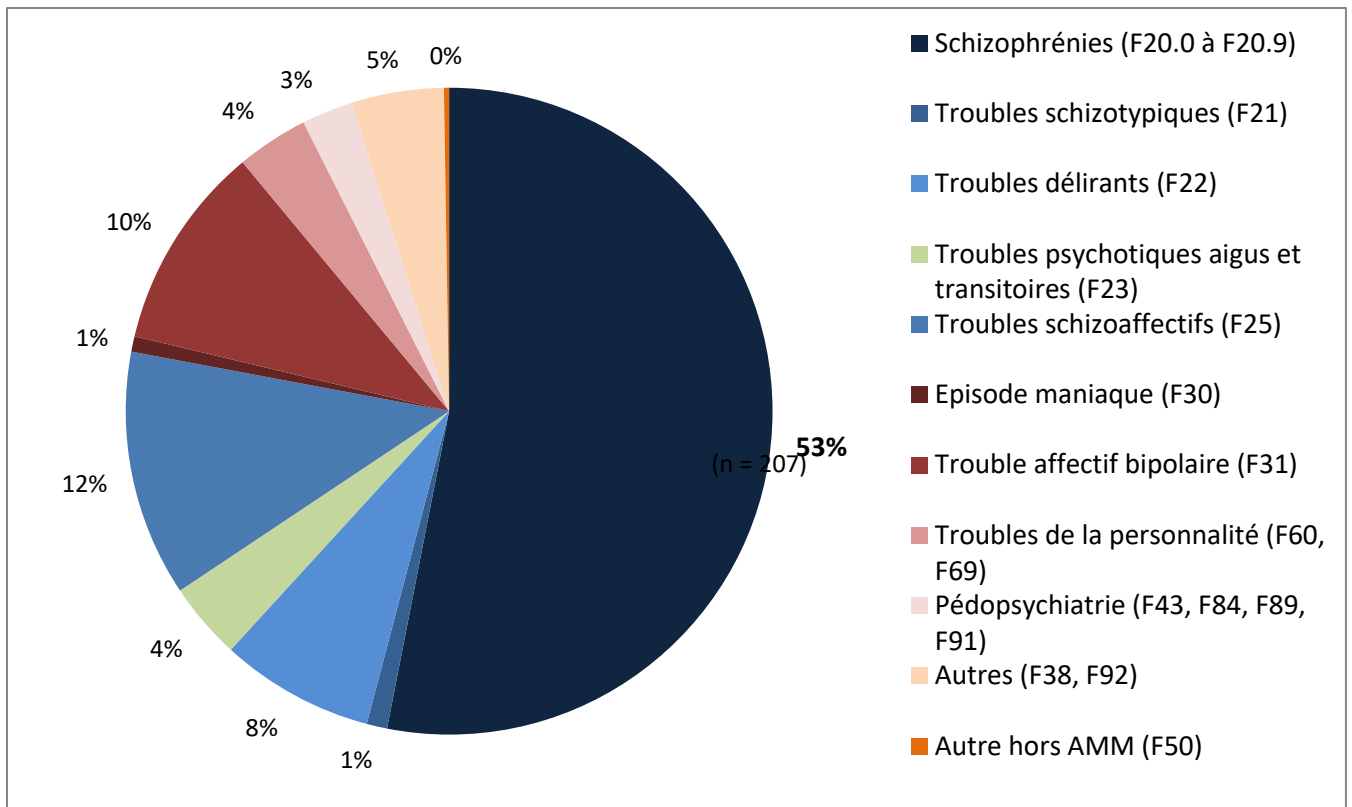


Figure 10. Répartition des diagnostics dans la cohorte générale.

Nous allons maintenant nous concentrer sur les patients présentant un trouble schizophrénique. Dans une première partie, nous effectuerons des statistiques descriptives. Dans une seconde partie, une comparaison statistique multiple va être effectuée.

B. Population de l'étude « schizophrènes et apparentés »

Seuls les diagnostics correspondant aux « troubles schizophréniques et apparentés » F20, F21, F22 et F25 ont été retenus (cf. partie 2. Matériels et méthode). Ceux-ci représentent 289 patients soit 74% des patients de notre cohorte.

1. Démographie de la population d'étude

Dans la population « schizophrénie et apparentés », le sex ratio H/F est de 2,2 (cf. Tableau 11) : il varie de 1,6 à 3,3 selon la ville. Malgré une proportion d'hommes et de femmes variable entre les villes (de 23% de femmes à Toulouse à 39% à Rennes), le test de Chi-2 sur les pourcentages de chaque sexe ne montre pas de différence significative.

L'âge moyen observé est de 38,3 ans (écart-type = 12,8) et la médiane est de 36 ans. La classe d'âge la plus largement représentée est la classe des 25-35 ans, suivie de la classe des 45 ans et plus. Enfin la classe la moins nombreuse est celle des 15-25 ans. Bien que la moyenne d'âge apparaisse légèrement plus élevée à Rennes, la différence des moyennes d'âge entre les villes n'est pas significative ($p > 0,05$; test de Kruskal-Wallis).

Les trois décès survenus durant l'étude sont dus à un arrêt cardiorespiratoire lors d'une overdose, à une cause non médicale et une cause de décès n'a pas été retrouvée. Aucun décès ne serait donc lié aux effets indésirables des traitements ou à une autolyse.

Tableau 10. Caractéristiques générales de la population « schizophrènes et apparentés ».

		Bordeaux	Lille	Rennes	Toulouse	TOTAL
Effectif total		78	46	92	73	289
Age à l'inclusion (en années)	Moyenne (ET)	37,7 (11,7)	37,4 (12,4)	41,0 (14,0)	36,1 (12,2)	38,3 (12,8)*
	Médiane	35	35	38	35	36
	Etendue	[18-66]	[20-72]	[15-85]	[18-80]	[15-85]
	Q1-Q3	27,25-47	29-44	30,75-51	27-43	29-47
Classe d'âge à l'inclusion (en années)	[15-25[8	8	8	11	35
	[25-35[31	12	32	25	100
	[35-45[16	14	16	21	67
	≥ 45	23	12	36	16	87
Décès durant l'étude	N (%)	1 (1%)	0	2 (2%)	0	3 (1%)

*Différence non significative avec la cohorte générale.

Concernant l'aspect sociologique (cf. tableau 11 p. 74), les patients sont majoritairement célibataires (75%) et sans enfant (74%). La parentalité est un critère non statistiquement différent entre les populations des quatre villes ($p > 0,05$; test du Chi-2) : les patients rennais sont les plus nombreux à être parents (30%) et les patients bordelais les moins nombreux (18%).

La moitié de la population (51%) vit seule, 7% des patients sont Sans Domicile Fixe, 4% vivent en foyer spécialisé ou en famille d'accueil et enfin 1% sont incarcérés (au sein de la structure toulousaine UHSA).

La majorité de la cohorte (74%) est sans emploi. Trente-huit patients travaillent (13%), que ce soit à temps plein, partiel ou dans un ITEP (Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique). Les étudiants ou écoliers, les retraités et les demandeurs d'emploi représentent des parts beaucoup plus faibles de l'effectif (respectivement 1%, 3% et 5%).

Concernant la condition de vie, 14% de la population d'étude vit dans des conditions précaires. Ce critère est statistiquement différent entre les quatre populations géographiques ($p = 9,59 \times 10^{-5}$, test du Chi-2). Une proportion plus importante de précarité est observée à Toulouse (29%) et le taux le plus bas est constaté à Rennes (5%).

La plupart des patients ne possède pas de mesure de protection (49%), une partie est sous tutelle ou curatelle¹⁵ (37%) et une minorité de la population est sous sauvegarde de justice¹⁶ (1%). Notons cependant que ce critère est souvent non renseigné (13%).

Une prestation handicap, l'Allocation Adulte Handicapé (AAH) dans la quasi-totalité des cas, est reçue par 166 patients (37%). Une différence significative est observée entre les groupes de populations géographiques ($p = 1,47 \times 10^{-9}$, test du Chi-2).

¹⁵ Mesures de protection juridique par laquelle une personne, en priorité un membre de la famille, aide le patient vulnérable à protéger ses intérêts. La différence entre la tutelle et la curatelle se situe dans le degré de contrainte appliqué aux actions du majeur qui en fait l'objet. La tutelle est la mesure de protection juridique ayant le plus de conséquences sur les actions du majeur protégé. La curatelle est un régime intermédiaire entre la tutelle et la sauvegarde de justice (source : www.service-public.fr).

¹⁶ Mesure de protection juridique de courte durée qui permet à un majeur d'être représenté pour accomplir certains actes. Cette mesure peut éviter de prononcer une tutelle ou une curatelle, plus contraignantes. (source : www.service-public.fr).

Tableau 11. Caractéristiques sociodémographiques de la population de l'étude (n = 289) en fonction de la ville de prise en charge.

		Bordeaux	Lille	Rennes	Toulouse	TOTAL	P-value
Effectif total		78	46	92	73	289	
Sexe	<i>Hommes - n(%)</i>	55 (71%)	31 (67%)	56 (61%)	56 (77%)	198 (69%)	p > 0,05
	<i>Femmes - n(%)</i>	23 (29%)	15 (33%)	36 (39%)	17 (23%)	90 (31%)	NS
Sex ratio	<i>H/F</i>	2,4	2,1	1,6	3,3	2,2	
Logement	<i>Précaire</i>	9 (12%)	6 (13%)	5 (5%)	21 (29%)	41 (14%)	9,59E-05*
	<i>Stable</i>	69 (88%)	36 (78%)	87 (95%)	47 (64%)	239 (83%)	
	<i>NR</i>	0	4 (9%)	0	5 (7%)	9 (3%)	
Activité professionnelle	<i>Oui</i>	9 (12%)	6 (13%)	18 (25%)	5 (5%)	38 (13%)	Pas de test possible**
	<i>Non</i>	57 (73%)	33 (72%)	67 (92%)	58 (63%)	215 (74%)	
	<i>Demandeur d'emploi depuis < 12 mois</i>	5 (6%)	4 (9%)	0	6 (7%)	15 (5%)	
	<i>Retraité</i>	1 (1%)	2 (4%)	5 (7%)	2 (2%)	10 (3%)	
	<i>Ecolier/Étudiant</i>	0	0	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	
	<i>Non renseigné</i>	6 (8%)	1 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	9 (3%)	
	<i>Non renseigné</i>	6 (8%)	1 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	9 (3%)	
Situation matrimoniale	<i>Célibataire</i>	65 (83%)	35 (76%)	58 (79%)	58 (63%)	216 (75%)	Pas de test possible
	<i>Séparé / divorcé</i>	5 (6%)	7 (15%)	18 (25%)	11 (12%)	41 (14%)	
	<i>Marié / en couple</i>	8 (10%)	3 (7%)	13 (18%)	3 (3%)	27 (9%)	
	<i>Veuf</i>	0	1 (2%)	2 (3%)	0	3 (1%)	
	<i>NA (mineurs)</i>	0	0	1 (1%)	0	1 (0%)	
	<i>Non renseigné</i>	0	0	0	1 (1%)	1 (0%)	
Enfants	<i>Oui</i>	14 (18%)	13 (28%)	28 (30%)	19 (26%)	74 (26%)	p > 0,05
	<i>Non</i>	64 (82%)	33 (72%)	64 (70%)	54 (74%)	215 (74%)	NS
Mesure de protection	<i>Oui</i>	33 (42%)	20 (43%)	27 (29%)	27 (37%)	107 (37%)	Pas de test possible
	<i>Non</i>	32 (41%)	7 (15%)	64 (70%)	38 (52%)	141 (49%)	
	<i>Sauvegarde de justice</i>	1 (1%)	0	0	1 (1%)	2 (1%)	
	<i>Non renseigné</i>	12 (15%)	19 (41%)	1 (1%)	7 (10%)	39 (13%)	
Prestation handicap	<i>Oui</i>	54 (69%)	30 (65%)	36 (39%)	46 (63%)	166 (37%)	1,47E-09*
	<i>Non</i>	15 (19%)	2 (4%)	56 (61%)	20 (27%)	93 (49%)	
	<i>Non renseigné</i>	9 (12%)	14 (30%)	0	7 (10%)	30 (1%)	

		Bordeaux	Lille	Rennes	Toulouse	TOTAL	P-value
Mode de vie	<i>Vit seul</i>	38 (49%)	22 (48%)	56 (61%)	30 (41%)	146 (51%)	Pas de test possible
	<i>En couple</i>	6 (8%)	4 (9%)	9 (10%)	0	19 (7%)	
	<i>Vit avec proches</i>	30 (38%)	17 (37%)	18 (20%)	21 (29%)	86 (30%)	
	<i>En foyer / famille d'accueil</i>	2 (3%)	3 (7%)	5 (5%)	3 (4%)	13 (4%)	
	<i>SDF</i>	2 (3%)	0 (0%)	3 (3%)	15 (21%)	20 (7%)	
	<i>Incarcéré (UHSA)</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%)	3 (1%)	
	<i>Non renseigné</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	

NS = Non Significatif

* Les tests du Chi-2 effectués n'ont pas pris en compte les « non renseignés » (NR).

** Pas de test possible lorsque les conditions de réalisation du test du Chi-2 ne sont pas réunies (c'est-à-dire au moins 1 des effectifs théoriques inférieur à 5).

Pour les autres paramètres sociodémographiques – à savoir l'activité professionnelle, la situation matrimoniale, la présence d'une mesure de protection et le mode de vie – n'ont pas pu être testés en analyse multivariée, en raison de certains effectifs trop faibles.

Tableau 12. Caractéristiques générales de la population « schizophrènes et apparentés ».

Classes d'âges		[15-25[[25-35[[35-45[≥45	Total général
Effectif total		35	100	67	87	289
Sexe	<i>Hommes - n(%)</i>	29 (83%)	73 (73%)	47 (70%)	49 (56%)	198 (69%)
	<i>Femmes - n(%)</i>	6 (17%)	27 (27%)	20 (30%)	38 (44%)	91 (31%)
Logement	<i>Précaire</i>	2 (6%)	17 (17%)	16 (24%)	6 (7%)	41 (14%)
	<i>Stable</i>	32 (91%)	81 (81%)	48 (72%)	78 (90%)	239 (83%)
	<i>NR</i>	1 (3%)	2 (2%)	3 (4%)	3 (3%)	9 (3%)
Activité professionnelle	<i>Oui</i>	5 (14%)	14 (14%)	9 (13%)	10 (11%)	38 (13%)
	<i>Non</i>	23 (66%)	74 (74%)	54 (81%)	64 (74%)	215 (74%)
	<i>Demandeur d'emploi depuis moins de 12 mois</i>	4 (11%)	8 (8%)	2 (3%)	1 (1%)	15 (5%)
	<i>Retraité</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (11%)	10 (3%)
	<i>Ecolier / Etudiant</i>	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)
	<i>Non renseigné</i>	1 (3%)	4 (4%)	2 (3%)	2 (2%)	9 (3%)

Classes d'âges		[15-25[[25-35[[35-45[≥45	Total général
Situation matrimoniale	<i>Célibataire</i>	33 (94%)	80 (80%)	46 (69%)	57 (66%)	216 (75%)
	<i>Séparé / divorcé</i>	1 (3%)	8 (8%)	13 (19%)	19 (22%)	41 (14%)
	<i>Marié / en couple</i>	0 (0%)	12 (12%)	7 (10%)	8 (9%)	27 (9%)
	<i>Veuf</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3%)	3 (1%)
	<i>NA (mineurs)</i>	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)
	<i>Non renseigné</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (0%)
Enfants	<i>Oui</i>	3 (9%)	17 (17%)	22 (33%)	32 (37%)	74 (26%)
	<i>Non</i>	32 (91%)	83 (83%)	45 (67%)	55 (63%)	215 (74%)
Mesure de protection	<i>Oui</i>	12 (34%)	31 (31%)	23 (34%)	41 (47%)	107 (37%)
	<i>Non</i>	16 (46%)	46 (46%)	39 (58%)	40 (46%)	141 (49%)
	<i>Sauvegarde de justice</i>	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	2 (1%)
	<i>Non renseigné</i>	7 (20%)	22 (22%)	4 (6%)	6 (7%)	39 (13%)
Prestation handicap	<i>Oui</i>	16 (46%)	62 (62%)	42 (63%)	46 (53%)	166 (57%)
	<i>Non</i>	14 (40%)	30 (30%)	20 (30%)	29 (33%)	93 (32%)
	<i>Non renseigné</i>	5 (14%)	8 (8%)	5 (7%)	12 (14%)	30 (10%)
Mode de vie	<i>Vit seul</i>	6 (17%)	47 (47%)	34 (51%)	59 (68%)	146 (51%)
	<i>En couple</i>	1 (3%)	8 (8%)	3 (4%)	7 (8%)	19 (7%)
	<i>Vit avec proches</i>	23 (66%)	33 (33%)	17 (25%)	13 (15%)	86 (30%)
	<i>En foyer / famille d'accueil</i>	4 (11%)	5 (5%)	3 (4%)	1 (1%)	13 (4%)
	<i>SDF</i>	1 (3%)	5 (5%)	8 (12%)	6 (7%)	20 (7%)
	<i>Incarcéré (UHSA)</i>	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	3 (1%)
	<i>Non renseigné</i>	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	2 (1%)

2. Facteurs de risques

Concernant les comorbidités, les addictions ont été groupées en cinq catégories : tabac, alcool, cannabis, médicaments et polytoxicomanie. Dans cette dernière catégorie, les drogues suivantes ont été retrouvées : tabac, alcool, cannabis, médicaments (benzodiazépines principalement), héroïne, cocaïne, ecstasy, MDMA, LSD, opiacés, jeux et sexe.

