HAL open science

Etudes pharmaco-épidémiologiques des neuroleptiques chez les sujets âgés et les patients souffrant de schizophrénie

Clémentine Nordon

To cite this version:

Clémentine Nordon. Etudes pharmaco-épidémiologiques des neuroleptiques chez les sujets âgés et les patients souffrant de schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V, 2013. Français. NNT : 2013PA05S017 . tel-00919103

HAL Id: tel-00919103

https://theses.hal.science/tel-00919103v1

Submitted on 16 Dec 2013

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

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

UNIVERSITE PARIS DESCARTES

ECOLE DOCTORALE 420

Etudes pharmaco-épidémiologiques des neuroleptiques chez les sujets âgés et les patients souffrant de schizophrénie

Clémentine NORDON

THESE DE DOCTORAT DE SANTE PUBLIQUE

SPECIALITE : EPIDEMIOLOGIE ET INTERVENTION EN SANTE PUBLIQUE

Dirigée par les professeurs Bruno Falissard et Frédéric Rouillon

Présentée et soutenue publiquement le 06 mars 2013

Jury :

Pr Bernard Bégaud :	Président du jury, examinateur
Pr Marie Christine Hardy-Bayle :	Rapporteur
Pr Pascal Auquier :	Rapporteur
Pr Frédéric Limosin :	Examinateur
Pr Frédéric Rouillon :	Directeur de thèse
Pr Bruno Falissard :	Directeur de thèse

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Contexte Les neuroleptiques sont souvent prescrits chez les sujets âgés et les patients souffrant de schizophrénie qui sont des personnes vulnérables. Notre objectif était d'étudier l'impact des NLP en situation réelle de prescription, dans ces deux populations.

ETUDE 1. Consommation de neuroleptiques et décès en période de canicule chez les sujets âgés.

A partir de données de l'Assurance Maladie, nous avons comparé les prescriptions de NLP chez des sujets âgés décédés pendant la canicule d'août 2003 (n=11624) aux prescriptions de témoins non décédés. Nous avons mis en évidence une association entre risque de décès et consommation de neuroleptiques, que ce soit juste avant ou pendant le pic de canicule et indépendamment d'autres médicaments, d'une démence ou d'une pathologie cardiaque.

ETUDE 2. Efficacité réelle des NLP chez les patients souffrant de schizophrénie.

A partir de données d'une cohorte observationnelle ayant inclus en France entière des schizophrènes adultes, nous avons montré que chez les patients déjà traités par NLP (n=5500), il y avait une association entre traitement par antipsychotique atypique (*vs*. NLP classique) et une meilleure satisfaction avec les soins et ce, pour tous les AA pris en compte et indépendamment du niveau de symptomatologie. Par ailleurs, chez les patients naïfs vis-à-vis de tout NLP et pour qui un traitement était introduit pour la première fois (n=467), un tiers des patients ne s'améliorait pas. Les facteurs prédictifs d'une meilleure réponse clinique étaient une moindre sévérité initiale globale des symptômes et des symptômes négatifs de schizophrénie. Au total, il existait cinq types de trajectoires d'évolution clinique.

Mots-clés : pharmaco-épidémiologie ; neuroleptiques ; antipsychotiques ; sujets âgés ; mortalité ; canicule ; schizophrénie ; efficacité ; satisfaction.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Context Antipsychotic drugs (AD) are often prescribed to elderly people and patients with schizophrenia and both populations are fragile. The aim of the present thesis was to investigate the impact of AD in these patients, in a real-life setting.

STUDY 1. Antipsychotic drug use during a heatwave and risk of death, in older people.

Using data from the French Social Security, prescriptions of older people who died during the heatwave in August 2003 (n=11624) were compared to these of controls who survived. An association was evidenced between a prescription of AD and death, in the periods just preceding and during the heatwave, independently of other psychotropic drugs, dementia or cardiac disease.

STUDY 2. Effectiveness of AD in schizophrenia patients.

Using data from a French nationwide observational study, we found that in patients treated for schizophrenia (n=5500), a higher level of satisfaction was independently associated with being on second-generation AD as compared to first-generation AD. Also, in drug-naive patients (n=467) followed up during 6 months after a first AD initiation, one third of the patients did not experience any improvement of symptoms. The factors predictive of a better clinical response were lower levels of baseline negative symptoms and overall severity of symptoms. A total of 5 trajectories of clinical evolution were identified.

Key-words: pharmaco-epidemiology; antipsychotic drugs; elderly people; risk of death; heatwave; schizophrenia; effectiveness; satisfaction with treatment; patient-reported outcomes.

LABORATOIRE DE RATTACHEMENT

Unité INSERM U669

Paris Sud Innovation Group in Adolescent Mental Health

Maison des Adolescents

97, boulevard de Port Royal 75679 Paris cedex 14, France

http://www.u669.idf.inserm.fr

PUBLICATIONS ET COMMUNICATION SCIENTIFIQUE

Publications scientifiques

Articles publiés

- **Nordon C**, Martin-Latry K, de Roquefeuil L, Latry P, Begaud B, Falissard B, Rouillon F, Verdoux H. *Risk of death related to psychotropic drug use in older people during the European 2003 heatwave: a population-based case-control study*. American Journal of Geriatric Psychiatry, 2009, 17 : 1059-1067. **(annexe 1)**
- **Nordon C**, Rouillon F, Barry C, Gasquet I, Falissard B. *Determinants of Treatment Satisfaction of Schizophrenia patients: results from the ESPASS study*. Schizophrenia Research, 2012, 139 : 211-217. **(annexe 2)**

Articles en révisions

- **Nordon C**, Rouillon F, Azorin JM, Barry C, Urbach M, Falissard B. *Trajectories of antipsychotic response in drug-naive schizophrenia patients: results from the 6-month ESPASS follow-up study*. Soumis à Acta Psychiatrica Scandinavica. **(annexe 3)**
- **Nordon C**, Falissard B, Gérard S, Angst J, Azorin JM, Luquiens A, Reed C, Lukasiewicz M, Gasquet I. *Patient satisfaction with psychotropic drugs: validation of the PAtient SAtisfaction with Psychotropic (PASAP) scale in patients with bipolar disorder*. Soumis à European Psychiatry. **(annexe 4)**

Travail en collaboration au sein de l'unité 669

- Encadrement avec le Dr Anne Révah-Lévy, d'une interne en psychiatrie (P. Gorse), en vue de la publication de son travail de thèse de psychiatrie : *étude qualitative des motifs de demande d'hospitalisation dans l'anorexie mentale*. Article en préparation.
- Mattar L, Godart N, Melchior JC, Falissard B, Kolta S, Ringuenet D, Vindreau C, **Nordon C**, Blanchet C, Pichard C. *Underweight patients with anorexia nervosa: comparison of bioelectrical impedance. analysis using five equations to dual X-ray absorptiometry*. Clinical Nutrition, 2011, 30 :746-752.
- Pham-Scottez A, Huas C, Perez-Diaz F, **Nordon C**, Divac S, Dardennes R, Speranza M, Rouillon F. *Why do people with eating disorders drop out from inpatient treatment? The role of personality factors*. Journal of Nervous and Mental Disorder. 2012, 200 : 807-813.

Communication scientifique

- **Nordon C**, Martin-Latry K, de Roquefeuil L, Latry P, Bégaud B, Falissard B, Rouillon F, Verdoux H. *Psychotropic drug use in older people and risk of death during heatwaves: population-based case-control study.* American Psychiatric Association, 163rd Annual Meeting, Nouvelle Orléans, 22-26 mai 2010
- **Nordon C**, Rouillon F, Dillenschneider A, Depret-Bixio L, Gasquet I, Falissard B. *Determinants of Treatment Satisfaction in patients with Schizophrenia: results from the ESPASS study*. 10ème congrès de l'Encéphale, Paris, 18-20 janvier 2012

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier mes directeurs de thèse, les professeurs Bruno Falissard et Frédéric Rouillon.

Bruno, je te remercie du fond du cœur pour m'avoir accompagnée, appris tant de choses et encouragée pendant ces (presque) quatre années de thèse. Ton enthousiasme, ta créativité et ton indépendance d'esprit sont un modèle et un moteur. Travailler à tes côté est stimulant et à bien des égards, extrêmement enrichissant ! Merci.

Professeur Rouillon, je vous remercie très chaleureusement pour la confiance que vous m'avez constamment accordée, et ce depuis maintenant 6 ans ! Vous m'avez accueillie dans votre service, encouragée à faire une thèse et donné les moyens matériels de réaliser ce travail. Je vous en suis très reconnaissante.

Merci au professeur Bernard Bégaud de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci aux professeurs Marie Christine Hardy-Bayle et Pascal Auquier d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse. Je suis très touchée par le rapport enthousiaste que vous en avez fait.

Merci au professeur Frédéric Limosin d'avoir accepté d'être membre du jury.