Dans la population étudiée, 69% (n=200) des patients présentent une toxicomanie. Parmi ceux-ci, 48% sont polytoxicomanes, 22% sont tabagiques, 18% consomment du cannabis, 11% subissent une dépendance à l'alcool, et enfin 2% présentent une addiction isolée à des substances médicamenteuses.

Comme décrit dans le tableau 13, les patients ne présentant aucune addiction sont plus nombreux dans le groupe Abilify Maintena® (38%), Xeplion® (33%) et l'Haldol Decanoas® (29%). *A contrario*, seuls 10% des patients Zypadhera® et 15% des patients Risperdal Consta® sont exempts d'addiction. Les taux de polytoxicomanies apparaissent similaires entre les groupes de molécules : la différence n'est pas statistiquement significative.

Tableau 13. Addictions associées en fonction de la molécule prescrite.

Addiction(s)	Abilify Maintena®	Haldol Decanoas®	Risperdal Consta®	Xeplion®	Zypadhera®	Total
Aucune	34 (38%)	12 (29%)	4 (15%)	37 (33%)	2 (10%)	89 (31%)
Médicaments	0	0	2 (7%)	1 (1%)	0	3 (1%)
Alcool	4 (4%)	2 (5%)	1 (4%)	11 (10%)	3 (15%)	21 (7%)
Polytoxicomanie	26 (29%)	13 (32%)	10 (37%)	40 (36%)	7 (35%)	96 (33%)
Tabac	14 (16%)	9 (22%)	5 (19%)	13 (12%)	3 (15%)	44 (15%)
Cannabis	12 (13%)	5 (12%)	5 (19%)	9 (8%)	5 (25%)	36 (12%)

Par ailleurs (cf. tableau 14), les polytoxicomanies sont plus nombreuses à Bordeaux et Lille (46% des patients pour chaque ville) comparativement à Rennes et Toulouse (respectivement 24% et 23%). Le cannabis est, par ailleurs, très présent à Toulouse. Rennes est la ville où les patients ne présentant aucune addiction sont les plus nombreux (49%).

Tableau 14. Addictions associées en fonction de la ville de prise en charge.

Addiction(s)	Bordeaux	Lille	Toulouse	Rennes	Total général
Aucune	21 (27%)	12 (26%)	11 (15%)	45 (49%)	89 (31%)
Médicaments	1 (1%)	1 (2%)	0	1 (1%)	3 (1%)
Alcool	5 (6%)	1 (2%)	3 (4%)	12 (13%)	21 (7%)
Polytoxicomanie	36 (46%)	21 (46%)	17 (23%)	22 (24%)	96 (33%)
Tabac	13 (17%)	11 (24%)	14 (19%)	6 (7%)	44 (15%)
Cannabis	2 (3%)	0	28 (38%)	6 (7%)	36 (12%)

Le risque suicidaire, exposé dans le tableau 15, est présent chez un quart des patients (n = 71). Aucune différence significative ($p > 0,05$) n'est retrouvée entre les villes malgré le fait que Lille présente un taux inférieur (15%). Ce résultat est à nuancer par le fait que beaucoup de « non renseignés » sont observés sur la cohorte lilloise. Les autres taux de risques suicidaires sont comparables entre les trois autres villes.

Tableau 15. Risque suicidaire en fonction de la ville de prise en charge.

Risque suicidaire	Bordeaux	Lille	Toulouse	Rennes	Total général
Oui	20 (26%)	7 (15%)	21 (29%)	23 (25%)	71 (24,6%)
Non	58 (74%)	35 (76%)	52 (71%)	68 (74%)	213 (73,7%)
NR	0 (0%)	4 (9%)	0 (0%)	1 (1%)	5 (1,7%)

Le taux de risque suicidaire n'apparaît significativement pas différent entre les molécules ($p > 0,05$; test du Chi-2). Il est plus important pour l'Abilify Maintena® (32%) et moins élevé pour le Xeplion® (20%).

Tableau 16. Risque suicidaire en fonction de la molécule prescrite.

Risque suicidaire	Abilify Maintena®	Haldol Decanoas®	Risperdal Consta®	Xeplion®	Zypadhera®	Total général
Oui	29 (32%)	9 (22%)	6 (22%)	22 (20%)	5 (25%)	71 (24,6%)
Non	61 (68%)	29 (71%)	20 (74%)	88 (79%)	15 (75%)	213 (73,7%)
NR	0 (0%)	3 (7%)	1 (4%)	1 (1%)	0 (0%)	5 (1,7%)

3. Traitements

La molécule la plus prescrite est la palipéridone LAI ($n = 111$), suivie de l'aripiprazole LAI ($n = 90$), l'halopéridol LAI ($n = 41$) et la rispéridone LAI ($n = 27$). Enfin, la molécule la moins prescrite est l'olanzapine LAI ($n = 20$).

L'âge apparaît différent selon les groupes. L'âge médian et moyen est plus élevé pour l'Haldol Decanoas® (40,5 et 42,4 ans) et plus bas pour le Zypadhera® (33,5 et 35 ans), comme présenté dans le tableau 16 ci-dessous. Cette différence n'est pas significative selon le test de Kruskal-Wallis ($p > 0,05$). Si l'on compare deux à deux les valeurs extrêmes (groupes Zypadhera® et Haldol Decanoas®), nous obtenons, par contre, une différence significative ($p < 0,05$).

Tableau 16. Age des patients en fonction de la molécule prescrite.

	Abilify Maintena®	Xeplion®	Risperdal Consta®	Zypadhera®	Haldol Decanoas®	TOTAL
Effectifs	90	111	27	20	41	289
Moyenne (ans)	37,3	38,2	38,6	35,0	42,4	38,3
Médiane (ans)	35,0	35,0	37,0	33,5	40,5	36,0
ET (ans)	12,8	12,6	12,1	11,4	13,9	12,8

Les caractéristiques sociodémographiques des patients selon leur groupe de traitement sont décrites dans le tableau 17 page 79.

Le sex ratio (H/F) diffère grandement entre les molécules (de 1,6 à 5,7), mais les effectifs étant très disparates, le test statistique du Chi-2 (effectué sur les proportions d'hommes et de femmes observées dans chaque groupe) ne retrouve pas de différence significative entre les molécules ($p > 0,05$). Les hommes restent cependant dans tous les groupes majoritaires.

Le taux de parentalité le plus faible est observé pour l'Haldol Decanoas® (17%) et le plus élevé pour le Risperdal Consta® (37%). Lors de l'analyse multivariée, la différence apparaît non significative entre les groupes de molécules ($p > 0,05$).

Les patients sous Haldol Decanoas® sont plus souvent en situation précaire (27%) que pour les autres groupes. Concernant la situation professionnelle, ils sont moins souvent en activité (5%) et les retraités sont plus nombreux (7%). Ce groupe présente le taux de mesure de protection le plus élevé (51%). Une différence significative est observée pour la prestation handicap ($p < 0,05$) : les taux les plus faibles sont attribués au groupe Abilify Maintena® (50%) et Risperdal Consta® (52%) ; le taux le plus élevé étant pour l'Haldol Decanoas® (78%).

Tableau 17. Caractéristiques sociodémographiques de la population de l'étude (n = 289) en fonction de la molécule prescrite.

		Abilify Maintena®	Haldol Decanoas®	Risperdal Consta®	Xeplion®	Zypadhera®	Total général	P-value
Effectif total		90	41	27	111	20	289	
Sexe n(%)	<i>Hommes</i>	55 (61%)	31 (76%)	19 (70%)	76 (68%)	17 (85%)	198 (69%)	> 0,05
	<i>Femmes</i>	35 (39%)	10 (24%)	8 (30%)	35 (32%)	3 (15%)	91 (31%)	
Sex ratios	<i>H/F</i>	1,6	3,1	2,4	2,2	5,7	2,2	
Logement	<i>Précaire</i>	14 (16%)	11 (27%)	3 (11%)	12 (11%)	1 (5%)	41 (14%)	Pas de test possible**
	<i>Stable</i>	73 (81%)	29 (71%)	21 (78%)	97 (87%)	19 (95%)	239 (83%)	
	<i>NR</i>	3 (3%)	1 (2%)	3 (11%)	2 (2%)	0	9 (3%)	
Activité professionnelle	<i>Oui</i>	11 (12%)	2 (5%)	4 (15%)	19 (17%)	2 (10%)	38 (13%)	Pas de test possible
	<i>Non</i>	72 (80%)	35 (85%)	19 (70%)	73 (66%)	16 (80%)	215 (74%)	
	<i>Demandeur d'emploi < 12 mois</i>	4 (4%)	1 (2%)	2 (7%)	7 (6%)	1 (5%)	15 (5%)	
	<i>Retraité</i>	3 (3%)	3 (7%)	1 (4%)	3 (3%)	0	10 (3%)	
	<i>Ecolier/étudiant</i>	0	0	0	1 (1%)	1 (5%)	2 (1%)	
	<i>NR</i>	0	0	1 (4%)	8 (7%)	0	9 (3%)	

		Abilify Maintena®	Haldol Decanoas®	Risperdal Consta®	Xeplion®	Zypadhera®	Total général	P-value
Situation matrimoniale	<i>Célibataire</i>	62 (69%)	36 (88%)	19 (70%)	80 (72%)	19 (95%)	216 (75%)	Pas de test possible
	<i>Séparé/ divorcé</i>	18 (20%)	4 (10%)	3 (11%)	16 (14%)	0 (0%)	41 (14%)	
	<i>Marié/ en couple</i>	9 (10%)	1 (2%)	3 (11%)	13 (12%)	1 (5%)	27 (9%)	
	<i>Veuf</i>	1 (1%)	0	0	2 (2%)	0	3 (1%)	
	<i>NA (mineurs)</i>	0	0	1 (4%)	0 (0%)	0	1 (0%)	
	<i>NR</i>	0	0	1 (4%)	0 (0%)	0	1 (0%)	
Enfants	<i>Oui</i>	24 (27%)	7 (17%)	10 (37%)	29 (26%)	4 (20%)	74 (26%)	> 0,05
	<i>Non</i>	66 (73%)	34 (83%)	17 (63%)	82 (74%)	16 (80%)	215 (74%)	
Mesure de protection	<i>Oui</i>	34 (38%)	21 (51%)	7 (26%)	38 (34%)	7 (35%)	107 (37%)	Pas de test possible
	<i>Non</i>	42 (47%)	16 (39%)	19 (70%)	52 (47%)	12 (60%)	141 (49%)	
	<i>Sauvegarde de justice</i>	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	2 (1%)	
	<i>NR</i>	13 (14%)	4 (10%)	1 (4%)	20 (18%)	1 (5%)	39 (13%)	
Prestation handicap	<i>Oui</i>	45 (50%)	32 (78%)	14 (52%)	62 (56%)	13 (65%)	166 (57%)	0,0475*
	<i>Non</i>	36 (40%)	6 (15%)	10 (37%)	34 (31%)	7 (35%)	93 (32%)	
	<i>NR</i>	9 (10%)	3 (7%)	3 (11%)	15 (14%)	0	30 (10%)	
Mode de vie	<i>Vit seul</i>	46 (51%)	22 (54%)	14 (52%)	55 (50%)	9 (45%)	146 (51%)	Pas de test possible
	<i>En couple</i>	7 (8%)	0	1 (4%)	10 (9%)	1 (5%)	19 (7%)	
	<i>Vit avec proches</i>	21 (23%)	12 (29%)	7 (26%)	37 (33%)	9 (45%)	86 (30%)	
	<i>En foyer/ famille d'accueil</i>	5 (6%)	2 (5%)	1 (4%)	5 (5%)	0	13 (4%)	
	<i>SDF</i>	8 (9%)	5 (12%)	3 (11%)	3 (3%)	1 (5%)	20 (7%)	
	<i>Incarcé (UHSA)</i>	3 (3%)	0	0	0	0	3 (1%)	
	<i>NR</i>	0	0	1 (4%)	1 (1%)	0	2 (1%)	

* Les tests du Chi-2 effectués n'ont pas pris en compte les « non renseignés » (NR).

** Pas de test possible lorsque les conditions de réalisation du test du Chi-2 ne sont pas réunies (c'est-à-dire au moins 1 des effectifs théoriques inférieur à 5).

A. Tolérance du traitement

Les effets indésirables ont été regroupés selon la classification Vidal®, de la manière suivante :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleurs, croûtes, indurations, éruptions cutanées, syndrome post-injection, asthénie
- Affections du système immunitaire : hypersensibilité

- Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, troubles menstruels (aménorrhée, dysménorrhée), gynécomastie, mastodynie
- Affections endocriniennes : hyperprolactinémie
- Trouble du métabolisme et de la nutrition : prise de poids et hyperphagie, perte de poids, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperglycémie, diabète
- Troubles extrapyramidaux : syndrome extrapyramidal (SEP), tremblements, difficultés d'élocution, raideurs et douleurs musculaires, hypersialorrhée, trismus, contractures
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs abdominales
- Affections psychiatriques : ralentissement idéatoire ou idéomoteur, troubles du sommeil (insomnie, hypersomnie), émoussement affectif, troubles de la libido, recrudescences hallucinatoires et délirantes
- Affections du système nerveux : sédation, sensations vertigineuses, difficultés de concentration, céphalées, akathisie, impatiences
- Affections vasculaires : hypertension orthostatique (HTO), vertiges
- Affections cardiaques : tachycardie, bradycardie
- Hypersudation (x2), hyposialorrhée (x2), diplopie (x1), troubles hépatiques (x1)

Tableau 18. Nombre d'évènements indésirables par catégorie et par molécule dans la cohorte « schizophrènes et apparentés ».