Aux membres de l'unité 669 :

Le mot « unité » prend vraiment tout son sens ici ! Je tiens à vous remercier tous et toutes pour votre accueil, vos conseils, votre disponibilité : Christine, Caroline Barry, Tiba, Caroline Huas, Massi, JS, Delphine, Angèle, Jean Baptiste – le roi de l'anecdote, Valérie, Juliette, Alexandra, les internes, et les autres ! Les séminaires d'écriture et les virées chez Picard vont me manquer … vous me manquez déjà !

Merci à Mario, mon voisin de bureau et Anne, voisine aussi. Je te remercie de m'avoir proposé de travailler avec toi sur un projet de recherche.

Merci à l'équipe ESPASS / BMS : Anne Dillenschneider, Rosine Arnaud, Leila Depré et Anne Filipovics, je vous remercie de m'avoir fait confiance en me transmettant ces données si riches, à des fins de recherche. Vous m'avez laissé une liberté totale de choix des sujets, des méthodes d'analyse et de publication. Je tenais à le souligner ainsi qu'à vous en remercier !
Merci à Isabelle Gasquet qui m'a donné les clés pour travailler sur la satisfaction vis-à-vis des soins.

Mathieu (Urbach), je te remercie pour ton aide et surtout… ton amitié.

Alexandra (Pham) : tu as ici une place toute particulière. Je te remercie de m'avoir encouragée (puis obligée) à poser une semaine « INSERM » par mois, tous les mois, alors que j'étais ta chef de clinique. Sans ton aide – « je t'interdis de mettre un pied dans l'unité les semaines off ! » ;-) – je n'aurai clairement pas pu terminer cette thèse dans les temps. Merci aussi pour ta relecture très attentive du manuscrit et pour ton amitié. Tu es un soleil !

Enfin, je remercie le professeur Hélène Verdoux, qui m'a ouvert la voie de l'épidémiologie psychiatrique et encouragée à faire une Thèse de Sciences. La voilà ! merci pour tout…

Dédicace à mes parents et ma famille : merci pour vos encouragements et votre soutient.

TABLE DES MATIÈRES

1. Problématique scientifique 19

1.1. Les médicaments neuroleptiques 19

1.1.1. Découverte et définition des neuroleptiques 19

1.1.2. Indications et prévalence de prescription 20

1.1.3. Risque lié à la consommation de neuroleptiques 22

1.1.4. Impact de la consommation de neuroleptiques, en situation réelle de prescription 23

1.2. Les études pharmaco-épidémiologiques 23

1.2.1. Définitions 23

1.2.2. Méthodes en pharmaco-épidémiologie 24

1.3. Objectifs scientifiques de la thèse 25

2. Première partie : étude pharmaco-épidémiologique des neuroleptiques chez les sujets âgés 26

2.1. Contexte général 27

2.1.1. L'épisode caniculaire d'août 2003 27

2.1.2. Comment expliquer cette surmortalité ? 28

2.1.3. Etude préliminaire de la CNAM-TS 28

2.1.4. Les bases de données de la Sécurité Sociale 29

2.2. Consommation de neuroleptiques chez les sujets âgés et risque de décès, en période de canicule (étude n°1 – Annexe 1) 30

2.2.1. Objectifs 31

2.2.2. Méthode 31

2.2.3. Résultats 37

2.2.4. Discussion 49

2.2.5. Conclusion 56

3. Deuxième partie : études pharmaco-épidémiologiques des neuroleptiques dans la schizophrénie 59

3.1. Contexte général 60

3.1.1. Données générales sur la schizophrénie 60

3.1.2. Traitement de la schizophrénie 61

3.1.3. Intérêt des études pharmaco-épidémiologiques dans la schizophrénie 62

3.2. Méthodologie de la cohorte observationnelle ESPASS 62

3.2.1. Population d'étude 63

3.2.2. Mesures 64

3.3. Satisfaction vis-à-vis des soins et traitement neuroleptique dans la schizophrénie (étude n°2 – Annexe 2) 67

3.3.1. Introduction 68

3.3.2. Matériel et méthode 70

3.3.3. Résultats 73

3.3.4. Discussion 81

3.3.5. Conclusion 85

3.4. Evolution clinique des patients schizophrènes, dans les six premiers mois de traitement neuroleptique (étude n°3 – Annexe 3) 87

3.4.1. Introduction 88

3.4.2. Matériel et méthode 90

3.4.3. Résultats 92

3.4.4. Discussion 101

3.4.5. Conclusions 105

4 Conclusions générales 107

4.1. Risque de décès, lié aux neuroleptiques chez les sujets âgés 107

4.1.1. Rappel des principaux résultats (étude 1) 107

4.1.2. Implications en pratique clinique 108

4.2. Efficacité réelle des neuroleptiques dans la cohorte ESPASS 109

4.2.1. Rappel des principaux résultats 109

4.2.2. Implications en pratique clinique 111

4.2.3. Questions en suspens 112

4.3. Perspectives 113

Références 115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. *Fréquence de consommation de psychotropes en août 2003, chez les cas (décédés entre le 1er et le 13 août 2003) et les témoins (vivants au 30 avril 2004)* _____ *43*

Tableau 2. *Fréquence d'une maladie neurologique (démence ou maladie de Parkinson) et consommation de cardiotropes en août 2003, chez les cas et les témoins* _____ *44*

Tableau 3. *Analyses univariées comparant la consommation de psychotropes - tous psychotropes confondus - chez les cas (décédés entre le 1er et le 4 août ou entre le 5 et le 13 août 2003) et leur témoin apparié (vivants au 30 avril 2004)* _____ *45*

Tableau 4. *Analyses univariées comparant la consommation de psychotropes (catégorisés par leur classe thérapeutique, puis pharmacologique) chez les cas (décédés entre le 1er et le 4 ou entre le 5 et le 13 août 2003) et leur témoin apparié* _____ *46*

Tableau 5. *Analyses multivariées explorant les classes thérapeutiques de psychotropes indépendamment associées au décès, avant et pendant la canicule d'août 2003*_____ *47*

Tableau 6. *Analyses multivariées explorant les classes pharmacologiques de psychotropes indépendamment associées au décès, avant et pendant la canicule d'août 2003*_____ *48*

Tableau 7. *Caractéristiques des patients à l'inclusion (n=5500) et comparaison des patients ayant complété le questionnaire PASAP* _____ *75*

Tableau 8. *Analyses univariées du lien entre les variables « patient », « maladie » et « traitement » et la satisfaction vis-à-vis des soins, chez les patients ayant complètement rempli le questionnaire PASAP (n=3277)*_____ *78*

Tableau 9. *Facteurs indépendamment associés à la satisfaction vis-à-vis des soins, chez des patients souffrant de schizophrénie et ayant rempli le questionnaire PASAP (n=3630) * ___ 80*

Tableau 10. *Caractéristiques à l'inclusion et comparaison entre les groupes de trajectoires, chez les patients « naïfs » _____ 98*

Tableau 11. *Scores CGI-S à l'inclusion et lors des visites de suivi, chez les patients schizophrènes naïfs vis-à-vis des neuroleptiques et amélioration clinique à 1 mois et 6 mois 99*

Tableau 12. *Facteurs prédictifs à l'inclusion, de la réponse clinique à six mois et de la rapidité de la réponse chez des patients schizophrènes naïfs vis-à-vis des neuroleptiques (n=405) _ 100*

LISTE DES FIGURES

Figure 1. *Distribution journalière des décès en août 2003 dans notre cohorte (cas ; n=11 624)* _____ *39*

Figure 2. *Distribution journalière des décès en excès en août 2003 et températures extérieures en France métropolitaine (source : « Surmortalité liée à la canicule d'août 2003 […] », Hémon et al. [35])* _____ *39*

Figure 3. *Groupes de trajectoires d'évolution clinique – telle qu'évaluée par l'échelle CGI-S - chez des patients « naïfs » souffrant de schizophrénie dans les 6 premiers mois de traitement neuroleptique (n=467)*_____ *96*

Figure 4. *Fréquences (%) de changement de traitement neuroleptique et de « problèmes d'observance » chez des patients « naïfs », souffrant de schizophrénie, dans les 6 premiers mois de traitement neuroleptique et dans chaque groupe de trajectoire (n=467)* _____ *97*

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : étude 1 (article publié pour la 1ère partie)

- Nordon C et al, « Risk of death related to psychotropic drug use in older people during the European 2003 heatwave: a population-based case-control study »

Annexe 2 : étude 2 (1er article publié pour la 2ème partie)

- Nordon C et al, « Determinants of Treatment Satisfaction of Schizophrenia patients: results from the ESPASS study »

Annexe 3 : étude 3 (2ème article pour la 2ème partie – soumis)

- Nordon C et al, « Trajectories of antipsychotic response in drug-naive schizophrenia patients: results from the 6-month ESPASS follow-up study »