	Abilify Maintena®	Risperdal Consta®	Xeplion®	Zypadhera®	Haldol Decanoas®	Total
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	0	6	4	0	15
Affections des organes de reproduction et du sein	3	1	7	0	2	13
Troubles extrapyramidaux	7	2	6	1	6	22
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5	1	11	6	2	25
Affections vasculaires (vertiges, hypotension orthostatique)	0	0	1	0	1	2
Affections du système nerveux	14	1	14	0	5	34
Affections psychiatriques	4	0	7	1	2	14
Affections gastrointestinales	1	0	5	0	0	6

	Abilify Maintena®	Risperdal Consta®	Xeplion®	Zypadhera®	Haldol Decanoas®	Total
Affections cardiaques	0	1	0	0	0	1
Autres	1	1	4	0	0	6
TOTAL	40	7	63	12	18	138

Trente-trois pourcents de la cohorte (n = 95 patients) a présenté un (ou plusieurs) évènement(s) indésirable(s) (EI) au cours de leur première année de traitement par la molécule retard instaurée. Chez ceux-ci, 138 EI ont été retrouvés. Le nombre moyen d’EI par patient est de 1,5.

Une différence non significative a été observée entre les groupes de molécules concernant les taux de patients ayant eu au moins un EI (p > 0,05) : le taux le plus élevé concerne le Zypadhera® puisque 50% (10/20) des patients sous cette molécule présentent un EI, tandis que le taux le moins élevé intéresse le Risperdal Consta® (22% soit 6/27). Pour les autres molécules, les taux sont de 24% (10/41) pour l’Haldol Decanoas®, 33% (30/90) pour l’Abilify Maintena® et 35% (39/111) pour le Xeplion®.

Les EI les plus retrouvés dans la cohorte « schizophrénie »¹⁷ sont :

- les affections du système nerveux (n=34), dont le plus fréquent est la sédation (n=13)
- les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=25), dont le plus fréquent est la prise de poids / hyperphagie (n=22)
- les troubles extrapyramidaux (n=22)

Ces trois EI les plus fréquents sont retrouvés en parts inégales selon les molécules. Ainsi, aucun patient sous Zypadhera® ne présente d’affections du système nerveux, alors que ce groupe comptabilise la majorité des troubles du métabolisme et de la nutrition (30% des patients sous Zypadhera®, soit 24% des 289 patients de la cohorte). Le groupe Haldol Decanoas® remporte la deuxième fréquence la moins élevée des anomalies du métabolisme (après le Risperdal Consta®), mais présente en revanche le plus de troubles extrapyramidaux (15% des patients sous Haldol Decanoas®). Nous n’avons pas pu effectuer d’analyse statistique multivariée en raison d’effectifs trop faibles.

¹⁷ Notons que les classes d’EI les plus souvent rencontrées dans la cohorte générale sont les mêmes, dans le même ordre de fréquence (cf. Annexe 6 page 114).

Les réactions au point d'injection sont rencontrées chez 10 patients (3%). Parmi ceux-ci, 5 patients ont arrêté l'APAP et ont switché vers une molécule par voie orale (2 par volonté du patient, 2 pour EI et 1 pour inefficacité).

Les syndromes extrapyramidaux (SEP) ont été retrouvés chez 8% (n=22) des patients. Ils concernent 15% (n=6) des patients sous NAP et 6% (n=16) des patients sous APAP.

Le risque de survenue d'un (ou plusieurs) évènement(s) indésirable(s) est identique entre les sexes (32% et 33%).

Enfin, 135 patients ont arrêté leur traitement au cours de l'étude. Parmi ceux-ci, 20 l'ont stoppé pour cause d'EI, soit 15% des arrêts totaux.

B. Efficacité

Le taux de rechute psychotique observé est de 39% (n = 114) mais le taux de rechutes psychotiques dues au traitement considéré (*ie.* le traitement instauré à l'inclusion) est de 25% (n = 73). Nous présentons les résultats de deux manières différentes afin d'exclure les rechutes psychotiques qui ne sont pas imputables au traitement considéré, c'est-à-dire le traitement d'inclusion dans l'étude¹⁸. Dans la suite de ces résultats, nous ne considérerons que les réhospitalisations et rechutes dues au traitement considéré (*ie.* le traitement d'inclusion).

Une analyse multivariée sur ce paramètre (Chi-2) ne montre pas de différence significative entre les molécules ($p > 0,05$).

Vingt-six pourcents des patients ont été hospitalisés au moins une fois (cf. tableau 19), le taux le plus important étant observé pour l'Haldol Decanoas[®] (34%) et le taux le plus bas pour le Xeplion[®] (18%). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes.

La moyenne du nombre de journées d'hospitalisation complète chez les patients ayant été hospitalisés au moins une fois est de 66,8 jours (ET = 74,5 ; médiane = 42 jours), la moyenne la plus haute est observée pour l'Haldol Decanoas[®] (96,6 jours ; médiane = 70 jours) et la plus basse pour le Risperdal Consta[®] (36,5 jours ; médiane = 39,5 jours). Le test de Kruskal-Wallis ne montre pas de différence significative ($p > 0,05$) entre les cinq molécules.

¹⁸ Par exemple : un patient sous Abilify Maintena[®], switchant vers Xeplion[®] 2 mois après son instauration, rechute au 5^{ème} mois de suivi → la rechute ne peut pas être imputée à un échec de l'Abilify Maintena[®], mais soit à un échec du Xeplion[®], soit à une autre cause.

Tableau 19. Taux et durées moyennes de réhospitalisation par groupe de molécule.

	Effectifs	Nombre de patients réhospitalisés au moins une fois	% de patients réhospitalisés au moins une fois dans le groupe molécule	Nombre de réhospitalisations total	Durée d'hospitalisation moyenne <u>chez les patients réhospitalisés</u>	Durée d'hospitalisation moyenne <u>parmi tous les patients</u>
Abilify	90	29	32%	42	71,8 (92,2)	23,1 (61,7)
Maintena®						
Xeplion®	111	20	18%	32	56,5 (42,6)	10,2 (28,1)
Risperdal	27	8	30%	11	36,5 (14,1)	11,7 (19,0)
Consta®						
Zypadhera®	20	4	20%	4	39,3 (13,5)	7,9 (17,0)
Haldol	41	14	34%	21	96,6 (92,2)	37,2 (66,7)
Decanoas®						
TOTAL	289	75	26%	110	66,8 (74,5)	17,5 (48,0)

*Les valeurs hautes les plus hautes sont écrites en rouge et les plus basses en vert.

Le même test a été effectué sur les durées moyennes de réhospitalisations par ville de prise en charge :

- concernant les patients réhospitalisés au moins une fois, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les durées moyennes de réhospitalisation
- concernant tous les patients (réhospitalisés ou non), une différence a été observée entre les villes ($p = 0,0003$), la durée la plus longue étant attribuée à Toulouse.

Quarante-sept pourcents des patients ont arrêté leur traitement au cours de l'année de suivi (cf. tableau 20). Les taux d'arrêt sont très variables entre les molécules, la différence étant significative ($p = 0,008$) : ils s'étendent de 35% pour le Xeplion® à 65% pour le Zypadhera®.

Les causes principales d'arrêt sont, dans l'ordre de fréquence : inefficacité (34%), rupture thérapeutique (24%), volonté du patient (19%) et les événements indésirables (15%). D'autres causes, marginales, sont retrouvées comme le décès, la grossesse ou une adaptation à une clinique mouvante.

De la même manière, la différence entre les groupes de molécules est significative pour les switches ($p = 0,002$). Le Xeplion® présente un fort taux de switch (65%) tandis que celui de l'Haldol Decanoas® est le plus bas (28%). Parmi les 112 switch observés, 50 se font dans les 3 premiers mois et 62 par la suite. Dans 69% des cas, le changement s'effectue vers une molécule administrée par voie orale,

dans 24% des cas, d'un APAP vers un autre APAP, et vers aucun traitement dans 3% des cas. La transition APAP vers NAP (soit AP2G vers AP1G) est observée dans 5% des cas et l'inverse (AP1G vers AP2G) chez 2% des patients.

Tableau 20. Arrêts et switchs par groupes de molécules.

	Nombre d'arrêts	Taux d'arrêts dans le groupe "molécule"	Nombre de switch	Taux de switch dans le groupe "molécule"
Abilify Maintena®	50	56%	40	44%
Haldol Decanoas®	17	41%	31	28%
Risperdal Consta®	16	59%	15	56%
Xeplion®	39	35%	13	65%
Zypadhera®	13	65%	13	32%
Total général	135	47%	112	39%

4. Coûts

A. Coûts des traitements

Les coûts d'acquisition hors taxe (HT) des molécules se sont montrés identiques entre les centres pour l'Haldol Decanoas®, l'Abilify Maintena® et le Risperdal Consta®. En revanche, pour le Xeplion® et le Zypadhera®, les prix diffèrent entre les centres. Ceci s'explique par les différences de négociations effectuées dans le cadre des groupements d'achats régionaux différents. Les prix moyens et prix moyens pondérés entre les quatre hôpitaux sur les années 2015 et 2016 sont présentés dans le tableau 21 ci-après.

Tableau 21. Coût moyen HT des traitements sur les quatre marchés étudiés (années 2015 et 2016) et prix publics HT publiés (en euros).

Molécule	Dosage	Prix moyen 2015-2016 (€)	Prix moyen pondéré 2015-2016 (€)	Prix fabricant HT 2015-2016 publié au JO (€)
Abilify Maintena®	400 mg	170,10	170,10	226,8
	300 mg	226,80	226,80	226,8
Haldol Decanoas®	50 mg/mL	2,48	2,48	2,75
Zypadhera®	210 mg	142,48	142,23	NC
	300 mg	231,67	231,26	NC
	405 mg	284,96	284,46	NC

Molécule	Dosage	Prix moyen 2015-2016 (€)	Prix moyen pondéré 2015-2016 (€)	Prix fabricant HT 2015-2016 publié au JO (€)
Xeplion®	25 mg	82,42	82,85	81,29
	50 mg	164,84	165,70	162,58
	75 mg	214,78	216,09	211,34
	100 mg	263,75	265,13	260,14
	150 mg	173,27	173,52	390,2
Risperdal Consta®	25 mg/2mL	83,14	83,14	84,14
	37,5 mg/2mL	108,08	108,08	108,08
	50 mg/2mL	133,04	133,04	133,04

Le coût de traitement annuel par patient a été calculé uniquement sur les données bordelaises et toulousaines, en raison d'une précision du nombre d'injections insuffisants pour les deux autres villes. Une exception est néanmoins faite sur l'Haldol Decanoas®, pour lequel seuls les patients toulousains ont été associés à un nombre d'injections hospitalières reçues précis, les données bordelaises étant trop peu fiables. Nous avons donc effectué une hypothèse sur le coût de traitement par Haldol Decanoas® pour les patients bordelais de la manière suivante :

$$\text{Coût Haldol Decanoas® patient } x = (\text{posologie moyenne mensuelle } \times \text{ nombre de mois de suivi}) \times \text{coût unitaire}$$

Avec :

- posologie moyenne mensuelle du patient bordelais = 4 injections à 50 mg¹⁹
- nombre de mois de suivi = variable selon le patient
- coût unitaire Haldol Decanoas® = coût moyen pondéré 2015-2016 = 2,48 €

Le coût moyen pondéré par molécule a été multiplié par le nombre d'injections effectivement reçues par le patient dans le centre hospitalier.

Ainsi, que ce soit en termes de coût médian et de coût moyen, l'Haldol Decanoas® est le moins coûteux pour l'hôpital (respectivement 69,5 € et 80,9 € ; n = 31) et le Zypadhera® est le plus coûteux (3 475,1€ et 3 011,8€ ; n = 5). Ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison d'effectifs faibles (donc d'écarts-types importants).

¹⁹ Hypothèse faite suite à une évaluation *ad hoc* interne au CHCP (étude des prescriptions d'Haldol Decanoas® sur 1 mois)

B. Coûts des réhospitalisations

Les tarifs journaliers d'hospitalisation temps plein sont présentés dans le tableau 22 ci-dessous.

Tableau 22. Tarifs journaliers moyens d'hospitalisation complète sur les années 2015 et 2016.

Coût moyen d'une journée d'hospitalisation temps plein (en €)	
Bordeaux	780
Lille	662,31
Rennes	387,825
Toulouse	492,635
Moyenne	580,69
Moyenne pondérée	555,54

Ces tarifs journaliers pour l'année n en cours sont calculés en fonction des données dont disposent les Directeurs Administratifs et Financiers et de l'activité de l'année n-1. Ainsi, en fonction du nombre de lits et de l'activité, les tarifs journaliers peuvent largement varier d'un centre hospitalier à un autre.

Dans notre étude, nous avons un coût moyen pondéré d'une journée d'hospitalisation complète à 556€, avec un écart-type à 190€.

Les coûts de réhospitalisations annuels moyens par patient sont plus importants avec l'Haldol Decanoas® (15 413€, ET = 33 512€) et sont les plus bas avec le Zypadhera® (4 361€, ET = 9 434€). Une majorité de patients (n = 214 soit 74%) n'étant pas réadmis en hospitalisation durant l'année de suivi, la médiane de coût pour les cinq groupes de molécule est de zéro.

C. Coûts totaux

Les coûts totaux ont été calculés sur un an de la manière suivante :

Coût total = coût des réhospitalisations dues au traitement d'inclusion + coût du traitement

Ils ont été évalués sur les données toulousaines et bordelaises uniquement, l'information étant complète pour ces deux populations.

L'Haldol Decanoas® apparaît le plus coûteux, que ce soit en termes de coût moyen et de coût médian (cf. tableau 23 p. 88). Ce chiffre est néanmoins à considérer avec une extrême prudence en raison d'un d'effectifs faibles pour cette analyse (de 5 à 48 patients selon les groupes).

Parmi les antipsychotiques de 2^{ème} génération, le coût médian le plus faible est observé pour le Xeplion® (610,30 €) et le plus élevé pour le Zypadhera® (6 255,20 €). Concernant les coûts annuels moyens, le groupe le plus coûteux, pour les centres hospitaliers, est l'Abilify Maintena® (12 717 €) et le plus faible, pour le Risperdal Consta® (8 563,50 €). Ces chiffres sont également à nuancer en raison des effectifs faibles.

Tableau 23. Coûts totaux annuels par patient (source : données toulousaines et bordelaises, n = 151).

		Haldol Decanoas®	Risperdal Consta®	Xeplion®	Zypadhera®	Abilify Maintena®
Effectifs	Bordeaux	14	6	38	4	16
	Toulouse	17	11	12	1	32
	Total	31	17	50	5	48
Moyenne (€)	Bordeaux	18 017,7	11 061,2	8 669,9	12 061,8	11 266,1
	Toulouse	17 171,6	7 201,1	13 424,0	6 255,2	13 442,4
	Total	17 553,7	8 563,5	9 810,9	10 900,5	12 717,0
Médiane (€)	Bordeaux	119,1	5 581,0	437	9 540,0	340,2
	Toulouse	131,5	748,3	2 765,3	NA	1 445,9
	Total	119,1	3 193,0	610,3	6 255,2	1 020,6
Ecart-types (€)	Bordeaux	43 475,1	12 232,6	21 824,6	13 050,7	19 047,1
	Toulouse	29 959,7	11 061,2	19 077,5	NA	32 747,2
	Total	36 026,8	11 262,6	21 108,7	11 596,7	36 137,6

Le coût médian annuel est plus élevé pour l'AP1G (Haldol Decanoas® ; n = 31) *versus* les AP2G (les quatre autres molécules ; n = 120) : respectivement de 119,1 €/an et de 850,5 €/an. Ils sont plus importants chez les hommes (850,5 €/an ; n = 111) que chez les femmes (680,4 € / an ; n = 40).