Annexe 4 : étude 4 (3ème article pour la 2ème partie – soumis)

- Nordon C et al, « Patient satisfaction with psychotropic drugs: validation of the PAtient SAtisfaction with Psychotropic (PASAP) scale in patients with bipolar disorder »

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA : Antipsychotique Atypique

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*

CIP: Club Inter Pharmaceutique

CNAM-TS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPAM : Caisses Primaires d'Assurance Maladie

CGI-S : *Clinical Global Impression-Severity*

DGS : Direction Générale de la Santé

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – 4ème édition

DUP : *Duration of Untreated Psychosis*

EAS : Evaluation de l'Autonomie Sociale

ESPASS : « Enquête Sur les Prescriptions antipsychotiques et sur l'Autonomisation et la Socialisation des patients Schizophrènes »

ET : Ecart Type

HAS : Haute Autorité de Santé

IAQ : *Investigator's Assessment Questionnaire*

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine

IRSNA : Inhibiteurs du Recaptage de la Sérotonine et NorAdrénaline

NC : Neuroleptique Classique

OR : *Odds Ratio*

PASAP: *PAtient SAtisfaction with Psychotropic*

PRO: *Patient-Reported Outcome*

1. Problématique scientifique

1.1. Les médicaments neuroleptiques

1.1.1. Découverte et définition des neuroleptiques

Les neuroleptiques sont un vaste groupe de médicaments ayant en commun des effets sédatifs sur le système nerveux central, dont la découverte s'est faite par étapes successives. Les premières recherches sur les neuroleptiques concernent la famille des phénothiazines et remonteraient à la fin du XIXème siècle, initialement dans le but de développer des médicaments antipaludéens et antihistaminiques [1]. Par la suite, la prométhazine – médicament antihistaminique antitussif encore commercialisé de nos jours sous le nom de Rhinathiol® – est découverte. Cette molécule suscite l'intérêt des chercheurs à cause de son effet fortement sédatif. C'est dans ce contexte qu'est développée en 1950 la chlorpromazine (Largactil®), premier médicament considéré comme neuroleptique. Par la suite, d'autres neuroleptiques ont été mis sur le marché, de la famille des phénothiazines ou d'autres familles de molécules (butyrophénones, thioxanthènes, benzamides, etc.).

La définition d'un médicament « neuroleptique » a été initialement donnée par Delay et Deniker [2], comme un médicament ayant les effets suivants : (1) diminution de l'agitation et de l'agressivité, (2) réduction des psychoses (hallucinations ou idées délirantes) – d'où le terme « antipsychotique », synonyme de neuroleptique, (3) création d'un état d'indifférence psychomotrice et (4) production d'effets neurologiques et végétatifs dits secondaires, tels que les symptômes extrapyramidaux (syndrome parkinsonien, dystonie, akathisie). Ainsi, dès les premières utilisations des neuroleptiques, la notion d'effet indésirable a été intimement liée à

celle de ses effets thérapeutiques. C'est ainsi que la découverte de la clozapine dans les années 1960, a permis de définir une nouvelle classe de neuroleptiques, n'ayant que peu ou pas d'effet extrapyramidal : les « neuroleptiques atypiques ». Depuis lors, il est habituel d'opposer les neuroleptiques dits « classiques » (NC) aux antipsychotiques atypiques (AA).

A la base de cette différence d'action cliniquement observable repose une différence d'action pharmacologique qui peut être résumée ainsi : les NC ont pour action commune le blocage des récepteurs dopaminergiques D_2 et les AA ont davantage un effet antagoniste sérotonine-dopamine [3].

Dans le manuscrit et pour des raisons de simplification, nous nommerons indifféremment « neuroleptique », les AA et les NC.

1.1.2. Indications et prévalence de prescription

Dès leur découverte, les neuroleptiques ont suscité l'intérêt des psychiatres, pour le traitement des états d'agitation et des symptômes psychotiques. Les indications des neuroleptiques sont multiples et dépendent de chaque molécule : troubles psychotiques, état d'agitation aigüe, syndrome maniaque, bouffées délirantes, traitement de courte durée de l'anxiété, trouble graves du comportement chez l'enfant, etc. Actuellement, ces indications tendent à s'élargir à mesure que de nouvelles molécules sont mises sur le marché : trouble bipolaire (olanzapine), traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs (quetiapine). Parallèlement aux indications liées aux autorisations de mise sur le marché (AMM), les neuroleptiques sont largement utilisés dans d'autres indications, en dehors de ce cadre règlementaire [4] : trouble *borderline* [5], trouble alimentaire [6], trouble du sommeil, dépendance à l'alcool [7], etc.

En population générale, la prévalence annuelle de consommation de neuroleptiques varierait entre 0,5 et 3,4%, selon les pays et la méthode utilisée [7-10]. En France métropolitaine, la

prévalence vie entière de consommation de neuroleptiques serait de l'ordre de 1,3% [11]. Par ailleurs, il a été noté une augmentation de la prévalence de prescription des neuroleptiques depuis les années 1990, notamment aux Etats Unis [12] et en Italie [10], probablement en lien avec l'élargissement des indications de prescription et des prescriptions hors AMM. En population générale, la consommation de neuroleptiques reste faible malgré tout. Deux populations sont plus particulièrement concernées par ces médicaments : les sujets souffrant de schizophrénie et les sujets âgés.

1.1.2.1. Les sujets souffrant de schizophrénie

La schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique et sévère qui débute le plus généralement de façon insidieuse vers la fin de l'adolescence. Les neuroleptiques constituant le traitement pharmacologique de première intention dans la schizophrénie, la prévalence d'utilisation de neuroleptiques chez les sujets souffrant de schizophrénie est élevée. Parmi les sujets suivis en structure de soins primaire en Grande Bretagne, la prévalence de prescription de neuroleptiques serait de l'ordre de 80% [13]. Les auteurs ont aussi pu mettre en évidence une augmentation de l'utilisation des AA remontant à la fin des années 90, parallèlement à une diminution de l'utilisation des NC. Une étude transversale menée en France [14] avait également mis en évidence des taux élevés de prescription de neuroleptiques chez des patients souffrant de schizophrénie, soignés en ambulatoire : 63% des patients avaient une prescription d'AA et 50% avaient une prescription de NC. En effet, la co-prescription de plusieurs neuroleptiques est fréquente, même si le nombre moyen de neuroleptiques prescrits à un même patient semble diminuer avec les années [15].

1.1.2.2. Les sujets âgés

Concernant les sujets âgés, la prévalence de consommation des neuroleptiques serait également supérieure à celle de la population générale, avec des taux allant de 4% chez les

sujets âgés vivant à domicile [16] à 25% chez ceux institutionnalisés [17]. D'après Mirandola et al. [10], la prévalence de consommation de neuroleptiques dans la population générale augmenterait nettement avec l'âge.

1.1.3. Risque lié à la consommation de neuroleptiques

Comme nous l'avons évoqué plus haut, les neuroleptiques provoquent des effets indésirables inhérents à leur mécanisme d'action qui est peu spécifique. Le syndrome extrapyramidal lié aux effets dopaminergiques et les effets anticholinergiques (constipation ou sécheresse buccale) sont systématiquement liés à la prescription de neuroleptiques classiques et dans une moindre mesure, à celle d'AA.

D'autres effets indésirables de mécanisme plus complexe ont fait l'objet d'études récentes chez les sujets consommant des AA et mettant en évidence un risque accru de syndrome métabolique [18] (diabète de type 2 [19], prise de poids [20], dyslipidémie [21]), de maladies thromboemboliques [22, 23], d'accident vasculaire cérébral [24], de complications cardiaques sévères (trouble du rythme, voire arrêt cardiaque) [25], de ou de mort subite inexpliquée [26].

Par ailleurs, les populations les plus exposées aux neuroleptiques sont aussi des populations fragiles. Les sujets âgés présentent souvent plusieurs pathologies chroniques et sont plus vulnérables face aux effets indésirables des médicaments. De même, la santé des sujets souffrant de schizophrénie est moins bonne [27, 28], avec un taux de mortalité supérieur à celui des sujets non schizophrènes [29] du fait notamment d'une mauvaise hygiène de vie (sédentarité, tabagisme, alimentation déséquilibrée), ou de conduites à risque.

1.1.4. Impact de la consommation de neuroleptiques, en situation réelle de prescription

Du fait que les neuroleptiques sont à la fois des médicaments potentiellement dangereux et également prescrits de préférence à des personnes ayant une santé fragile, il est fondamental d'évaluer l'impact de ce type de traitement en terme de bénéfice/risque, dans ces deux populations [30]. De plus, une telle évaluation aura un intérêt et un impact, en termes de recommandations de bonnes pratiques, d'autant plus grands qu'elle est menée en situation réelle de prescription, afin de prendre en compte le comportement des prescripteurs et des patients. Une telle évaluation relève du champ de la pharmaco-épidémiologie [31].

1.2. Les études pharmaco-épidémiologiques

1.2.1. Définitions

1.2.1.1. Le champ de la pharmaco-épidémiologie

La pharmaco-épidémiologie est l'étude de « l'utilisation et des effets des médicaments, sur un grand échantillon de sujets » [32]. Plus précisément, elle vise à étudier l'utilisation et les effets de ces médicaments en situation réelle de prescription. Ce que l'on entend par situation réelle recouvre à la fois la réalité de la population cible, celle des modalités de prescription et de l'effet propre du médicament. Les études pharmaco-épidémiologiques permettent donc de fournir des informations sur des populations généralement exclues des essais thérapeutiques (personnes âgées, femmes enceintes, enfants, comorbidité, autres traitements, etc.). Elles permettent également de mettre en évidence des effets indésirables non détectés en pré-commercialisation ou de décrire comment les médicaments sont réellement prescrits et

consommés, une fois mis sur le marché. C'est l'objectif des programmes de gestion des risques, mis en place lors du lancement d'un nouveau médicament.

1.2.1.2. Efficacité et effectiveness

L'efficacité est définie comme « le degré dans lequel une intervention fait plus de bien que de mal, dans des conditions idéales » [33]. Schématiquement, elle est mesurée en préalable à la mise sur le marché d'un médicament, en vue de son autorisation.

L'*effectiveness*, que nous traduirons par le néologisme « effectivité » est l'efficacité en situation réelle de prescription. Elle est définie comme « le degré dans lequel une intervention fait plus de bien que de mal, dans les conditions de pratique médicale usuelle » [33]. Les données d'efficacité réelle servent à mesurer à quel point « dans la vraie vie », le médicament atteint l'objectif initial qui lui est assigné [32]. Ces données peuvent être recueillies après l'AMM et s'intègrent dans le champ de la pharmaco-épidémiologie.

1.2.2. Méthodes en pharmaco-épidémiologie

La pharmaco-épidémiologie applique les méthodes de l'épidémiologie au champ de la pharmacologie clinique. La réflexion méthodologique se fait donc en trois étapes : choix de la population d'étude, choix de la méthode de mesure – de l'exposition et de l'évènement – puis interprétation des résultats, notamment en termes d'extrapolation à d'autres contextes.

Concernant la population d'étude et son exposition au médicament, les sources de données sont multiples. Par exemple, il est possible d'utiliser des bases de données existantes et comportant une information sur le médicament (bases de remboursement de l'Assurance Maladie, données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, etc.). Il est également possible de générer des données, grâce à la création d'une cohorte qui sera suivie,

sans intervention particulière. On parle alors de cohorte observationnelle. Une multitude d'exemples peut être envisagée.

Concernant la mesure de l'effet (*outcome*) du médicament, il est possible de mesurer des effets cliniques directs : amélioration clinique, rémission, hospitalisation, etc. Mais, de plus en plus, ces mesures sont accompagnées de données non strictement cliniques qui pourraient mesurer indirectement l'effet d'un médicament : qualité de vie, satisfaction, etc. Les données, rapportées directement par le patient lui-même sont appelées *Patient-Reported Outcomes*.

1.3. Objectifs scientifiques de la thèse

Le cadre général de cette thèse se place donc dans cette problématique : quel est l'impact en situation réelle de prescription, de la consommation de neuroleptiques chez les sujets âgés et les sujets souffrant de schizophrénie ? Cette problématique étant vaste, nous avons réalisé trois études (études n°1, n°2 et n°3) en ayant défini des objectifs précis à chaque fois. Pour chaque étude qui sera présentée, nous détaillerons le contexte dans lequel ces objectifs ont été définis, nous présenterons l'étude et nous discuterons ses résultats, dans ce contexte.

En conclusion, nous discuterons les différents résultats, afin d'apporter un éclairage plus global sur l'intérêt et les limites des études pharmaco-épidémiologiques sur les neuroleptiques.

2. Première partie : étude pharmaco-épidémiologique des neuroleptiques chez les sujets âgés

Cette partie a donné lieu à la publication suivante (étude n°1) :

Nordon C, Martin-Latry K, de Roquefeuil L, Latry P, Begaud B, Falissard B, Rouillon F, Verdoux H. *Risk of death related to psychotropic drug use in older people during the European 2003 heatwave: a population-based case-control study*. American Journal of Geriatric Psychiatry, 2009.

2.1. Contexte général

2.1.1. L'épisode caniculaire d'août 2003

Si des vagues de chaleur ont déjà eu lieu dès les années 70 en Europe occidentale, celle de l'été 2003 a été sans précédent par son amplitude, sa durée et ses conséquences sanitaires.

En France, elle a été particulièrement longue (environ deux semaines) et intense, avec des températures moyennes minimales et maximales excédant les normes saisonnières. Les températures ont rapidement augmenté entre le 1er et le 4 août, date à partir de laquelle plus des deux tiers des stations météorologiques enregistraient une température moyenne minimale supérieure à 20°C (soit de 3,5°C supérieure à la normale) et une température moyenne maximale supérieure à 35°C. A partir du 13 août, les températures ont commencé à descendre et le 15 août, la température moyenne maximale a retrouvé des valeurs inférieures à 30°C, en moyenne nationale. La période de canicule à proprement parler s'étendait du 5 au 13 août [34].

Les taux de mortalité enregistrés durant cette période ont été particulièrement importants, notamment chez les sujets âgés. Du 1er au 20 août, 14 802 décès en excès seraient survenus, soit un taux de surmortalité d'environ 60%, tous âges et sexes confondus. Cette surmortalité était plus importante chez les femmes (73%) que chez les hommes (38%) et était d'autant plus importante que l'âge était élevé. Au total, 91% des décès en excès sont survenus chez les sujets âgés de 65 ans ou plus et 82% chez les sujets âgés de 75 ans ou plus [35].

2.1.2. Comment expliquer cette surmortalité ?

Certains facteurs de risque de décès en période de canicule avaient déjà été identifiés : l'isolement social [36], habiter en zone urbaine [35, 37], à un étage élevé [38], le niveau de dépendance [39], avoir une maladie cardiaque [36, 40], une maladie neurologique [41], ou une « maladie mentale » [36, 42]. Outre ces facteurs de risque, il a été suggéré que la forte exposition des personnes âgées aux psychotropes - et notamment neuroleptiques - [8, 43] pourrait expliquer au moins en partie l'excès de décès observé en France lors de la canicule de 2003.

Dans ce contexte sanitaire - et politique - la Direction Générale de la Santé (DGS) a diligenté une série d'études notamment sur les psychotropes, afin de pouvoir établir un éventuel lien entre consommation de psychotropes chez les sujets âgés et décès en période de canicule.

2.1.3. Etude préliminaire de la CNAM-TS

Compte tenu que l'épisode caniculaire était révolu, un *design* rétrospectif a été choisi. Les données concernant l'exposition aux neuroleptiques ont été extraites des bases de données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS). Cette étude [44] a été menée par la direction des statistiques et des études de la CNAM-TS et des médecins de la DGS. Les résultats suggéraient bien un lien entre consommation de psychotropes, dont neuroleptiques, et décès en période de canicule, mais plusieurs questions sont restées en suspens :

1. Quel est le rôle de facteurs de confusion potentiels, liés à la fréquente poly-médication associant psychotropes et non psychotropes chez les personnes âgées [45] ?

2. Toujours du fait de la fréquente poly-médication, quels médicaments psychotropes sont associés de manière indépendante à un risque accru de décès ?

Il était donc nécessaire que soit menée une étude plus complète, pouvant répondre à ces questions, préalable à la mise en place de recommandations sanitaires adaptées en période de forte chaleur. La CNAM-TS a mis cette base de données à la disposition des Pr Verdoux (INSERM U657) et Rouillon (INSERM U669), afin de mener la présente étude.

2.1.4. Les bases de données de la Sécurité Sociale

La CNAM-TS couvre le risque maladie des bénéficiaires du régime général et de leurs ayants droit, soit près de 86% de la population française. En France métropolitaine, elle est constituée au niveau local de 128 Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) qui possèdent chacune leur base informatisée de gestion des remboursements aux bénéficiaires. Ces bases ont pour but la gestion des remboursements et ont été construites en ce sens. Pour chaque bénéficiaire, elles contiennent les informations suivantes :

- des caractéristiques sociodémographiques : date et lieu de naissance, sexe, présence ou non d'une Affection Longue Durée (ALD) ; en cas de décès, les CPAM reçoivent automatiquement l'information (survenue et date) de la Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse (CNAV) et de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) ;
- les actes de soins (médicaux, paramédicaux, de biologie et de pharmacie, notamment les médicaments) consommés et soumis au remboursement. Concernant les médicaments, les informations sont le numéro de code du prescripteur, la date de prescription, le médicament délivré, désigné par son code Club Inter Pharmaceutique (CIP), le nombre de boites, la date de délivrance et le montant de l'achat et du remboursement.