Le coût annuel médian pour la classe d'âge inférieur à 36 ans (*ie.* l'âge médian de la cohorte) est de 783,6 €/an et celui de la classe d'âge supérieur ou égal à 36 ans est de 732 €/an. La différence n'est pas significative (test t de Student, p > 0,05).

D. Analyse par bootstrap

L'analyse des facteurs discriminants de coûts dans notre étude a été faite *via* des bootstraps programmés sur SAS 9.3®, permettant des comparaisons multiples. Les principes méthodologiques de cette technique sont présentés en Annexe 6 page 114.

Les paramètres étudiés sont les diagnostics psychiatriques (répartis en 4 groupes : F20, F21, F22 et F25), la génération d'antipsychotique (1^{ère} et 2^{ème}), la molécule (les cinq molécules à l'étude), le sexe (hommes / femmes) et les tranches d'âges ([15-25[, [25-35[, [35-45[et ≥ 45 ans).

L'analyse ne montre aucune différence significative entre les coûts de traitement totaux. De manière logique, les coûts de traitement montrent des différences significatives selon les générations d'antipsychotiques (moyennes de 81€ pour les AP1G et de 1 023€ pour les AP2G) et les molécules (le moins cher est l'Haldol Decanoas® et le plus cher le Zypadhera®). Enfin, le coût de traitement moyen chez les hommes est 1,4 fois plus important que chez la femme (893€ *versus* 653€).

Par ailleurs, concernant les coûts de réhospitalisations, une différence significative existe entre les diagnostics psychiatriques : ils sont plus élevés pour les diagnostics F20 et F25. Cependant, les effectifs des deux autres groupes étant très petits, nous ne pouvons pas généraliser les conclusions.

5. Discussion

A. La population de l'étude

Actuellement en France, l'indication des antipsychotiques à action prolongée concerne les patients schizophrènes adultes stabilisés sous traitement oral. La plus grande partie de notre population, soit 74% des patients de la cohorte générale, est conforme aux AMM de ces molécules. Ainsi, 26% de la cohorte bénéficie d'un traitement par APAP ou NAP en dehors de cette indication stricte, et en majorité pour des troubles affectifs bipolaires (10% de notre cohorte générale). Néanmoins, le profil clinique des patients sous APAP a évolué avec l'extension de la prescription aux troubles bipolaires ainsi que l'incitation à une instauration précoce des APAP, dès le premier épisode(27), (71). Les recommandations formalisées d'experts de l'AFPBN(27) recommandent les APAP chez les patients présentant un trouble bipolaire souhaitant ce type de galénique ou si une inobservance et/ou une mauvaise acceptation du traitement au long cours est décelée. Chez les autres patients, ils sont recommandés en 2^{ème} intention. Les NAP (1^{ère} génération) ne sont en revanche pas recommandés. Néanmoins, dans notre population, nous avons trois patients bipolaires traités par Haldol Decanoas®. Les autres patients diagnostiqués bipolaires (F31) ont été traités en majorité par Abilify Maintena® (24% des patients traités par l'aripiprazole LAI présentent un trouble bipolaire) ; puis par

Xeplion® (11% des patients traités par la palipéridone LAI). Contrairement à la France, le Risperdal Consta® possède l'AMM dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire(72) aux Etats-Unis. Un seul patient diagnostiqué bipolaire a été traité par ce médicament dans notre cohorte.

La majorité des patients a été incluse à Rennes. Ceci peut s'expliquer par la taille et le rayonnement du CHGR. En effet, c'est celui qui comporte le plus de lits en hospitalisation complète (806 lits) et il assure la prise en charge de la santé mentale de 9 secteurs de psychiatrie adulte, soit 70% de la population recensée en 2012 en Ille-et-Vilaine. Un surnombre de troubles bipolaires est observé à Bordeaux (17% soit 18 patients), comparativement aux autres villes (6% pour Rennes, 8% pour Lille et 10% pour Toulouse). Ce résultat illustre une approche psychiatrique différente selon les régions. Concernant les pratiques de prescription, les APAP sont plus utilisés dans certaines villes que dans d'autres. Par exemple, Lille fait plus d'ambulatoire que Bordeaux (deux fois moins de lits d'HC disponibles), ce qui implique une utilisation mineure des APAP lors des hospitalisations complètes. Le CHGR de Rennes utilise plus d'olanzapine injectable que les autres centres, en raison d'une pratique de prescription développée, mais peut-être aussi d'une organisation efficace du circuit du médicament, pour ce produit de réserve hospitalière²⁰. *A contrario*, le CHGR fait usage de peu d'Haldol Decanoas® (2%, soit 10 fois moins qu'à Toulouse). Quant à Bordeaux, le Xeplion® est largement utilisé (50%), contrairement à Toulouse où il est trois fois moins utilisé. Ces observations sont révélatrices d'écoles de prescription et d'approches cliniques qui peuvent différer selon le lieu de prise en charge.

Concernant les 16% de patients bénéficiant d'un traitement par APAP hors de l'indication de l'AMM, nous retrouvons les patients présentant des troubles de la personnalité (4%), les diagnostics pédopsychiatriques (3%), les épisodes maniaques (1%), les troubles psychotiques aigus et transitoires (4%), d'autres psychoses chroniques (5%) et une patiente traitée pour anorexie mentale. Cette dernière indication, traitée par Zypadhera®, est unique et inattendue.

Huit patients mineurs, âgés de 15 à 17 ans, ont été retrouvés dans notre population générale, dont la moitié est traitée par Risperdal Consta®. Cette pratique est somme toute marginale dans notre cohorte puisqu'elle ne représente que 2% de la population.

Les onze personnes âgées de 65 ans et plus représentent 3% de la cohorte et sont toutes des femmes. Cette proportion n'est pas superposable à la population générale puisqu'en 2016, la classe

²⁰ Ce produit est uniquement délivré par les pharmacies à usage intérieur dans le cadre du Plan de Gestion de Risques, en raison du risque de syndrome post-injection.

d'âge des 65 ans et plus représentait 18,8% de la population française, dont 57,3% de femmes, selon l'INSEE(73). Cependant, ces résultats sont en cohérence avec l'article de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS)(74), qui a étudié la prévalence de la schizophrénie en France métropolitaine en 2012. Cette dernière était deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, avec une exception sur la classe d'âge des plus de 60 ans, qui présentait un taux plus élevé chez les personnes féminines. La prévalence maximale se situait entre 30 et 45 ans chez l'homme et entre 40 et 60 ans chez la femme.

Les patientes de plus de 65 ans de notre cohorte sont en majorité traitées par Xeplion® (n = 5). Au vu de la moyenne d'âge relativement plus élevée des patients Haldol Decanoas® (42,4 ans vs entre 35 et 38,6 ans pour les autres), ce résultat n'était pas véritablement attendu. Une explication possible peut être l'évitement de cette prescription chez les femmes en raison du caractère dépressogène de cette molécule, les femmes étant plus souvent atteintes de dépression que les hommes(75). Les trois quart de ces patientes présentent un diagnostic de trouble schizophrénique (n = 8) et l'autre quart un diagnostic de trouble bipolaire (n = 3). Ceci est cohérent avec la prévalence féminine de la schizophrénie, dont la valeur la plus forte est tardive.

Sept décès ont été rapportés dont un seul suicide, qui concernait un patient bipolaire ayant effectué son geste suite à une condamnation judiciaire. En l'état des connaissances, aucun patient n'est décédé suite à un contrôle insuffisant de la maladie, que ce soit dû à une inefficacité de traitement ou à un suivi psychothérapeutique lacunaire.

.....

Nous allons maintenant discuter des résultats de l'étude « schizophrènes et apparentés », et ce, *tout au long de cette partie 5*.

La population d'analyse, c'est-à-dire uniquement celle présentant un trouble schizophrénique (F20, F21, F22 et F25) possède une moyenne d'âge identique à l'étude CGS(26), donc à celle de Druais *et al.* (38 ± 13 vs. 38 ± 11). Ceci affirme les données épidémiologiques publiées dans la littérature. De plus, cette moyenne d'âge n'est pas statistiquement différente de celle de la cohorte générale (*ie.* les 390 patients).

Le sex ratio hommes / femmes global de cette population (2,2) est homogène avec la prévalence de la schizophrénie retrouvée dans l'étude de l'InVS de 2012(74) : prévalence deux fois supérieure chez l'homme par rapport à la femme. Le sex ratio varie de 1,6 (Rennes) à 3,3 (Toulouse). Les hommes sont deux fois plus présents à Toulouse qu'à Rennes. En analysant les caractéristiques patients des entrées à l'hôpital (donc toutes pathologies confondues), le centre toulousain a observé 25% de femmes en moyenne sur les années passées, tandis que Lille compte environ 45% de femmes, Rennes 46% et Bordeaux 49%²¹. Par ailleurs, la précarité apparaît plus importante à Toulouse : elle est de 29% dans la cohorte « schizophrénie » et 24% dans la cohorte générale, valeur supérieure à celle des autres centres. Ceci est relié à une proportion de personnes Sans Domicile Fixe très importante (21%), de patients dans des situations sociales instables (dont les personnes incarcérées à l'UHSA) et une proportion de personnes en emploi faible (5%). Ce dernier paramètre place la cohorte toulousaine en dernière position des villes possédant le plus d'actifs (5 fois moins que Rennes). Cette précarité majeure peut être en partie expliquée par une offre de soins florissante dans le bassin toulousain. En effet, une douzaine de cliniques psychiatriques privées se sont progressivement implantées depuis la fin du 19^{ème} siècle, cliniques concentrant moins de cas graves que le Centre Hospitalier Marchant. Ainsi, les pathologies les plus lourdes, souvent liées à une précarité prééminente, sont concentrées dans cet hôpital public. Enfin, concernant les bénéficiaires de prestations handicap (en majorité l'AAH), la ville de Bordeaux possède la plus forte proportion (69%) et Rennes la plus faible (39%). Ces chiffres sont à considérer avec prudence en raison du fort taux de données non renseignées, en particulier sur les données lilloises.

Concernant l'emploi, il est estimé qu'un peu moins de 10% des patients schizophrènes ont une activité professionnelle(6). Notre cohorte retrouve le même ordre de grandeur puisque 13% des patients sont actifs. Cette proportion varie de 10 à 17% pour les APAP mais est bien inférieure pour l'Haldol Decanoas® (5%), ce qui souligne la chronicité des troubles plus forte de ces patients. Ils sont en moyenne plus âgés et dans des situations plus précaires. La désocialisation secondaire aux troubles psychotiques chroniques est vectrice elle-même de précarité ou de marginalisation, qui sont des facteurs de mauvais pronostic. En effet, ils gêneront l'accès aux soins et seront le terreau du développement de stress chronique et d'addictions.

Des différences ont été observées entre les centres, mais elles sont statistiquement significatives pour seulement deux paramètres sociodémographiques : le type de logement et la prestation handicap.

²¹ Données récoltées auprès des DIM de chaque hôpital, concernant les années 2015 et 2016.

La comparaison des groupes de molécules a révélé de nombreuses différences, permettant de dresser un « profil-type » de patients pour chaque classe.

Premièrement, nous observons dans notre cohorte une proportion de patients initiant un AP1G à action prolongée beaucoup plus faible que dans l'étude de Verdoux *et al.*(71) (respectivement 14% et 36%). Ceci peut être expliqué par deux raisons :

- un âge moyen plus bas dans notre étude (38,3 ans ; ET = 12,8 ans) par rapport à la publication (43,6 ans ; ET = 12,1 ans) : ceci signe une ancienneté des troubles plus importante dans cette dernière, donc une prescription plus fréquente de ces molécules de 1^{ère} génération
- une période d'étude plus récente (2015 et 2016) par rapport à Verdoux *et al.* (2007 à 2014), du fait d'une pénétration dans le marché progressive de molécules nouvellement commercialisées. De plus, l'étude bordelaise ne prenait pas en compte la prescription d'aripiprazole LAI puisqu'elle a été commercialisée le 5 janvier 2015.

Il n'y a pas de différence significative entre les répartitions hommes / femmes ($p > 0,05$). Néanmoins, la prescription de Zypadhera® s'effectue très majoritairement chez les hommes (85% d'hommes, $n = 5$) et la répartition hommes / femmes la plus équilibrée est observée pour l'Abilify Maintena® (61% d'hommes, $n = 90$). Ceci s'explique par un choix de molécule différent selon leur action pharmacologique.

En effet, le Zypadhera® est une molécule très sédatrice, propriété souvent recherchée chez les hommes violents, plus nombreux que les femmes. Le psychiatre cherchera à calmer cet excès de violence par une molécule permettant à la fois l'observance (antipsychotique à action prolongée) et la sédation. L'Haldol Decanoas® permet la maîtrise des symptômes psychotiques positifs, voire de la violence. Ainsi, il possède la deuxième proportion d'hommes la plus élevée (76%). Cette molécule est par ailleurs ancienne et prescrite chez des patients plus âgés (âges médian et moyen les plus élevés). L'Abilify Maintena® est le médicament le moins sédatif, agissant efficacement sur les symptômes négatifs, d'où une prescription équilibrée entre les sexes.

Enfin, le Xeplion® et le Risperdal Consta® possèdent des profils d'efficacité plus polyvalents, leur différence résidant dans le rythme des visites de suivi, imposé par les injections (mensuelles pour le premier et bimensuelles pour le second). Ainsi, la rispéridone LAI sera intéressante pour les patients peu autonomes, chez qui un suivi régulier est souhaitable, alors que la palipéridone LAI conviendra davantage aux patients plus autonomes dans la gestion de leur pathologie. Néanmoins, la comparaison du profil d'autonomie (tutelle/curatelle/sauvegarde de justice) et d'insertion sociétale (logement stable, emploi/étudiant/retraité, vie de couple présente ou ancienne et parentalité) pour ces deux molécules ne montre pas de réelles différences. Cependant, les facteurs de risque – *ie.* le

risque suicidaire et les addictions – sont plus fréquents dans le groupe Risperdal Consta® que dans le groupe Xeplion®.

La précarité est plus répandue chez les patients traités par Haldol Decanoas®. Ce groupe comptabilise le ratio de personnes vivants seules et le ratio de personnes SDF les plus grands. Ces patients sont le moins souvent en emploi (5% uniquement), bénéficient le plus souvent d'une prestation handicap (78%) et d'une mesure de protection (51%). Ils sont aussi le moins souvent parents. Ces résultats peuvent être expliqués par une chronicité et une ancienneté des troubles plus importantes dans cette population. En effet, ce médicament, commercialisé depuis 1983, est prescrit chez des patients en moyenne plus âgés, car il ne s'agit plus d'une molécule de première intention. Elle intervient donc plus tardivement dans la prise en charge.

Deux limitations de l'étude sont à prendre en considération pour l'interprétation des résultats. L'historique médicamenteux du patient n'est pas connu (*où en est-on dans le parcours de soins ?*), et en particulier, nous ne savons pas si les instaurations de NAP (1^{ère} génération) sont le fruit d'un échec des APAP (2^{ème} génération). Par ailleurs, nous ne pouvons évaluer la sévérité de la pathologie du patient atteint, mesurée par exemple par l'échelle clinique PANSS. Cette information nous permettrait d'affiner l'analyse.

Les comorbidités psychiatriques (troubles dépressifs et addictifs) sont connues pour jouer un rôle majeur pour le pronostic et la prise en charge(9). En effet, l'existence d'un état dépressif ou d'idéation suicidaire est responsable d'une chronicité des troubles schizophréniques, ce qui aggrave le risque de mortalité par suicide. Par ailleurs, l'addiction à des substances toxiques présente un rôle précipitant dans la maladie, car elle est source de décompensation et de rupture de soins, et apporte un grand nombre de troubles somatiques. En effectuant des tests Chi-2 dans notre population d'analyse, un lien statistiquement significatif a été retrouvé entre le risque suicidaire et les rechutes psychotiques²² (p-value < 0,002) mais, de manière plus surprenante, n'a pas été retrouvé entre les addictions et les rechutes psychotiques. La classe d'âge la plus concernée par les addictions est celle des 15-25 ans (+ 39% de polytoxicomanies et – 45% de patients exempts d'addictions par rapport aux 289 patients de la cohorte « schizophrénie »). Ceci souligne la vulnérabilité des plus jeunes vis-à-vis des addictions, et la nécessité d'une surveillance et d'un suivi addictologique dans cette population.