2.2. Consommation de neuroleptiques chez les sujets âgés et risque de décès, en période de canicule (étude n°1 – Annexe 1)

Introduction L'objectif de cette étude était d'étudier le lien entre décès chez les sujets âgés et consommation de psychotropes et en particulier de neuroleptiques, pendant la canicule ayant eu lieu en Europe occidentale en août 2003.

Méthode Nous avons réalisé une étude cas-témoins en population générale, à l'aide des données de prescriptions de la Sécurité Sociale française. Les cas étaient les sujets âgés de 70 à 100 ans, décédés juste avant (n=2093) ou pendant (n=9531) la période de canicule d'août 2003. Leur exposition aux neuroleptiques, a été comparée à celle des témoins (n=11624) vivants au 30 avril 2004, appariés sur l'âge, le sexe et la présence d'une pathologie chronique, à l'aide de modèles de régression logistique.

Résultats L'association entre consommation de neuroleptiques et décès était modifiée par le niveau de température extérieure (chi^2=13,1 ; p<0,001). L'usage de tout psychotrope confondu était associé à un risque accru de 30% de décès pendant la période de canicule, avec une relation « dose-effet » significative entre le nombre de psychotropes consommés et le risque de décès (odds ratio ajusté (ORa) de tendance linéaire=1,25 ; Intervalle de Confiance à 95% (IC95)=[1,21-1,29]). Pendant la période de canicule, l'usage de neuroleptiques (ORa=2,09 ; IC95=[1,89-2,35]) ou d'antidépresseurs (ORa=1,71 ; IC95=[1,57-1,86]) étaient indépendamment associés à une augmentation du risque de décès.

Discussion Nos résultats suggèrent une relation de cause à effet entre consommation de neuroleptiques et une augmentation du risque de décès en période de canicule chez les sujets âgés. Le ratio bénéfices/risques de la prescription de tels médicaments chez les sujets âgés devrait être évalué attentivement en période de forte chaleur.

2.2.1. Objectifs

Les objectifs de cette première étude étaient de déterminer :

1. Si la consommation de médicaments psychotropes en période de canicule est un facteur de risque indépendant de décès chez les personnes âgées et
2. Si ce risque diffère en fonction des classes ou des associations de psychotropes.

2.2.2. Méthode

2.2.2.1. Population d'étude

Sources des données : étude de la CNAM-TS

Dans l'étude de la CNAM-TS [46], les cas et les témoins inclus étaient issus de la même population et avaient les mêmes critères d'inclusion. Il s'agissait des bénéficiaires des 128 CPAM de France métropolitaine : (i) âgés de 70 ans ou plus, (ii) ayant eu au moins un remboursement de médicament entre le 1er janvier et le 31 août 2003, (iii) dont le numéro de Sécurité Sociale commençait par 1 ou 2 (excluant ainsi les nouveaux migrants dont le numéro est temporaire, avec risque d'erreur sur la variable sexe) et (iv) inscrits dans la CPAM avant le 1er janvier 2003, afin d'éviter les erreurs de mise à jour de la base de données et les doublons (en cas de mutation de CPAM).

Les cas étaient les sujets décédés, quelle que soit la cause du décès, entre le 1er et le 31 août 2003. Les témoins étaient des sujets inclus et vivants au 30 avril 2004, c'est à dire plusieurs mois après la fin de la canicule afin d'exclure les éventuels décès différés liés à cet évènement climatique. Un appariement de fréquence, sur l'âge (plus ou moins 5 ans), le sexe et la

présence ou non d'une ALD, a été réalisé, par tirage au sort aléatoire simple d'un témoin par cas au niveau de chaque CPAM.

Population étudiée dans l'article

A partir de l'échantillon initial (n=45 373), nous avons réalisé une étude cas-témoins appariés et constitué un nouvel échantillon de cas et de témoins.

D'une part, les cas ont été sélectionnés selon les critères suivants :

- Age compris entre 70 et 100 ans, afin d'exclure les âges les plus extrêmes ;
- Période de décès compris entre le 1er et le 13 août, afin de couvrir la période précédant le pic de canicule et la période de canicule à proprement parler ;

D'autre part, nous avons procédé à un appariement strict et non plus de fréquence (paires de 1 cas et 1 témoin) sur les mêmes variables (âge, sexe et ALD) qui sont des facteurs de confusion potentiels dans le lien entre consommation de psychotropes et décès en période de canicule. L'âge supérieur à 70 ans et le sexe féminin sont des facteurs de risque de décès en période de canicule [47-49]. Par ailleurs, la consommation de psychotropes est particulièrement importante en France chez les sujets âgés [43, 45] et les femmes consomment davantage de psychotropes que les hommes [8]. La présence d'une ALD est un marqueur indirect d'un mauvais état de santé général : les sujets ayant une ALD pourraient à la fois avoir une plus grande probabilité de décès en période de canicule et également consommer davantage de médicaments, dont des psychotropes.

De plus, l'appariement a été effectué sur l'âge exact et non plus sur 5 ans, afin de limiter l'impact qu'une différence d'âge même minime peut avoir sur le risque de mortalité pour ces âges avancés. Enfin, nous avons créé des paires de cas-témoin, afin de contrôler de manière plus robuste que l'appariement de fréquence initial, l'effet de confusion de ces variables.

Du fait de cette nouvelle sélection des cas et des témoins, l'échantillon comportait désormais 23248 sujets (11624 cas et autant de témoins).

2.2.2.2. Mesures

L'évènement à expliquer était la survenue d'un décès pendant la période de canicule d'août 2003. La période d'étude allait du 1er au 13 août 2003. Afin de déterminer s'il existait un effet canicule, c'est à dire si l'effet de la consommation de psychotropes sur le risque de décès était différent avant et pendant la canicule, nous avons distingué la période de canicule *stricto sensu*, de la période d'août précédant la canicule. Ces deux périodes du mois d'août 2003 ont été déterminées suivant la température journalière maximale moyenne sur l'ensemble de la métropole [35], une température journalière maximale moyenne supérieure à 35°C définissant une période de canicule.

- La première période, avant la canicule, allait du 1er au 4 août. Elle a permis d'estimer le risque « de base » de décès lié à la consommation de psychotropes en été, mais en dehors d'une vague de chaleur.
- La période de canicule *stricto sensu*, allait du 5 au 13 août. Elle a permis d'évaluer l'impact de l'usage de psychotropes sur le risque immédiat de décès.

La zone géographique d'étude était la France métropolitaine.

Pour l'ensemble des médicaments, nous avons fait l'approximation que la consommation était définie par l'achat et la date de consommation était définie par la date de l'achat. Nous avons identifié les médicaments consommés en août 2003 à partir de ceux achetés entre le 1er et le 31 juillet 2003. La consommation de médicament était une variable dichotomique, l'absence de consommation du médicament étant la classe de référence.

La variable explicative était la consommation de psychotropes en août 2003. Plusieurs niveaux de catégorisation de cette variable ont été utilisés. Le premier niveau de catégorisation de la variable psychotrope était la « consommation d'au moins un psychotrope, tous psychotropes confondus ».

Les deuxième et troisième niveaux de catégorisation de la variable était basés sur la classification Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) [50] qui distingue : les psycholeptiques (anxiolytiques, neuroleptiques et hypnotiques) et les psychoanaleptiques (antidépresseurs et psychostimulants). Dans cette étude, la classification ATC n'a pas été utilisée telle quelle, du fait de ses limites. En particulier, la classe des thymorégulateurs (ou régulateurs de l'humeur) n'existe pas et le lithium, qui en est le chef de file apparaît parmi les neuroleptiques. Les anticonvulsivants qui ont l'AMM pour le trouble bipolaire ne font pas partie des psychotropes mais des anticonvulsivants. Enfin, les anxiolytiques et les hypnotiques sont deux groupes différents, alors que la plupart des molécules peuvent être indifféremment utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques et hypnotiques. Le deuxième niveau de catégorisation du psychotrope correspondait à sa classe thérapeutique. Les classes thérapeutiques suivantes ont été définies : (1) anxiolytiques et hypnotiques, (2) antidépresseurs, (3) neuroleptiques et (4) thymorégulateurs. Le troisième niveau de catégorisation du psychotrope correspondait à sa classe pharmacologique, chaque classe pharmacologique regroupant des médicaments ayant des profils pharmacologiques comparables. Nous avons distingué :

- pour les anxiolytiques et hypnotiques : (1) benzodiazépines et (2) non-benzodiazépines ;
- pour les antidépresseurs : (3) tricycliques, (4) inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), (5) inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et (6) antidépresseurs « autres », dont les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- pour les neuroleptiques : (7) phénothiazines, (8) butyrophénones, (9) dérivés du thioxanthène, (10) benzamides, (11) groupe des diazépines, oxazépine et thiazépines et (12) neuroleptiques « autres » (principalement la rispéridone) ;

- et pour les thymorégulateurs : (13) sels de lithium et (14) anticonvulsivants ayant l'AMM dans le trouble bipolaire (carbamazépine, valpromide et divalproate).