²² Les rechutes psychotiques dues au traitement d'inclusion ont été considérées.

B. L'effet des traitements

Tout d'abord, le critère clinique utilisé pour évaluer l'efficacité des traitements – le nombre et les durées de réhospitalisations – semble être le critère le plus pertinent : il a été utilisé comme indicateur dans de nombreux travaux(65). Concernant la prise en charge médicamenteuse, la monothérapie par antipsychotiques à action prolongée a été préjugée dans notre étude, conformément à de multiples publications(41), (40) et aux recommandations des sociétés savantes. Cette approche présente une limite puisque l'on sait qu'une partie des patients bénéficie de polythérapies (30% selon Huguelet *et al.*, (32)).

Cette partie discutera les résultats de la population « schizophrènes et apparentés ».

Concernant l'efficacité des traitements, le Xeplion® semble le plus efficace (taux de réhospitalisations de 18%), suivi par le Zypadhera® (20%). L'Haldol Decanoas® est associé au plus fort taux de réhospitalisations (34%), suivi par l'Abilify Maintena® (32%) et le Risperdal Consta® (30%). Ces taux concernent les réhospitalisations pour rechute psychotique dues au traitement d'initiation. En effet, les réhospitalisations toutes causes confondues sont 1,85 fois plus nombreuses que celles reliées à une rechute psychotique. Chez les patients hospitalisés pour leur rechute schizophrénique, la durée moyenne de réhospitalisation la plus longue est observée pour l'Haldol Decanoas®. C'est aussi cette molécule qui présente la durée moyenne de réhospitalisation la plus longue parmi tous ses patients. Ceci peut être expliqué par une chronicité et une gravité plus importantes de la pathologie dans cette population, puisque cette dernière est plus âgée et probablement traitée depuis longtemps.

Ces résultats d'efficacité sont similaires avec l'étude de Druais *et al.*, qui retrouve la palipéridone palmitate comme plus efficace. Néanmoins, nous sommes par exemple en contradiction avec les résultats de l'étude de Citrome *et al.*(76) qui retrouve une efficacité meilleure de l'aripiprazole LAI par rapport à la palipéridone LAI. Notre étude présente l'avantage de ne pas présenter de biais de préférence puisqu'il s'agit d'une étude en vie réelle sans sponsor industriel, qui pourrait influencer les choix de molécules par les prescripteurs.

Comme dans l'étude de Kamat *et al.*(2015)(77), nous ne retrouvons pas de différence significative entre les AP à libération prolongée de 1^{ère} et de 2^{ème} génération concernant le nombre de réhospitalisations (test du Chi-2) et les durées moyennes de réhospitalisations (test t de Student).

Dans notre étude, 47% des patients ont arrêté leur traitement au cours de l'étude. Ce chiffre semble inférieur à la proportion de patients ayant arrêté leur traitement par voie orale à 12 mois dans

l'étude CATIE(17)²³, puisqu'elle varie de 55 à 75% environ. Ces résultats semblent en faveur d'une meilleure observance avec la voie intramusculaire.

Selon une publication canadienne(32), les causes d'arrêts de traitement sont, par ordre de fréquence : l'inefficacité puis la présence d'EI. Dans notre cohorte, ce sont les inefficacités (34% des arrêts) et les ruptures thérapeutiques (24%) qui sont les plus nombreuses. Les EI arrivent en troisième position avec un taux de 15%. Les arrêts pour inefficacité se font dans la moitié des cas dans les 3 premiers mois et dans 65% des cas sont suivis d'un switch vers un traitement par voie orale. Ce résultat peut être interprété comme une non adaptation des molécules intramusculaires à tous les patients. En effet, cette galénique peut être associée à un mauvais *insight* et à un rejet du mode d'administration. De plus, certaines publications ont montré que les patients sous APAP présentaient un profil clinique plus sévère et bénéficiaient donc d'efficacités moins bonnes(71).

L'inobservance ne constitue donc pas le seul facteur de rechute. Ainsi, les addictions associées, certaines comorbidités, des stress sociaux, familiaux et environnementaux ont un effet non négligeable sur le risque de rechutes. Cependant, dans notre cohorte, les proportions de patients « rechuteurs » ne diffèrent pas entre le groupe présentant au moins une addiction et ceux n'en présentant pas. En revanche, les patients « rechuteurs » sont deux fois plus nombreux dans la sous-population de patients à risque suicidaire ($p < 0,002$) : 39% contre 21% ; cette observation est concordante avec les résultats de la CGS(26). Les patients en situation précaire sont plus souvent en rupture thérapeutique par rapport aux patients stables (27% vs 17%), donc l'information peut être perdue pour une proportion de ces patients. Enfin, l'emploi semble avoir un effet protecteur sur le risque de rechutes : les patients travaillant rechutent pour 18% et ceux sans emploi rechutent dans 28% des cas (différence NS, $p > 0,05$)²⁴. Ceci souligne l'importance de la réinsertion socio-professionnelle comme élément primordial du management de la pathologie schizophrénique. Des programmes d'éducation thérapeutique, comme l'initiative clermontoise Schiz'Educ, peuvent permettre d'aider les patients à comprendre, accepter, vivre et travailler avec leur maladie(78).

Le profil de tolérance des molécules étudiées est cohérent avec les données de tolérance à court et long terme publiées dans la littérature(34), (79) et dans les RCP. Ainsi, les anomalies cardiaques ou hépatiques sont rares. La mesure du QT n'a pas été étudiée de manière précise du fait d'un manque de données, comme dans l'étude de Druais *et al.* Les diabètes induits sont inexistant dans notre

²³ L'étude CATIE est une étude (évaluant des antipsychotiques oraux) se déroulant sur 18 mois mais, dans un souci de comparabilité avec notre étude, nous avons extrait le taux d'arrêt de traitement à 12 mois.

²⁴ Les autres catégories professionnelles, à savoir écoliers / étudiants, retraités, demandeurs d'emploi, ainsi que les « non renseignés » n'ont pas été pris en compte dans la comparaison.

cohorte, alors que l'incidence est de 0,47 à 0,61% selon les molécules²⁵ dans l'étude de Druais *et al.* Ceci peut être expliqué par la durée de suivi de notre étude, courte par rapport à la durée d'installation d'une résistance à l'insuline puis d'un diabète induit, ou par un recueil lacunaire vis-à-vis des bilans biologiques. La prise de poids, définie par une augmentation de 7% du poids initial, est relativement peu fréquente (8% de la cohorte) en comparaison à la littérature internationale, mais conséquente (de 20 à 30 kg). Par exemple, 17% de la population étudiée de Zhang *et al.* (évaluant le Xeplion®) présentaient une prise de poids(34), ce qui peut être expliqué par la durée de suivi limitée de notre étude (une année). Un suivi plus long pourrait mettre en exergue une proportion de cet EI plus importante et ce constat souligne l'importance de la surveillance clinique stricte des patients. En revanche, notre résultat est plutôt similaire avec l'étude de Kane *et al.*(68) évaluant l'Abilify Maintena® : 6,1% des patients présentaient une prise de poids \geq 7%. Dans notre cohorte, la molécule la plus incriminée pour les prises de poids et hyperphagies est le Zypadhera®. En effet, 30% (6/20) des patients sous cette molécule présenteront cet EI. La proportion est 3 à 10 fois plus faible pour les autres APAP et 15 fois plus faible pour Haldol Decanoas®. Ceci est cohérent avec le mécanisme d'action des molécules et avec les RCP.

L'incidence des EI potentiellement reliés au taux de prolactine varient de 1% (n = 3) pour les dysménorrhées et pour les gynécomasties à 3% (n = 8) pour les troubles de l'érection chez l'homme. Les trois dysménorrhées observées sont toutes imputées au Xeplion®, ce qui est également cohérent avec la publication de Zhang *et al.* qui étudie ce même médicament sur une période de 18 semaines. Le taux observé est néanmoins bien inférieur à celui de cette dernière publication (11,1% pour les dysménorrhées). Ceci peut être expliqué par une période de suivi relativement courte dans notre étude. Les troubles de l'érection chez l'homme sont observés chez 8 patients (3%), ce qui est cohérent avec la publication de Zhang *et al.*, comptabilisant 2,1% de troubles de l'érection.

Nous retrouvons plus de symptômes extrapyramidaux chez les patients traités par des AP1G que par ceux traités par AP2G (15% vs 6%), conformément à leur mécanisme d'action et à la littérature(80), (15). Dans l'étude de Divanon *et al.*(80), les auteurs ont montré une corrélation négative entre les effets secondaires neurologiques, dont les symptômes extra-pyramidaux, et la qualité de vie. En effet, ces symptômes invalident le patient au quotidien et induisent une plus forte consommation de traitements correcteurs antiparkinsoniens. Cet aspect doit être détecté précocement par les soignants et une diminution de posologie ou un changement de stratégie thérapeutique peut être envisagé (le Zyprexa® et l'Abilify® sont à privilégier).

²⁵ Nous n'avons pas cité la valeur extrême choisie pour l'aripiprazole LAI car il s'agit d'une hypothèse conservatrice (1%) : il s'agit de la borne inférieure de l'intervalle de confiance extraite du RCP de la molécule.

Concernant la totalité des évènements indésirables, le Zypadhera® est le traitement en présentant le plus (50% des patients), suivi par le groupe Xeplion® et Abilify Maintena® (35% et 33%). Enfin, arrivent l'Haldol Decanoas® (24%) puis le Risperdal Consta® (22%). Toutefois, des conclusions générales sur le profil de tolérance de ces molécules ne peuvent être faites au vu des effectifs très disparates entre les groupes. Les affections du système nerveux constituent le groupe d'EI le plus nombreux, avec notamment la sédation, l'akathisie, les difficultés de concentrations et les céphalées. Ces résultats ne concordent pas avec ceux de Druais *et al.* puisque ces EI, mis à part l'akathisie prise en compte dans le syndrome extrapyramidal, ne sont pas sélectionnés dans les EI « cliniquement et économiquement pertinents ».

Les réactions au point d'injection sont rencontrées chez 10 patients (3%). Parmi ceux-ci, la moitié a switché vers une molécule administrée par voie orale. Ces injections peuvent avoir un impact sur l'acceptation du traitement par le patient, notamment avec la formation de nodules et de douleurs au point d'injection. La proportion reste relativement faible dans notre cohorte, mais ce chiffre est probablement sous-estimé. En effet, les nodules et indurations sont des réactions survenant à moyen terme : elles ne sont probablement pas captées lors du suivi de la seule année post instauration. Par ailleurs, une enquête *ad hoc* avait été effectuée dans un CMP bordelais, relié au Centre Hospitalier Charles Perrens. Elle recensait sur un mois les patients ayant subi une réaction au point d'injection, l'interrogatoire étant effectué de manière proactive de la part des soignants. Douze patients expliquaient avoir ressenti un EI post-injection sur un mois, la majorité étant des nodules. Ce résultat peut souligner la sous-estimation du nombre d'EI rapportés dans les dossiers médicaux, les patients ne précisant pas toujours spontanément leurs désagréments.

Enfin, l'évènement indésirable spécifique au Zypadhera®, le syndrome post-injection, n'a été observé qu'une seule fois (1 patient sur 20). Ceci est conforme au RCP de la molécule(81), qui constate cet évènement pour 2% des patients.

En conclusion, aucun EI inattendu n'a été observé dans la cohorte, mis à part une diplopie (n = 1). Ces résultats sont en revanche à interpréter sur la période de temps limitée (un an), qui peut omettre certains EI d'apparition plus tardive.

C. Les coûts

Les coûts des réhospitalisations dans la population présentant un trouble schizophrénique sont supérieurs aux coûts des traitements eux-mêmes, sauf pour le Zypadhera®. Ce résultat peut être expliqué par une proportion de coût médicamenteux négligeable parmi le coût total d'une journée en hôpital psychiatrique, en comparaison aux séjours en Médecine-Chirurgie-Obstétrique (par

exemple, selon l'ATIH 2012(82), 28% du coût d'une technique interventionnelle dans le secteur public est allouée aux médicaments et consommables ; 16% en médecine). Ceci est relié au coût de personnel plus important dans les centres psychiatriques, étant plus nombreux. L'exception du Zypadhera® peut être expliquée par deux éléments : le prix unitaire conséquent de l'injection et le taux de switch important chez ces patients. En effet, 65% des patients traités par ce médicament (n = 13) ont arrêté et changé de traitement au cours de l'année de suivi, dont la moitié dans les 3 premiers mois de traitement. Ainsi, les coûts de réhospitalisation sont plus faibles puisque les taux de réhospitalisation associés à cette molécule le sont. Les switch se sont effectués en majorité vers une molécule par voie orale.

Ceci est en cohérence avec l'étude de Charrier *et al.*(83) qui indique que la plus grande partie des dépenses est liée à la prise en charge hospitalière (médiane de 67%). Divanon *et al.*(84) évalue à 85% la part des dépenses hospitalières au sein des dépenses médicales totales ; celle des traitements étant évaluée à 5,6%. Cette médiane varie grandement entre les pays : de 19% aux Etats-Unis à 92% en Belgique. Selon Raymond *et al.*(41), les deux facteurs influençant le plus les coûts sont les hospitalisations complètes et le traitement par APAP. Enfin, la méta-analyse de Achilla *et al.*(65) pointe le fait que les rechutes et réhospitalisations contribuent considérablement aux coûts directs de la schizophrénie.

Le coût moyen pondéré d'une journée d'hospitalisation complète dans les quatre centres considérés est de 556€ (ET = 190€), ce qui est supérieur à la valeur utilisée dans l'étude de S. Druais, *ie.* 436,84€. Cette dernière valeur avait été extraite du rapport de la Cour des Comptes de décembre 2011(85), ajustée *via* l'Index des Prix à la Consommation 2014. Elle est encore différente de celle proposée par Raymond *et al.* en 2009 : 277,70€ pour une journée d'hospitalisation complète (valeur également ajustée). Ces valeurs divergent grandement et soulignent la difficulté d'effectuer une évaluation globale et nationale (voire européenne ou internationale) du coût de la schizophrénie, en raison de disparités tarifaires géographiques majeures (voire de financements nationaux de la psychiatrie disparates).

L'analyse des facteurs discriminants de coûts montre que le traitement par AP2G est significativement plus conséquent que celui par AP1G ($p < 0,05$), comme retrouvé dans l'étude de Raymond *et al.*(41). La différence de coût entre APAP et NAP peut être substantielle car les APAP ont des AMM beaucoup plus récentes (entre 2004 et 2015) que l'Haldol Decanoas® (1984). La comparaison des coûts hospitaliers annuels des 5 molécules montre également des différences majeures, les deux extrêmes étant le Zypadhera® (3 012€) et l'Haldol Decanoas® (80,90€). Ces chiffres sont en cohérence avec le coût unitaire de ces traitements. La population masculine présente

des coûts de traitement hospitaliers annuels plus élevés, en raison d'une plus grande fréquence d'hospitalisations.

Enfin, l'horizon temporel de notre étude nous a permis de déterminer un coût annuel hospitalier par patient présentant un trouble schizophrénique : il est en moyenne de 12 219,92€ et varie de 8 563,5€ pour le Risperdal Consta® à 17 553,7€ pour l'Haldol Decanoas®. Ce chiffre est en cohérence avec le coût estimé dans l'étude de Druais *et al.*, de 11 500€(40). La différence avec cette publication est que nous n'avons pas pris en compte le coût des différents événements indésirables, le coût additionnel des visites en ambulatoire en cas de rechute sans hospitalisations (222€ pour 3 mois) et le coût de l'injection (7€). *A contrario*, nous avons comptabilisé le coût hospitalier de traitement par patient, qu'il soit hospitalisé ou non. Druais *et al.*, quant à lui, n'ajoutait pas de coût de traitement supplémentaire en cas d'hospitalisation, celui-ci étant inclus dans le forfait. Enfin, une des grandes différences est que Druais *et al.* considère des coûts médicamenteux en « toutes taxes comprises », alors que nous avons récolté les prix « hors taxes ». Cette différence majeure est à considérer. En 2004, le Ministère de la Santé français a estimé le coût du management de la schizophrénie à 15 000€, valeur également du même ordre de grandeur de celle que nous avons trouvé(6). Notons que le coût total d'Haldol Decanoas® est le plus élevé alors que le coût d'acquisition de traitement est le plus faible. Ceci est relié au fait que ce médicament possède le taux de réhospitalisation le plus élevé et la durée de réhospitalisation moyenne la plus élevée. *In fine*, nous observons que, malgré un coût initial de traitement plus élevé pour les antipsychotiques de 2^{ème} génération, la dépense hospitalière annuelle serait plus faible pour ces traitements. Cette conclusion est en ligne avec plusieurs publications : le surcoût de ces derniers est contrebalancé par une diminution des réhospitalisations(86), (65), (77), (84), voire de la durée de réhospitalisation(87), ce qui engendre des économies. Ces dernières concernent les coûts hospitaliers, les coûts en ambulatoire semblant être similaires(87) ; mais les économies engendrées pourraient être retrouvées au niveau global, selon la perspective collective, puisque la diminution des rechutes entraîne une diminution des ruptures professionnelles, sociales et familiales, pour le patient et ses proches. La comparaison de nos résultats avec les modélisations retrouvées dans la littérature internationale reste difficile en raison de différences majeures entre les systèmes de financement, les comparateurs utilisés, les horizons temporels choisis, les types de modélisations utilisés et les données cliniques utilisées. Enfin, la comparaison par bootstrap des coûts totaux annuels n'a montré aucune différence significative dans chacun des sous-groupes. Par conséquent, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les coûts totaux d'AP1G et AP2G, en ligne avec les conclusions de Kamat *et al.*(77).

D'après plusieurs publications, les antipsychotiques à action prolongée (NAP et APAP) se montrent supérieurs aux antipsychotiques par voie orale concernant la prévention des réhospitalisations donc les rechutes(88), (89), (90), (88). Les résultats retrouvés dans la littérature sont néanmoins ambivalents, et dépendent surtout du design des études. La supériorité du Risperdal Consta® sur la voie orale a été confirmée par son étude post-inscription, demandée par la Direction Générale de la Santé en 2005(57). Les résultats, analysés dans l'avis de la Commission de Transparence du 5 mai 2010, constate que le Risperdal Consta® est associé à un risque relatif de réhospitalisation de 0,66 [0,46 ; 0,96] par rapport aux autres traitements. Les analyses de sensibilité montrent des résultats similaires. Par ailleurs, l'étude SNIIRAM²⁶ de Verdoux *et al.*(71) s'est intéressée à l'évolution de la prescription de médicaments à libération prolongée (LP) entre 2007 et 2014. La proportion de LP a augmenté durant cette période de temps, ceci étant essentiellement dû à l'augmentation de la prescription d'antipsychotiques de 2^{ème} génération à LP. Par conséquent, nous pouvons supposer que la prescription des APAP va monter en puissance dans les années à venir, par une confirmation robuste des publications démontrant l'observance meilleure apportée par les APAP, ainsi que l'éventuelle généralisation de la prescription aux troubles bipolaires et aux premiers épisodes antipsychotiques. Une étude de plus grande ampleur serait intéressante à l'avenir, intégrant les données à l'échelon hospitalier mais aussi ambulatoire.

D. Limites

1. Sur les données cliniques

La limite principale de notre étude est le manque de données sur des paramètres cliniques essentiels. En effet, l'antériorité des traitements du patient et l'évaluation clinique de la gravité de la pathologie (échelle PANSS) ne sont pas connues. L'histoire du patient aurait été intéressante à recueillir afin de contextualiser le traitement et le diagnostic au moment de l'étude : premier contact avec la psychiatrie, antécédents psychiatriques et traitements antérieurs. Les traitements associés à celui à l'étude auraient été des éléments intéressants pour l'analyse, sachant qu'en pratique, de nombreux patients sont sous polythérapie. Nous aurions pu dégager des tendances de prescriptions plus larges et des profils de patients plus précis.

Les causes d'arrêts de traitement, les switches et les rechutes ne sont pas toujours explicites. Cinq pourcents des patients sont perdus de vue et 29% des patients présentent une ou plusieurs données

²⁶ Etude *via* le Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) effectuée sur l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB). Ce dernier représente 1/97^{ème} de la population de bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie.

manquantes (concernant l'observance au traitement, l'arrêt, les switchs, etc). Ceci montre la difficulté d'obtenir des données parfaitement exhaustives lors d'études en vie réelle.

L'absence de groupe comparateur « voie orale », contrairement à l'étude de Druais *et al.*, peut aussi être une limite car il nous empêche une comparaison des galéniques. Nous n'avons pas pu récolter les informations concernant les traitements par voie orale pour deux raisons : un non suivi de ces molécules au niveau de la PUI (traitements peu coûteux et suivi rapproché par la Pharmacie uniquement pour la clozapine) et une posologie fluctuante chez de nombreux patients (médicaments prescrit transitoirement lors de l'initiation de l'APAP). Ceux-ci ont donc été exclus de l'étude. Les données cliniques utilisées (tolérance et causes d'arrêt) ne sont pas totalement exhaustives car elles sont uniquement extraites des dossiers patients informatisés. Ces dossiers médicaux peuvent, eux-mêmes, ne pas être remplis de manière exhaustive, et ainsi un biais de recueil peut nous apparaître. Par ailleurs, la façon de coter les diagnostics des patients selon la classification CIM-10 est très psychiatre-dépendant. Une culture diagnostique et de prescription différentes peuvent également se dessiner selon les régions.

Le biais de recueil est aussi un élément à considérer en raison d'une méthodologie rétrospective de notre étude. En effet, les données cliniques ont été récoltées dans le narratif des dossiers patients informatisés, sans connaissance précise du contexte et de la clinique du patient. Par ailleurs, l'observance du traitement est difficile à évaluer au travers des DPI. Certains patients ont, par exemple, pu arrêter le traitement pendant la période de suivi, déclarer un EI ou être hospitalisés. Ceci a pu affecter les résultats. De nombreux perdus de vue sont effectivement observés (n=27). Nonobstant, nous n'avons pas voulu exclure ces patients pour conserver uniquement les patients fortement observants et adhérents aux soins, afin de ne pas biaiser les résultats par une population non représentative de la vie réelle.

Enfin, une estimation de la qualité de vie avant et après l'instauration de l'APAP aurait été pertinente, par exemple *via* l'échelle EQ-5D. Ceci aurait permis de se comparer à des données retrouvées dans la littérature comme par exemple l'étude de Montemagni *et al.*(90) qui démontre que la rispéridone à libération prolongée est plus efficace que les antipsychotiques par voie orale sur la qualité de vie du patient ; ou comme l'étude de Druais *et al.* qui conclue à un gain de QALY plus important pour la rispéridone LAI (3,7642) et pour la palipéridone LAI très proche (3,7634). En effet, l'amélioration des symptômes induite par les APAP doit être considérée comme un paramètre important mais pas suffisant : l'amélioration fonctionnelle des patients et leur perception de bien-être subjective sont primordiales. Le patient est le plus à même à juger sa propre qualité de vie. Ce

paramètre, facteur de bonne adhérence au traitement, devraient être systématiquement inclus dans les futures études en vie réelle.

Enfin, la difficulté de comparaison à la littérature internationale réside dans le fait de ne disposer que de très peu de publications comparant plusieurs APAP, mais d'études concernant un seul APAP comparé à une molécule par voie orale.

2. Sur les évènements indésirables

Les EI ont été récoltés dans le narratif des dossiers médicaux des patients. Les réactions observées lors des visites en ambulatoire pendant l'année de traitement ne sont donc probablement pas toutes connues. Notre méthode de recueil pourrait sous-estimer la proportion d'EI effectivement apparus.

Par ailleurs, l'allongement éventuel de l'intervalle QT n'a pas été étudié, en raison d'une documentation insuffisante de cette valeur avant et après l'instauration de l'antipsychotique retard. Ceci pourrait à l'avenir être exploré.

3. Sur les coûts

Les coûts indirects, comme les prestations sociales et les indemnités d'arrêt de travail par exemple, ne sont pas pris en compte. Ceci est dû à un manque de données disponibles dans la littérature française, et d'une difficulté majeure à recueillir ces informations de manière fiable.

Concernant les prix des médicaments, ils ont été recueillis de manière exacte auprès des centres concernés. Néanmoins, les posologies et les nombres d'ampoules effectivement reçues à l'hôpital par les patients sont incertains pour l'Haldol Decanoas®. En effet, les posologies ne sont pas toujours connues (biais de recueil auprès des centres) et elles peuvent fluctuer au cours du temps. D'autre part, le nombre d'injections reçues par patient n'est pas exactement connu lors des ruptures thérapeutiques, perdus de vue et chez les patients chez qui la posologie n'est pas stable (*quel est le nombre d'ampoules pour une injection ?*).

Le coût de chaque journée d'hospitalisation est considéré identique dans notre étude. Toutefois, le coût théorique d'une journée d'hospitalisation complète pour un patient hospitalisé au long cours est probablement différent du coût d'une journée d'HC pour des séjours plus courts(70).

Les résultats sur les coûts annuels sont exclusivement hospitaliers, comme définis dans la méthodologie. Nous ne pouvons conclure à un impact financier global (perspective sociétale) en raison d'un recueil ne prenant pas en compte les coûts de consultations et de traitement dans les structures extrahospitalières, comme les CMP ou les CATTP. Ce coût n'est pas non plus représentatif

des patients pris en charge exclusivement en libéral - bien qu'ils ne représentent que 20% selon le Ministère de la Santé(6) – ceux-ci consommant moins de soins sur le plan médico-économique. Enfin, le coût annuel pour chaque molécule est sous-estimé par le fait que le coût des évènements indésirables n'est pas pris en compte. En revanche, le prix considéré pour chaque traitement est le plus juste, puisqu'il est issu des prix d'achat hospitaliers hors taxes, et n'est pas le prix facial, publié au Journal Officiel.

E. Conclusions de l'étude

L'avantage principal de notre étude est de confronter des données observationnelles en vie réelle au sujet d'une pathologie relativement peu étudiée dans la littérature française. Nous avons voulu apporter ces données en écho à l'article de Druais *et al.*, seul article français présentant une modélisation médico-économique concernant l'utilisation des antipsychotiques dans la schizophrénie.

Nos conclusions d'efficacité sont les mêmes, malgré les points forts et limites de chacune des études : le Xeplion® apparaît le plus efficace et l'Haldol Decanoas® a le moins d'effet sur le nombre de rechutes évitées. Concernant la tolérance, seuls quatre évènements indésirables avaient été considérés dans l'étude de Druais *et al.* (syndrome extrapyramidal, dyskinésie tardive, prise de poids, diabète), ce qui limite la comparaison entre les deux études. Ces quatre EI étaient considérés par les experts comme « les EI cliniquement et économiquement pertinents », et tous n'ont pas été retrouvés dans notre cohorte (exemple du diabète et de la dyskinésie tardive). Les EI les plus fréquents dans notre étude font partie du groupe « affections du système nerveux » (n=34), avec la sédation comme effet principal (n=13). Quant aux coûts, la prise en charge des patients sous Haldol Decanoas® est la plus coûteuse. Cette conclusion diffère de la publication de Druais *et al.* qui retrouve un coût majoritaire pour le Zypadhera®, suivi de près par l'Abilify Maintena® et l'Haldol Decanoas®. Cette différence peut, en partie, être due à la non prise en compte dans notre étude du coût des EI et à un horizon temporel plus court (une année contre 5 dans la publication).

Les facteurs de succès du traitement des patients souffrant d'un trouble schizophrénique sont : la réduction du taux d'hospitalisation et l'amélioration de l'observance des patients en vue d'améliorer leurs résultats fonctionnels(89), (77). La prévention de la rechute est un objectif clé dans la prise en charge des patients schizophrènes puisque l'étude nous confirme qu'un patient « rechuteur » aura plus de risques de rechuter dans les semaines ou mois suivants, comme décrit dans la CGS(26).

Malgré le fait que le Xeplion® semble plus efficace et l'Haldol Decanoas® moins coûteux, les cinq molécules étudiées présentent des profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents.

Le profil psychologique et somatique du patient, ainsi que ses préférences concernant les modalités d'administration doivent être les points sur lequel le clinicien porte son choix.

A l'avenir, il faudrait effectuer ce type d'étude observationnelle en incluant d'autres données cliniques, telles que l'histoire de la maladie du patient, ses traitements associés et antérieurs, l'évaluation de sa qualité de vie, la mesure de l'intervalle QT avant et après traitement par APAP, la variation de son poids en kilos,... et en effectuant le suivi de cette pathologie chronique sur du plus long terme. En effet, les modèles médico-économiques sont intéressants mais les nombreuses hypothèses simplificatrices faites réduisent la transposition et la généralisation à la vie réelle en simplifiant une réalité très complexe. Les modélisations pourraient ainsi, en plus des données issues des essais cliniques, incorporer des données obtenues à partir d'études observationnelles détaillées, afin de fournir des conclusions précises et transposables.

Conclusion

La pathologie schizophrénique est une maladie chronique invalidante et coûteuse. Le coût de la schizophrénie en Europe est estimé à 93,9 milliards d'euros(87) et un dixième des dépenses de santé françaises est destiné aux patients psychotiques(6).

Notre étude bibliographique a mis en exergue la pauvreté de la littérature médico-économique française à propos de cette pathologie. Un des seuls travaux, remarquable de par sa méthodologie, est la publication de Druais *et al.*, une modélisation sponsorisée par Janssen. Inspirés par ce travail, nous avons mis en place une étude multicentrique, et avons confronté nos données de vie réelle aux conclusions de la publication (cf. « Conclusion de l'étude » pages 104 et 105).

Les buts thérapeutiques sont d'une part, le contrôle des symptômes psychotiques et d'autre part, l'insertion sociale et professionnelle. La prévention des rechutes psychotiques semble avoir le plus gros impact à long terme sur le pronostic des patients et, *in fine*, sur la diminution de consommation des ressources(77). Les antipsychotiques à action prolongée permettent au clinicien de différencier une inobservance d'une inefficacité de traitement, en améliorant la compliance. De plus, ils permettent un monitoring de la maladie rythmé par les injections. Cette contribution temporelle apportée par le geste de soin pourrait disparaître avec la commercialisation de Trevicta®, le seul APAP commercialisé à injection trimestrielle. Le parcours de soins du patient schizophrène ne serait plus centré sur des visites rythmées par les injections, mais par un accompagnement structuré et adapté, par de la formation et de l'information, c'est-à-dire tout ce qui est relatif à l'éducation thérapeutique. Enfin, cette galénique peut améliorer la biodisponibilité et la corrélation entre la dose administrée et les concentrations plasmatiques(34) : ainsi, les pics de concentration plasmatiques et les vallées sont lissées, ce qui améliore l'efficacité. Cependant, le choix d'utiliser un antipsychotique retard par voie intramusculaire ou par voie orale doit être le fruit d'une discussion soignant-soigné, durant laquelle le patient est clairement informé des avantages et des inconvénients de chacune des formes et doit impérativement intégrer la préférence du patient.