Les facteurs de confusion potentiels ont été choisis *a priori*, sur des arguments issus d'études cliniques et épidémiologiques. L'existence d'une maladie neurologique, en particulier d'un syndrome démentiel (démence d'Alzheimer le plus souvent) [39], d'une maladie de Parkinson ou de séquelles d'accident vasculaire cérébral (AVC) [51] serait un facteur de risque de décès en période de canicule. Les deux premières affections pourraient être également et indépendamment associées à une fréquence plus élevée de prise de psychotropes [52-54]. En revanche, les sujets souffrant de dépression en post-AVC, ne seraient pas plus fréquemment traités par psychotrope que la population générale [55]. Nous n'avons donc pas considéré les séquelles d'AVC comme facteur de confusion potentiel. La consommation de médicaments a été utilisée pour estimer la présence de ces maladies neurologiques. La présence d'une démence d'Alzheimer a été mesurée par une variable *proxy* qui était l'achat d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (IAChE). Les IAChE représentent le traitement de référence de la maladie d'Alzheimer et ont l'AMM exclusivement dans cette indication. La présence d'une maladie de Parkinson a également été mesurée par une variable *proxy* qui était l'achat d'un traitement antiparkinsonien. Nous avons distingué deux types d'antiparkinsoniens : les anticholinergiques, qui peuvent être utilisés dans différentes indications (dont la correction des effets secondaires des neuroleptiques) et les agonistes dopaminergiques, plus spécifiques de la maladie de Parkinson. Les cardiotropes étaient définis comme des médicaments ayant une action directe ou indirecte sur la fonction cardiaque. De nombreux cardiotropes sont inclus dans la liste de médicaments qui pourraient potentiellement augmenter le risque de décès en période de canicule [56]. Par ailleurs, l'existence d'une cardiopathie est un probable facteur de risque de décès en période de canicule. En particulier, avoir une hypertension artérielle augmenterait de quatre fois le risque de décès directement lié à la chaleur, chez les

sujets âgés vivants à domicile [57]. La poly médication associant psychotropes et cardiotropes est fréquente chez les sujets âgés [58] et les sujets ayant une cardiopathie ischémique sont plus à risque de présenter des troubles psychiatriques (trouble de l'humeur en particulier) et donc d'être traités par psychotropes [59, 60]. Parmi les cardiotropes listés par la Haute Autorité de Santé (HAS), nous avons considéré comme facteurs de confusion potentiels ceux qui sont le plus souvent prescrits dans le cadre de cardiopathies ischémiques :

- médicaments à effet antihypertenseur : (1) diurétiques, (2) bêtabloquants, (3) médicaments du système rénine angiotensine (SRA) (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine), (4) inhibiteurs calciques et (5) « autres » (dérivés nitrés, sympatholytiques, antihypertenseurs centraux et périphériques).
- antiagrégants plaquettaires.

2.2.2.3. Analyses statistiques

Elles ont été réalisées avec le logiciel STATA 9.0 [61]. Afin de prendre en compte l'appariement cas-témoins, des régressions logistiques conditionnelles ont été utilisées, permettant de calculer les *odds ratios* (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%). La présence d'une interaction entre la consommation de psychotropes (niveaux de catégorisation 1 – au moins un psychotrope, tous psychotropes confondus – et 2 – classe thérapeutique) et la période (avant / pendant la canicule) concernant le risque de décès a été explorée. En cas d'interaction significative ($p<0,05$), les analyses consécutives étaient réalisées après stratification sur la période. Pour chaque niveau de catégorisation de la variable psychotrope, l'effet de la consommation de psychotrope sur le risque de décès a été exploré par une analyse univariée. Pour le premier niveau de catégorisation, nous avons cherché s'il existait une tendance linéaire entre le nombre de psychotropes différents consommés (variable à 4

classes : 0/1/2/≥3) et le risque de décès, c'est à dire s'il existait une relation « nombre-effet ». Puis trois modèles multivariés ont été créés, soit un par niveau de catégorisation de la variable psychotrope. Les modèles initiaux contenaient la ou les variables explicatives qui en univarié étaient associées au décès avec $p \leq 0,1$ et ajustées les unes aux autres. Pour les trois modèles, nous avons cherché un effet de confusion pour chaque facteur sélectionné *a priori*, par ajout successif de ce facteur au modèle initial. L'ordre d'entrée a été choisi sur des arguments bibliographiques et cliniques, les facteurs ayant l'effet de confusion le plus probable étant ajoutés en premier : les médicaments du système nerveux central (IAChE, antiparkinsoniens dopaminergiques puis anticholinergiques) puis les cardiotropes. A chaque ajout de variable, un effet de confusion était identifié pour une modification d'au moins 20%. Les modèles finaux contenaient la (ou les) variable(s) explicative(s) retenue(s) à l'issu des analyses univariées et les facteurs dont l'effet de confusion était avéré. L'adéquation du modèle logistique aux données a été vérifiée sur les résidus en utilisant une régression logistique non conditionnelle (test dit de Hosmer et Lemeshow) [62].

2.2.3. Résultats

La population d'étude comportait 23 248 sujets au total, avec le même nombre de cas et de témoins.

L'âge moyen des cas et des témoins était de 83,2 ans (écart type (ET)=7,4 ; extrêmes : 70 à 100 ans). Les femmes étaient majoritaires (n=7 311 ; 62,9%) et l'immense majorité des sujets avaient une ALD (n=9 613 ; 82,7%). Parmi les 11 624 cas, 2 093 étaient décédés entre le 1er et le 4 août, c'est à dire avant la canicule et 9 531 étaient décédés entre le 5 et le 13 août, période de canicule.

La répartition des cas de notre échantillon, en fonction de leur date de décès (Figure 1) était comparable à la répartition des décès en population générale (Figure 2), avec une augmentation nette de la mortalité le 5 et 6 août et un début de diminution le 13.

Figure 1. Distribution journalière des décès en août 2003 dans notre cohorte (cas ; n=11 624)

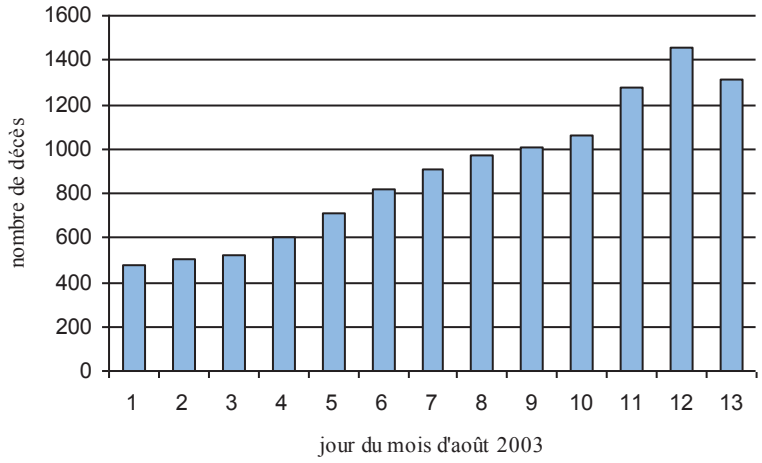
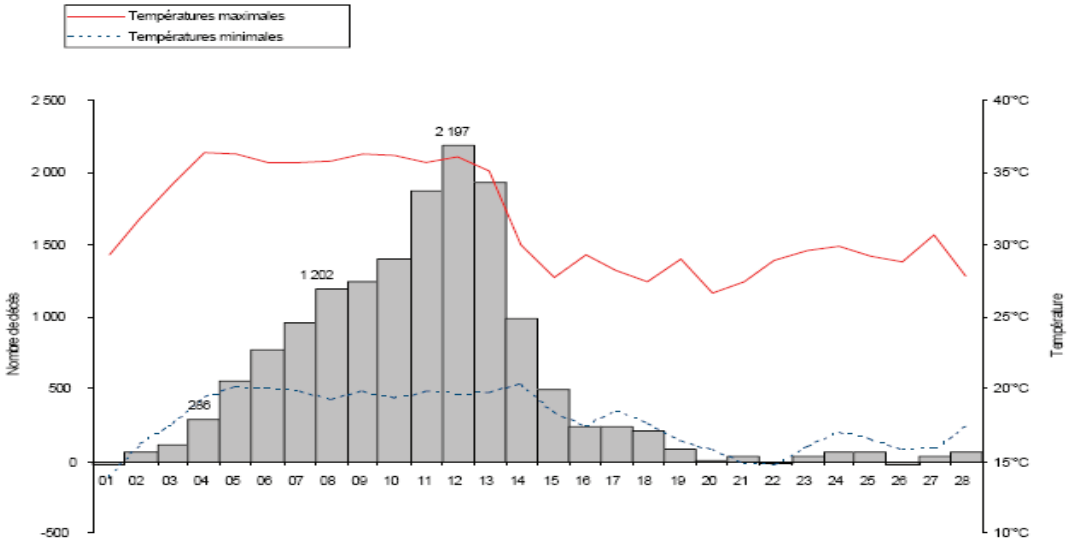


Figure 2. Distribution journalière des décès en excès en août 2003 et températures extérieures en France métropolitaine (source : « Surmortalité liée à la canicule d'août 2003 […] », Hémon et al. [35])



Plus d'un tiers des sujets (cas et témoins) consommaient au moins un psychotrope en août 2003 (Tableau 1). Les psychotropes le plus fréquemment consommés étaient les anxiolytiques/hypnotiques (près de 30%) puis les antidépresseurs (près de 20%). Une proportion importante de sujets consommaient au moins deux psychotropes différents et en particulier, 3 à 7% des sujets consommaient trois psychotropes ou plus. Le nombre maximal de psychotropes différents prescrits était de huit, ce qui concernait un seul sujet (cas). Moins de 3% des sujets avaient une démence bénéficiant d'un traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase (Tableau 2). La fréquence d'une maladie de Parkinson était plus fréquente, puisque plus de 5% des cas et près de 4% des témoins avaient un traitement par antiparkinsonien. La consommation de cardiotropes était très fréquente. Près de la moitié des cas et près de deux tiers des témoins consommaient au moins un cardiotrope. Les cardiotropes les plus consommés étaient les diurétiques.

2.2.3.1. Risque de décès et usage de psychotropes, tous psychotropes confondus

Il y avait une interaction significative de la température extérieure sur l'association entre consommation de psychotropes et risque de décès. Autrement dit, l'effet de la consommation de psychotropes sur le risque de décès n'était pas le même avant et pendant la canicule (test du Chi^2 à 1 degré de liberté (ddl) : Chi^2=13,1 ; p<0,001). Les analyses stratifiées sur la période montrent qu'avant la canicule, la consommation de psychotropes n'était pas associée à la survenue d'un décès (OR=1,00 ; IC95%=[0,88-1,13]), alors que pendant la canicule, la consommation de ce type de médicament était associée à une augmentation du risque de décès de 30% (OR=1,29 ; IC95%=[1,22-1,37]).

Dans la période de canicule, il y avait une relation « dose-effet » entre le nombre de psychotropes différents consommés et le risque de décès. Les sujets qui consommaient 1 psychotrope avaient un risque de décès augmenté de 25% par rapport à ceux n'en

consommant aucun (classe de référence) et cette augmentation de risque était de 25% pour chaque passage d'une catégorie à l'autre (2 vs 1 et ≥3 vs 2). L'ensemble de ces résultats est détaillé dans le Tableau 3.

2.2.3.2. Risque de décès et usage de psychotropes, catégorisés par leur classe thérapeutique et pharmacologique

Concernant les classes thérapeutiques de psychotropes, une interaction significative a été trouvée pour la consommation d'anxiolytiques/hypnotiques (test du Chi^2 à 1 ddl : Chi^2=6,4 ; p=0,01), d'antidépresseurs (Chi^2=13,5 ; p<0,001) et de neuroleptiques (Chi^2=11,9 ; p<0.001) mais pas pour la consommation de thymorégulateurs (Chi^2=1,1 ; p=0,3). Nous avons stratifié les analyses uni et multivariées pour les trois premières classes thérapeutiques de psychotropes.

Le Tableau 4 détaille les résultats des analyses univariées comparant la consommation de psychotropes, catégorisés par leur classe thérapeutique puis pharmacologique, chez les cas et leur témoin apparié.

Avant la canicule, la consommation d'anxiolytiques/hypnotiques était associée avec un risque diminué de décès (risque restreint à la classe pharmacologique des benzodiazépines). La consommation d'antidépresseurs ou de neuroleptiques était associée à un risque accru de décès (restreint aux classes pharmacologiques des ISRS et IRSNA pour les antidépresseurs et aux neuroleptiques « autres »). Pendant la canicule, la consommation de benzodiazépines n'était plus associée au risque de décès et la consommation d'anxiolytiques/hypnotiques « autres » (hydroxyzine, captodiame, méprobamate, buspirone et étifoxine) était associée à un risque augmenté de décès. Toutes les classes pharmacologiques d'antidépresseurs et de neuroleptiques (sauf les thioxanthènes) étaient plus fréquemment consommées chez les cas que chez les témoins.

Le Tableau 5 donne les résultats du modèle multivarié avec les classes thérapeutiques de psychotropes, indépendamment associées au risque de décès. Dans la période précédant la canicule, la consommation d'antidépresseurs ou de neuroleptiques était associée à un risque de décès augmenté respectivement de 20% (ORa=1,23 ; IC95%=[1,02-1,49]) et 40% (ORa=1,45 ; IC95%=[1,14-1,85]). Pendant la canicule, la consommation d'antidépresseurs et de neuroleptiques était associée à un risque de décès augmenté respectivement de 70% (ORa=1,71 ; IC95%=[1,57-1,86]) et 110% (ORa=2,09 ; IC95%=[1,89-2,35]).

Le Tableau 6 donne les résultats du modèle multivarié avec les classes pharmacologiques de psychotropes. Dans la première période, les associations significatives ne concernaient que les ISRS et les neuroleptiques « autres ». Pendant la canicule, presque toutes les classes pharmacologiques d'antidépresseurs et de neuroleptiques étaient associées à un risque augmenté de décès.

La force et la direction des associations étaient inchangées (moins de 20% de modification des OR) après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (consommation de cardiotropes, la présence d'une maladie de Parkinson ou de démence) et ce, pour les deux périodes et les trois niveaux de catégorisation de la variable psychotrope.

Tableau 1. Fréquence de consommation de psychotropes en août 2003, chez les cas (décédés entre le 1er et le 13 août 2003) et les témoins (vivants au 30 avril 2004)

	Cas (n=11 624)		Témoins (n=11 624)	
	n	%	n	%
Consommation d'au moins un psychotrope[1]	4 661	40,1	4 084	35,1
Anxiolytique-hypnotique	3 374	29,0	3 319	28,6
Benzodiazépine	2 111	18,2	2 242	19,3
Non-benzodiazépine	1 770	15,2	1 436	12,4
Antidépresseur	2 200	18,9	1 442	12,4
Tricyclique	348	3,0	173	1,5
ISRS[2]	1 337	11,5	803	6,9
IRSNA[3]	154	1,3	110	1,0
Antidépresseur autre	466	4,0	395	3,4
Neuroleptique	1 060	9,1	485	4,2
Phénothiazine	557	4,8	361	3,1
Thioxanthène	13	0,1	5	0,0
Butyrophénone	213	1,8	89	0,8
Benzamide	317	2,7	134	1,2
DOT[4]	71	0,6	34	0,3
Neuroleptique autre	183	1,6	55	0,5
Thymorégulateur	120	1,0	80	0,7
Lithium	16	0,1	13	0,1
Anticonvulsivant[5]	104	0,9	67	0,6
Nombre de psychotropes consommés				
1	2 576	22,2	2 719	23,4
2	1 316	11,3	973	8,4
3 ou plus	769	6,6	392	3,4

[1] Tous psychotropes confondus ; [2] Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ; [3] Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline ; [4] Groupe des diazépines, oxazépines et thiazépines ; 5 Incluant le valpromide, le divalproex et la carbamazépine.

Tableau 2. Fréquence d'une maladie neurologique (démence ou maladie de Parkinson) et consommation de cardiotropes en août 2003, chez les cas et les témoins

	Cas (n=11 624)		Témoins (n= 11 624)	
	n	**%**	**n**	**%**
Démence[1]	309	2,7	295	2,5
Maladie de Parkinson[2]	637	5,5	434	3,7
Consommation d'au moins un cardiotrope[3]	5 409	46,5	7 297	62,8
Diurétique	3 490	30,0	4 031	34,7
Bétabloquant	978	8,4	1 852	15,9
SRA[4]	1 570	13,5	2 767	23,8
Inhibiteur calcique	1 239	10,7	2 279	19,6
Antihypertenseur autre[5]	2 291	19,7	3 117	26,8
Antiagrégant plaquettaire	354	3,1	475	4,1

[1] Approximation faite par la consommation d'au moins un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (incluant donazepil, rivastigmine et galantamine) ; [2] Approximation faite par la consommation d'au moins un antiparkinsonien (incluant la lévodopa, les agonistes dopaminergiques et les anti cholinergiques) ;[3] Tous types confondus ; [4] Médicament du système rénine angiotensine ; [5] Incluant les dérivés nitrés et les antihypertenseurs centraux.