Le développement actuel de programmes d'éducation thérapeutique et de solutions alternatives à l'hospitalisation classique devrait permettre de diminuer le coût global de sa prise en charge. Les antipsychotiques à action prolongée pourraient aider au « virage ambulatoire », souhaité par les instances nationales²⁷, en diminuant le taux de réhospitalisation et en sécurisant la prise en charge médicamenteuse. Dans un avenir proche, les modalités de la prise en charge ambulatoire pour les patients bénéficiant d'injections trimestrielles vont évoluer. En effet, le CMP ne sera plus en charge

²⁷ Ce « virage ambulatoire » est préconisé dans l'Instruction DGOS/R3 n°2015-296 du 28 septembre 2015, le Plan Cancer III 2014-2019, le CAQES 2018...

d'un soin unique, mais aura un vrai rôle de coordinateur, d'interlocuteur privilégié et d'éducation thérapeutique.

Annexes

Annexe 1. Lexique.

Source : Psychiatrie, Pédopsychiatrie, Médecine KB, 2^{ème} édition 2011, Editions VG.

Aboulie = absence de volonté

Alogie = perte de la faculté de parler

Anhédonie = absence de sensibilité au plaisir

Anosognosie = absence de conscience d'un trouble par le sujet qui en est atteint

Apragmatisme = incapacité à entreprendre des actions, du fait de l'absence d'intention et d'une incapacité de planification des tâches

Catalepsie = disparition de tout mouvement volontaire, avec flexibilité cireuse et maintien des attitudes imposées

Catatonie = association de :

- absence d'initiative motrice, avec conservation des attitudes imposées (catalepsie)
- bizarrerie de certains gestes ou attitudes
- négativisme (lutte passive ou active contre les sollicitations. Ex : refus de la main tendue)
- phénomène d'écho (écholalie, échomimie,...)

Dissociation, syndrome dissociatif = ensemble des altérations intellectuelles, affectives et comportementales rencontrées dans la schizophrénie

Dyskinésie = mouvement lent, involontaire, reproduisant une activité stéréotypée complexe (effet secondaire fréquent des neuroleptiques)

Emoussement affectif = diminution de la capacité à éprouver des affects (positifs ou négatifs)

Insight = degré de perception par le malade de son propre état psychique

Annexe 2. Check-list méthodologique « Méthode d'évaluation de d'efficience ».

Source : HAS, 2011.

Méthode d'évaluation	Le point est décrit et argumenté
Choix structurants	
Type d'analyse économique	<input checked="" type="checkbox"/>
Critère d'évaluation de l'efficience	<input checked="" type="checkbox"/>
Perspective	<input checked="" type="checkbox"/>
Horizon temporel	<input checked="" type="checkbox"/>
Actualisation	<input checked="" type="checkbox"/>
Population d'analyse	<input checked="" type="checkbox"/>
Identification de toutes les stratégies à comparer	<input checked="" type="checkbox"/>
Modélisation	
Type de modèle	<input checked="" type="checkbox"/>
Identification de tous les états pertinents (si pertinent)	<input checked="" type="checkbox"/>
Explicitation des hypothèses structurelles du modèle	<input checked="" type="checkbox"/>
Durée des cycles (si pertinent)	<input checked="" type="checkbox"/>
Population(s) simulée(s) / cohortes	<input checked="" type="checkbox"/>
Sous-population(s) simulée(s) (si pertinent)	<input type="checkbox"/>
Probabilités (méthode d'estimation et données source)	<input checked="" type="checkbox"/>
Explicitation des hypothèses d'extrapolation	<input checked="" type="checkbox"/>
Discussion de la validité du modèle	<input checked="" type="checkbox"/>
Valorisation des états de santé	
Description des conséquences en termes de santé (y compris effets secondaires)	<input checked="" type="checkbox"/>
Estimation de l'espérance de vie (source et méthode)	<input type="checkbox"/>
Estimation des QALYs (source et méthode)	<input checked="" type="checkbox"/>
Résultats présentés en espérance de vie et en utilité	<input checked="" type="checkbox"/>

Méthode d'évaluation	Le point est décrit et argumenté
Valorisation des coûts	
Liste exhaustive des coûts pris en compte	<input checked="" type="checkbox"/>
Mesure des ressources mobilisées (source)	<input checked="" type="checkbox"/>
Mode de valorisation cohérente avec la perspective	<input checked="" type="checkbox"/>
Présentation des coûts unitaires	<input checked="" type="checkbox"/>
Résultats présentés par poste de coût	<input type="checkbox"/>
Analyses de sensibilité	
Type d'analyse de sensibilité réalisée	<input checked="" type="checkbox"/>
Choix des paramètres et des bornes	<input checked="" type="checkbox"/>
Présentation des résultats de ces analyses	<input checked="" type="checkbox"/>
Présentation des résultats	
Résultats de l'analyse coût-résultat (ACR)	<input checked="" type="checkbox"/>
Représentation graphique de la frontière d'efficience	<input checked="" type="checkbox"/>
Discussion de l'impact de l'incertitude sur les résultats de l'ACR	<input checked="" type="checkbox"/>
Conclusion explicite	<input checked="" type="checkbox"/>
Discussion des limites et de la robustesse des conclusions	<input checked="" type="checkbox"/>

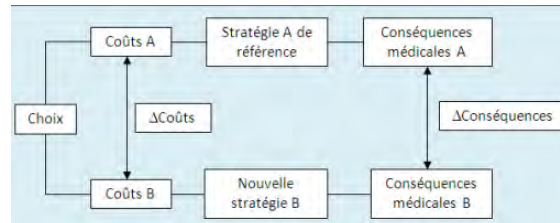
Annexe 3. Fiche technique : l'évaluation médico-économique.

➤ Définition

Analyse comparative de différentes stratégies thérapeutiques, diagnostiques ou préventives, ou d'un parcours de soins, au regard de leurs coûts et leurs résultats en santé.

➤ Objectif

Evaluer l'efficacité d'une stratégie de santé, c'est-à-dire son rapport coût-efficacité, permettant aux décideurs de justifier sa mise en place, son remboursement ou son prix.



➤ Présentation des résultats

Par les Ratios Différentiels Coûts-Résultats (RDCR) ou « ICER » (*Incremental cost-effectiveness ratio*) en anglais : ils représentent le coût associé à une unité d'efficacité supplémentaire :

- Intervention A : Effet 1 (E1), Coût 1 (C1)
- Intervention B : Effet 2 (E2), Coût 2 (C2)

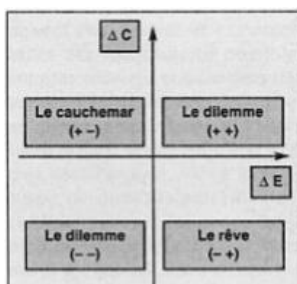
$$RDCR = \frac{(C1 - C2)}{(E1 - E2)}$$

Comment sont exprimés les « effets » ?

Dans une analyse...	... l'effet est exprimé en...
Coût-efficacité	unités physiques, comme en nombre d'années de vie gagnées, rechutes évitées, d'une mesure clinique (tension artérielle, taux de cholestérol,...)
Coût-utilité	QALY (<i>Quality Adjusted Life-Years</i> ou année de vie ajustée par sa qualité)
Coût-bénéfice	termes monétaires (euros, livres, dollars,...)
De minimisation des coûts	termes monétaires si et seulement si l'équivalence stricte des stratégies comparées a été démontrée

➤ Plan coût-efficacité

Ces résultats peuvent être synthétisés dans un repère à quatre quadrants appelé « plan coût-efficacité ». L'axe horizontal représente la différence d'effet et l'axe vertical la différence de coût.



Dans le quadrant nord-ouest, la stratégie est plus coûteuse et moins efficace : on dit qu'elle est « dominée ». Dans le quadrant sud-est, le traitement est non seulement moins cher, mais plus efficace : cette stratégie est « dominante » et donc à privilégier. Le calcul du RDCR n'est pas utile dans ces cas-là.

Dans les quadrants nord-est et sud-ouest, la décision dépend du RDCR maximal que l'organisme payeur est prêt à payer pour une unité d'efficacité supplémentaire : on parle de « disposition à payer » (ou « *willingness to pay* » en anglais).

Annexe 4. Descriptions spécifiques des patients mineurs et des patients de 65 ans et plus.

Focus sur les mineurs

Les patients mineurs sont au nombre de 8 dans notre population générale : ils sont âgés de 15 à 17 ans, sont en quasi-totalité des hommes (n = 7) et étudiants ou écoliers (n = 5).

La plupart sont diagnostiqués en « diagnostic pédopsychiatrique », un seul trouble bipolaire a été rapporté. La moitié présente une ou plusieurs toxicomanies.

Les quatre villes sont représentées (3 patients mineurs à Rennes, 2 à Toulouse et Bordeaux et 1 à Lille).

Ils sont en majorité traités par Risperdal Consta® (n = 4), puis par Abilify Maintena® (n = 2), enfin par Xeplion® et Haldol Decanoas® (n = 1 pour chaque). La moitié de ces patients ont arrêtés le traitement pour switcher vers une voie orale ou sont perdus de vue.

Focus sur les personnes âgées de 65 ans et plus

Les personnes âgées de 65 ans et plus sont au nombre de 11 (3% de la cohorte) et sont toutes des femmes.

Les trois quart de ces patientes présentent un diagnostic de trouble schizophrénique ou apparenté (n = 8) et l'autre quart un diagnostic de trouble bipolaire (n = 3).

Elles sont majoritaires à Rennes (n = 6), et minoritaires à Lille (n = 1). Cent pourcent sont en situation stable.

Ces patientes sont en majorité traitées par Xeplion® (n = 5). Toutes les molécules sont représentées sauf le Risperdal Consta®. La moitié de cette micro-population présente au moins un évènement indésirable. Sept de ces 11 patientes arrêtent leur traitement dont 3 pour inefficacité, la quasi-totalité pour un relai *per os*.

Annexe 5. Méthodologie statistique : description du test du Chi-2 et de la comparaison multiple.

Test du Chi-2

COMMENT LE DEFINIR ?

Test statistique non paramétrique conçu pour déterminer si la **différence entre deux distributions de fréquence** est attribuable à l'erreur d'échantillonnage (le hasard) ou est suffisamment grande pour être statistiquement significative. Dans ce dernier cas, l'écart entre les deux distributions est trop important pour être expliqué par le hasard seulement : une différence réelle existe donc.

EN PRATIQUE

Dans la thèse, ce test est effectué *via* Microsoft Excel 2010® (Microsoft, USA) et vérifié une fois *via* le site Biostatgv® disponible en ligne.

Comparaisons multiples

COMMENT LA DEFINIR ?

Ensemble de méthodes permettant d'analyser la distribution de plusieurs variables : l'analyse peut être descriptive (structuration de l'information) ou explicative (corrélations).

EN PRATIQUE

Dans la thèse, ces comparaisons sont effectuées *via* le logiciel SAS 9.3® Enterprise Guide (SAS Institute North Carolina, USA). Des tests de Chi-2 multiples et de Kruskal-Wallis ont été effectués.

Annexe 6. Evènements indésirables rencontrés dans la cohorte générale (N = 390).

	Abilify Maintena®	Risperdal Consta®	Xeplion®	Zypadhera®	Haldol Decanoas®	Total
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	8	3	11	3		25
Affections des organes de reproduction et du sein	3	2	11	0	2	18
Affections endocriniennes	0	0	0	0	0	0
Troubles extrapyramidaux	9	5	9	3	7	33
Troubles du métabolisme et de la nutrition	9	3	15	8	2	37
Affections vasculaires (vertiges, hypotension orthostatique)	1	0	1	0	1	3
Affections du système nerveux	18	3	18	1	5	45
Affections psychiatriques	7	3	7	1	2	20
Affections gastrointestinales	2	0	9	1	0	12
Affections cardiaques	1	1	0	0	0	2
Affections du système immunitaire	0	0	1	0	0	1
Autres	1	2	5	0	0	8
TOTAL	59	22	87	17	19	204

Annexe 7. Principes méthodologiques du bootstrap.

Principe général

L'objectif est d'approcher par *simulation* la distribution d'un estimateur lorsque l'on ne connaît pas la loi de l'échantillon ou lorsque l'on ne peut pas supposer qu'elle est gaussienne. On remplace des hypothèses probabilistes non vérifiées par des simulations, c'est-à-dire de nombreux calculs.

Technique permettant d'effectuer de *l'inférence statistique*, c'est-à-dire de tirer des conclusions fiables à partir des données d'échantillons limitées (simulation de données à partir d'un nombre limité d'observations).

Méthode d'inférence adaptée au contexte non paramétrique.

En fonction de la distribution du paramètre observée, il est ainsi possible de déterminer des intervalles de confiance et d'effectuer des tests d'hypothèses.

Serment de Galien



« En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leurs enseignements ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide ALD 23 «Schizophrénies». Juin 2007.
2. Commission de la Transparence, HAS - ABILIFY MAINTENA - Avis 13454 du 23 avril 2014.
3. NICE. Psychosis and schizophrenia in adults prevention and management, Rapport du 12/02/2014. [cité 16 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-35109758952133>
4. INSERM. Dossiers d'information. Schizophrénie. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrenie>
5. World Health Organization. The Global burden of disease: 2004 update. [Internet]. 2004. Disponible sur: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/
6. Abenhaim L, Le Galès C. Direction Générale de la Santé, INSERM. Rapport du GTNDO : Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. 2003.
7. American Psychiatric Association (APA). Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 (code F20) [Internet]. [cité 3 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.cercle-d-excellence-psy.org/informations/cim-et-dsm/dsm-5/schizophrenie-f20/>
8. STAHL Stephen M. Psychopharmacologie essentielle. 4ème éd. Paris : Editions Lavoisier, 2015.- 608p.
9. La Schizophrénie en questions. Sous la coordination du DCS. Editions médicales. Phase 5; 2005.- 64 p.
10. Vidal Recos. 6ème éd. In : Schizophrénie. Vidal Eds., 2016.
11. Fondation Pierre Deniker. La rémédiation cognitive. [Internet]. [cité 16 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.fondationpierredeniker.org/factSheet/Rem%C3%A9diation%20Cognitive>
12. Seigneurie A-S, Sauvanaud F, Limosin F. Dyskinésies tardives induites par les antipsychotiques : données actuelles sur leur prévention et prise en charge. L'Encéphale. juin 2016;42(3):24-54.
13. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. L'Encéphale. févr 2014;40(1):86-94.

14. Brue et al. Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie - 2006 - Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies. Médecine Clinique. Endocrinologie & diabète - Hors-série - Septembre 2006
15. Leucht et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
16. Prescrire - Libre Accès - Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.2 - Profils d'effets indésirables de médicaments psychotropes [Internet]. [cité 16 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/101/325/47320/0/PositionDetails.aspx>
17. Lieberman et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients w. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
18. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Sinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res*. avr 2008;101(1-3):295-303.
19. Montastruc et al. - 2000 - Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses. *La Lettre du Pharmacologue* - Volume 14 - n°7 - septembre 2000
20. Hanna et al. Hyperthermie du syndrome malin des neuroleptiques, du syndrome sérotoninergique , ou liée à l'ecstasy : approche thérapeutique. *Réanimation* 2001 ; 10 : 412-7.
21. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 Mar;28(2):57-66.
22. Afssaps. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique ZYPADHERA - Eli Lilly Nederland BV. Janvier 2010.
23. Fédération française de psychiatrie. Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques. Conférence de consensus des 23 et 24 janvier 2003. 2003.
24. Llorca et al. Analyse coût-efficacité des stratégies de prise en charge des patients schizophrènes : place d'un antipsychotique atypique sous forme injectable à libération prolongée. *L'Encéphale*. Apr. 2005 ; 31(2) : 235-246.
25. Caroli, Raymondet P, Izard, Plas, Gall B, Delgado. Opinions of French patients with schizophrenia regarding injectable medication. *Patient Prefer Adherence*. mars 2011;165.
26. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, Rossignol M, Benichou J, Falissard B, et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). *Schizophr Res*. févr 2012;134(2-3):187-94.
27. Samalin et al. Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale*. 2013 ;39 :189-203.

28. Résumé des Caractéristiques du Produit - TREVICTA [Internet]. [cité 27 avr 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004066/WC500180640.pdf
29. Résumé des Caractéristiques du Produit - LEPONEX [Internet]. [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0220251.htm>
30. Haute Autorité de Santé - 2007 - ALD 23 Schizophrénies [Internet]. [cité 16 oct 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf
31. American Psychiatric Association (APA). Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia, Second Edition. [Internet]. [cité 18 nov 2016]. Disponible sur: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf
32. Huguelet et al. Prévalence et caractéristiques de l'association de neuroleptiques chez une cohorte de patients souffrant de troubles psychotiques. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2006 ;51(12) :774-782.
33. Caroli et al. Opinions of French patients with schizophrenia regarding injectable medication. *Patient Preference and Adherence*. Mars 2011; p.165.
34. Zhang et al. Efficacy, safety, and impact on hospitalizations of paliperidone palmitate in recent-onset schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11 657–668.
35. Grolier J, Heresbach D, Josselin J-M. *Le calcul médico-économique appliqué. L'analyse coût-efficacité au service de la décision en santé publique*. Rennes: Presses de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publiques; 2009. 294 p.
36. Haute Autorité de Santé (HAS). *Guide Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. Octobre 2011.
37. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé*. 2ème. Economica; 1998. 331 p.
38. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. NOR: AFSS1208661D. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026453514&categorieLien=id>
39. Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) - Rapport « Evaluation médico-économique en santé » (n° 2014-D66R). Dec. 2014.
40. Druais S, Doutriaux A, Cognet M, Godet A, Lançon C, Levy P, et al. Cost Effectiveness of Paliperidone Long-Acting Injectable Versus Other Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics*. avr 2016;34(4):363-91.
41. Raymond S, Martin M, Netillard C, Mejat-Alder E, Woronoff-Lemsi M, Tissot E. Schizophrénie : évaluation du coût de la prise en charge. *J Gest Déconomie Médicales*. 2009;27(7):421.

42. Salize HJ, Rossler W. The cost of comprehensive care of people with schizophrenia living in the community. A cost evaluation from a German catchment area. *Br J Psychiatry*. 1 juill 1996;169(1):42-8.
43. Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN: prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée. *L'Encéphale*. 2013;39:189–203.
44. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. janv 2006;7(1):5-40.
45. Olivares et al. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Annals of general psychiatry*. 2013;12(1):p1.
46. 6ème journée nationale du Réseau PIC (2016 : Dijon). Barus R, Paumier C, Pilliez A, Pollet C. Analyse des prescriptions de palmitate de palipéridone à action prolongée (Xeplion®) dans un établissement de santé mentale.
47. Mehnert et al. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden. *Journal of Medical Economics*. 2012; 15:5, 844-861
48. Zeidler J, Mahlich J, Greiner W, Heres S. Cost Effectiveness of Paliperidone Palmitate for the Treatment of Schizophrenia in Germany. *Appl Health Econ Health Policy*. oct 2013;11(5):509-21.
49. 2015 - Résumé des caractéristiques du produit - XEPLION[Internet]. [cité 18 nov 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002105/WC500103317.pdf
50. Lee J et al. PMH45. Cost Effectiveness of Paliperidone Palmitate in National Health Service (NHS) Wales: A Cost Utility Analysis Based on the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Core Model for the Management of Schizophrenia. *Value in Health*. 2013; 16:A323–A636.
51. Lee J et al. PMH45. Cost Effectiveness of Paliperidone Palmitate in National Health Service (NHS) Wales: A Cost Utility Analysis Based on the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Core Model for the Management of Schizophrenia. *Value in Health*. 2013; 16:A323–A636.
52. Kolek M et al. PMH33. Cost-Utility Analysis of Long-Acting Paliperidone in Comparison with Oral Risperidone, Oral Paliperidone and Long-Acting Risperidone in the Maintenance Treatment of Schizophrenia in the Czech Republic. *Value in Health*. 2014 ; 17:A323–A686.
53. Hough et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*. Fév. 2010;116(2-3):107-117.

54. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* mars 2013;28(2):57-66.
55. Haro et al. Three-year antipsychotic effectiveness in the outpatient care of schizophrenia: Observational versus randomized studies results. *European Neuropsychopharmacology.* Mars 2007;17(4):235-244.
56. Smith et al. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry.* 2008; 192, 406–411.
57. Résumé des Caractéristiques du Produit - RISPERDAL CONSTA [Internet]. [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/11791/141702/version/2/file/060701.pdf>
58. Résumé des Caractéristiques du Produit - ABILIFY MAINTENA [Internet]. [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf
59. Résumé des Caractéristiques du Produit - HALDOL DECANOAS [Internet]. [cité 24 janv 2017]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/f5/b702f491bce84171be608e6c498060f5.pdf>
60. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in Adults With Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation Medications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2 oct 2012;157(7):498.
61. Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* janv 2011;35(1):218-26.
62. Di Lorenzo R, Brogli A. Profile of olanzapine long-acting injection for the maintenance treatment of adult patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2010;6 573–581.
63. Leucht et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet.* 2013;382(9896):951-962.
64. Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D, et al. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(1):105.
65. Achilla E, McCrone P. The Cost Effectiveness of Long-Acting/Extended-Release Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Appl Health Econ Health Policy.* avr 2013;11(2):95-106.

66. 7ème Congrès Français de Psychiatrie (2015 : Lille). Boiteux-Jurain M., Rival B., Netillard C., Tissot E. Impact des antipsychotiques injectables à action prolongée (rispéridone, palipéridone) sur le taux de réhospitalisation : analyse coût-efficacité.
67. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):692–699.
68. Naber et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. Oct. 2015 ; 168(1-2) :498-504.
69. 6ème journée nationale du Réseau PIC (2016 : Dijon). Mikolajczak AL, Marconot D, Gerard M, Debruyne AL, Queuille E. La vraie vie des Antipsychotiques à Action Prolongée en ambulatoire.
70. Classification CIM-10, version 2015 [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2665/cim10_2015_final_0.pdf
71. Verdoux et al. Antipsychotic long-acting injections: A community-based study from 2007 to 2014 of prescribing trends and characteristics associated with initiation. *Schizophrenia Research*. Déc. 2016 ; 178(1-3):58-63.
72. El-Hage W, Surguladze SA. Emerging treatments in the management of bipolar disorder—focus on risperidone long acting injection. *Neuropsychiatr Treat*. 2010;6:455–464.
73. INSEE. Bilan démographique 2016 - France [Internet]. www.insee.fr. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2418102>
74. Gourier-Frery C, Chan Chee C, Beltzer N. Prévalence de la schizophrénie et autres troubles psychotiques en France métropolitain. Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice, France; 2014.
75. Haute Autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours. Recommandation de bonne pratique. 2014.
76. Citrome et al. Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States. *Journal of Medical Economics*. Aug 2014 ; 17(8):567-576.
77. Kamat et al. Reduction in inpatient resource utilization and costs associated with long-acting injectable antipsychotics across different age groups of Medicaid-insured schizophrenia patients. *Drugs in Context*. March 2015;4:1-12.
78. Catana A, Baudoux-Meunier A, Charpeaud T, Ch?reau I, Denizot H, Gremeau I, et al. Intérêt de l'éducation thérapeutique chez les malades souffrant de schizophrénie : le programme SCHIZ'EDUC. *Ann Mdico-Psychol Rev Psychiatr*. févr 2015;173(1):97-100.

79. Kern Sliwa et al. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2012;8 375–385.
80. Divanon F, Delamillieure P, Lehaguez A, Vasse T, Morello R, Gourevitch R, et al. Évaluation comparative de la qualité de vie de patients schizophrènes traités par neuroleptiques classiques et neuroleptiques atypiques: résultats d'une étude transversale. *L'Encéphale*. 2006;32(4):459–465.
81. Résumé des Caractéristiques du Produit - ZYPADHERA [Internet]. [cité 28 avr 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160413134648/anx_134648_fr.pdf
82. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATI) - Rapport "Les coûts des prises en charge à l'hôpital en médecine, chirurgie et obstétrique", 2012.
83. Charrier N, Chevreul K, Durand-Zaleski I. Le coût de la schizophrénie : revue de la littérature internationale. *L'Encéphale*. May 2013;39:S49-56.
84. Divanon et al. Évaluation comparative de la qualité de vie de patients schizophrènes traités par neuroleptiques classiques et neuroleptiques atypiques: résultats d'une étude transversale. *L'Encéphale*. 2006 ; 32(4) : 459-465.
85. Cour des Comptes. Rapport public thématique sur « L'organisation des soins psychiatriques : les effets du plan « psychiatrie et santé mentale », 2005-2010 ». Dec. 2011.
86. Hudson TJ, Sullivan G, Feng W, Owen RR, Thrush CR. Economic evaluations of novel antipsychotic medications: a literature review. *Schizophr Res*. avr 2003;60(2-3):199-218.
87. Kane et al. Hospitalization rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly: final efficacy analysis. *Journal of Medical Economics* Vol. 18, No. 2, 2015, 145–154.
88. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Mirror-Image Studies. *J Clin Psychiatry*. 15 oct 2013;74(10):957-65.
89. Llorca PM, Miadi-Fargier H, Lançon C, JassoMosqueda G, Casadebaig F, Philippe A, et al. Analyse coût-efficacité des stratégies de prise en charge des patients schizophrènes : place d'un antipsychotique atypique sous forme injectable à libération prolongée. *L'Encéphale*. avr 2005;31(2):235-46.
90. Montemagni C, Rocca P, Frieri T. Second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: patient functioning and quality of life. *Neuropsychiatr Dis Treat*. avr 2016;917.

FRENCH MEDICO-ECONOMIC STUDY OF LONG-ACTING INJECTABLE ANTIPSYCHOTICS IN SCHIZOPHRENIC DISORDERS

Thesis director : Dr Emmanuelle QUEUILLE

Schizophrenia is a chronic and invalidating disease that affects between 400 000 and 600 000 patients in France. This illness is a heavy burden for patients, close relatives, and national health and social care system. We estimate that 1.1% of the national costs is dedicated to this pathology.

Our work consists in an in-depth analysis of the Druais *et al.* publication, as the unique French health-economic model studying the place of Long-Acting Injectable (LAI) antipsychotics in schizophrenic disorders care. Considering the scarcity of specialized French literature, we conducted a real-life study during one year in four public psychiatric French hospitals (patient inclusions between March 1st and September 30th 2015): in Bordeaux, Rennes, Toulouse and Lille. Its goal is the evaluation of effectiveness, tolerance and cost of five LAI: Haldol Decanoas[®], Abilify Maintena[®], Risperdal Consta[®], Xeplion[®] and Zypadhera[®]. Three hundred and ninety patients were included. However, statistical analyses were performed on 289 patients with diagnosis of “schizophrenic disorder or related”, as in Boiteux *et al.* study.

The only first-generation LAI studied, Haldol Decanoas[®], was less effective with a high relapse rate (34%) – signed by rehospitalisation rate – associated with the higher average rehospitalisation duration (96.6 days among at least one relapse patients). *A contrario*, Xeplion[®] is the most effective with a low relapse rate (17%) and the lowest switch rate (28%). The best tolerance is observed for Risperdal Consta[®]. The most expensive treatment is Zypadhera[®]. However, if we considered total costs (rehospitalisation costs + treatment costs), Haldol Decanoas[®] is the most expensive from the hospital perspective. Indeed, in spite of a minor drug price, rehospitalisations lead to substantial costs. Finally, average hospital costs for a schizophrenic patient care (treatment + rehospitalisation) is 12,219.92€ per year.

Differences exist between this five LAI regarding their effectiveness and safety profile, and their costs vary greatly. Nevertheless, the LAI choice as to be guided by a discussion between the healthcare provider and patient, and be appreciated in respect of patient’s medical and psychiatric history.

Key-words: medico-economics, long-acting injectable antipsychotics, schizophrenia, real-life study, cost-effectiveness, evaluation.

EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES A ACTION PROLONGEE DANS LES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES

Directeur de thèse : Dr Emmanuelle QUEUILLE

La schizophrénie est une pathologie chronique et invalidante touchant entre 400 000 et 600 000 patients en France. Cette pathologie représente un fardeau pour les patients, leurs proches, le système sanitaire et social et pour l'Assurance Maladie. On estime que 1,1% de la dépense nationale de santé est dédiée à cette pathologie.

Notre travail consiste en une analyse approfondie de la publication de Druais *et al.*, en tant que modèle français unique sur le positionnement des antipsychotiques retard dans la prise en charge des troubles schizophréniques. Par ailleurs, et compte tenu de la pauvreté de la littérature médico-économique française sur le sujet, nous avons mené une étude en vie réelle sur un an dans quatre hôpitaux psychiatriques publics français (inclusions des patients entre le 1^{er} mars et le 30 septembre 2015) : à Bordeaux, Rennes, Toulouse et Lille. Son but est l'évaluation de l'efficacité, de la tolérance et du coût des cinq molécules retard suivantes : Haldol Decanoas[®], Abilify Maintena[®], Risperdal Consta[®], Xeplion[®] et Zypadhera[®]. Trois-cent quatre-vingt-dix patients ont été inclus. Les analyses statistiques ont en revanche été effectuées sur 289 patients présentant uniquement un diagnostic de « trouble schizophrénique ou apparenté », comme dans l'étude de Boiteux *et al.*

Le seul antipsychotique de 1^{ère} génération étudié, l'Haldol Decanoas[®] s'est montré moins efficace puisqu'il a montré un taux de rechute – mis en évidence par le taux de réhospitalisation des patients – élevé (34%), et est associé à la durée moyenne de réhospitalisation la plus élevée (96,6 jours parmi les patients ayant rechuté au moins une fois). *A contrario*, le Xeplion[®] s'est montré le plus efficace avec un taux de rechutes bas (17%) et de switch le moins élevé (28%). La meilleure tolérance est observée pour le Risperdal Consta[®]. Le coût de molécule retard le plus élevé est le Zypadhera[®]. En revanche, si l'on considère les coûts totaux (coûts de réhospitalisations + coûts de traitement), l'Haldol Decanoas[®] est le plus coûteux d'un point de vue hospitalier malgré son faible coût de traitement, les réhospitalisations nombreuses engendrant des frais conséquents. Enfin, un coût hospitalier moyen a été calculé pour la prise en charge d'un patient présentant un trouble schizophrénique (traitement + réhospitalisations) : il correspond à un total de 12 219,92 € par an.

Des différences existent entre ces cinq molécules retard concernant leur efficacité, leur profil de tolérance et leurs coûts. Cependant, le choix de l'APAP le plus approprié doit être guidé par ses propriétés pharmacologiques, par une discussion soignant-soigné et être apprécié au regard des antécédents psychiatriques et somatiques du patient, ces critères de choix devant précéder celui du coût.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie Hospitalière, spécialité Pharmacie Industrielle et Biomédicale

MOTS-CLES : médico-économie, antipsychotiques à action prolongée, schizophrénie, étude en vie réelle, coût-efficacité, évaluation.

UFR de Pharmacie de Toulouse
35 chemin des Maraîchers
31 400 Toulouse