Tableau 3. Analyses univariées comparant la consommation de psychotropes - tous psychotropes confondus - chez les cas (décédés entre le 1er et le 4 août ou entre le 5 et le 13 août 2003) et leur témoin apparié (vivants au 30 avril 2004)

	Avant la canicule (1er au 4 août 2003)			**Pendant la canicule (5 au13 août 2003)**		
	Cas (n=2 093)	**Témoins (n=2 093)**		**Cas (n=9 531)**	**Témoins (n=9 531)**	
			OR[1] (IC95%[2])			**OR (IC95%[2])**
Consommation d'au moins un psychotrope[3]	749 (35,8)	751 (35,9)	1,00 (0,88-1,13)	3 912 (41,1)	3 333 (35,0)	1,29 (1,22-1,37)
Nombre de psychotropes consommés			**OR de tendance linéaire[4] (IC95%)**			**OR de tendance linéaire[4] (IC95%)**
0	1 344 (64,2)	1 342 (64,1)	-	5 619 (59,0)	6 198 (65,0)	-
1	446 (21,3)	496 (23,7)	-	2 130 (22,4)	2 223 (23,3)	-
2	206 (9,8)	182 (8,7)	-	1 110 (11,7)	791 (8,3)	-
≥ 3	97 (4,6)	73 (3,5)	1,05 (0,98-1,13)	672 (7,1)	319 (3,4)	1,25 (1,21-1,29)

[1] Odds ratio ; [2] Intervalle de confiance à 95% ; [3] Incluant les anxiolytiques/hypnotiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques et les thymorégulateurs ; [4] Odds ratio de tendance linéaire, donnant les tailles d'effet de l'augmentation du risque de décès associé au fait de passer d'une catégorie à la suivante (exemple : de 1 à 2 psychotropes consommés).

Tableau 4. Analyses univariées comparant la consommation de psychotropes (catégorisés par leur classe thérapeutique, puis pharmacologique) chez les cas (décédés entre le 1er et le 4 ou entre le 5 et le 13 août 2003) et leur témoin apparié

	Avant la canicule (1er au 4 août 2003)			Pendant la canicule (5 au 13 août 2003)		
	Cas (n=2 093)	Témoins (n=2 093)	OR[1] (IC95%[2])	Cas (n=9 531)	Témoins (n=9 531)	OR[1] (IC95%[2])
Anxiolytiques/hypnotiques	556 (26,6)	613 (29,3)	0,87 (0,76-1,00)	2 818 (29,6)	2 706 (28,4)	1,06 (0,99-1,13)
Benzodiazépines	499 (23,8)	574 (27,4)	0,83 (0,72-0,95)	2 503 (26,3)	2 479 (26,0)	1,01 (0,95-1,08)
Autres[3]	97 (4,6)	80 (3,8)	1,22 (0,90-1,64)	588 (6,2)	355 (3,7)	1,70 (1,48-1,89)
Antidépresseurs	294 (14,1)	251 (12,0)	1,21 (1,00-1,45)	1 906 (20,0)	1 191 (12,5)	1,75 (1,62-1,90)
Tricycliques	39 (1,9)	31 (1,5)	1,26 (0,79-2,02)	309 (3,2)	142 (1,5)	2,20 (1,80-2,69)
ISRS[4]	179 (8,6)	145 (6,9)	1,25 (1,00-1,57)	1 158 (12,2)	658 (6,9)	1,87 (1,69-2,07)
IRSNA[5]	14 (0,7)	12 (0,6)	1,17 (0,54-2,52)	140 (1,5)	98 (1,0)	1,45 (1,11-1,89)
Autres[6]	73 (3,5)	70 (3,3)	1,04 (0,75-1,46)	393 (4,1)	325 (3,4)	1,22 (1,05-1,41)
Neuroleptiques	173 (8,3)	126 (6,0)	1,39 (1,10-1,75)	1 034 (10,9)	503 (5,3)	2,19 (1,96-2,45)
Phénothiazines	86 (4,1)	71 (3,4)	1,21 (0,88-1,66)	471 (4,9)	290 (3,0)	1,65 (1,42-1,91)
Thioxanthènes	3 (0,1)	2 (0,1)	1,50 (0,25-8,98)	10 (0,1)	3 (0,0)	3,33 (0,92-12,11)
Butyrophénones	24 (1,2)	18 (0,9)	1,33 (0,72-2,46)	189 (2,0)	71 (0,7)	2,69 (2,04-3,53)
Benzamides	43 (2,1)	28 (1,3)	1,58 (0,96-2,58)	274 (2,9)	106 (1,1)	2,66 (2,12-3,35)
DOT[7]	14 (0,7)	7 (0,3)	2,00 (0,81-4,96)	57 (0,6)	27 (0,3)	2,11 (1,34-3,34)
Autre[8]	24 (1,2)	10 (0,5)	2,40 (1,15-5,02)	159 (1,7)	45 (0,5)	3,53 (2,54-4,92)

[1] Odds ratio ; [2] Intervalle de confiance à 95% ; [3] Incluant hydroxyzine, captodiame, meprobamate, buspirone et étifoxine ; [4] Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine ; [5] Inhibiteurs du Recaptage de la Sérotonine et de la Noradrénaline ; [6] Incluant miansérine, mirtazapine, moclobémide, tianeptine et viloxazine ; [7] Diazépines Oxazépines Thiazépines : olanzapine, clozapine et loxapine ; [8] Rispéridone, pimozide et penfluridol.

Tableau 5. Analyses multivariées explorant les classes thérapeutiques de psychotropes indépendamment associées au décès, avant et pendant la canicule d'août 2003

Le modèle multivarié final est donné dans chaque colonne. Les variables inclues dans le modèle sont celles associées au décès avec un p<0,1 dans les analyses univariées

	Avant la canicule (1er au 4 août 2003)	**Pendant la canicule (5 au 13 août 2003)**
	ORajusté[1] (IC95%[2])	**OR ajusté (IC95%)**
Neuroleptiques	1,45 (1,14-1,85)	2,09 (1,89-2,35)
Anxiolytiques/hypnotiques	0,81 (0,70-0,93)	0,85 (0,79-0,91)
Antidépresseurs	1,23 (1,02-1,49)	1,71 (1,57-1,86)

[1] Odds Ratio ; [2] Intervalle de confiance à 95%.

Tableau 6. Analyses multivariées explorant les classes pharmacologiques de psychotropes indépendamment associées au décès, avant et pendant la canicule d'août 2003

	Avant la canicule (1er au 4 août 2003) ORajusté[1] (IC95%[2])	Pendant la canicule (5 au 13 août 2003) OR ajusté (IC95%)
Neuroleptiques		
Phénothiazine	-	1,24 (1,06-1,46)
Thioxanthènes	-	3,00 (0,81-11,09)
Butyrophénones	-	2,32 (1,75-3,07)
Benzamides	1,59 (0,96-2,61)	2,25 (1,78-2,85)
DOT[7]	-	1,76 (1,09-2,84)
Neuroleptiques « autres »[8]	2,31 (1,10-4,86)	3,03 (2,16-4,25)
Antidépresseurs		
Antidépresseurs tricycliques	-	2,03 (1,66-2,50)
ISRS[4]	1,31 (1,04-1,65)	1,77 (1,60-1,97)
IRSNA[5]	-	1,36 (1,03-1,78)
Antidépresseurs « autres »[6]	-	1,11 (0,95-1,30)
Anxiolytiques/hypnotiques		
Benzodiazépines	0,80 (0,69-0,92)	-
Anxiolytiques/hypnotiques « autres »[3]	-	1,32 (1,15-1,53)

[1] Odds Ratio ; [2] Intervalle de confiance à 95% ; [3] Incluant hydroxyzine, captodiame, meprobamate, buspirone et étifoxine ; [4] Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine ; [5] Inhibiteurs du Recaptage de la Sérotonine et de la Noradrénaline ; [6] Incluant miansérine, mirtazapine, moclobémide, tianeptine et viloxazine ; [7] Diazépines Oxazépines Thiazépines : olanzapine, clozapine et loxapine ; [8] Rispéridone, pimozide et penfluridol.

2.2.4. Discussion

2.2.4.1. Principaux résultats

L'impact des neuroleptiques et plus généralement des psychotropes, sur le risque de décès en période de canicule a été exploré par une étude cas-témoins réalisée à partir des bases de données de l'assurance maladie. Les 11 624 cas étaient des sujets décédés entre le 1er et le 13 août 2003 et les témoins (1 apparié par cas), des sujets vivants plus de 8 mois après.

Il y avait un « effet canicule », c'est-à-dire que les associations entre consommation de psychotropes et risque de décès étaient significativement différentes entre les périodes avant et pendant la canicule. Avant la période de canicule, la consommation d'au moins un psychotrope, toutes classes confondues, n'était pas associée à un risque augmenté de décès, alors que c'était le cas en période de canicule. Il y avait une relation dose-effet entre le nombre de psychotropes consommés et le risque de décès dans cette période.

Avant la canicule, la consommation de neuroleptiques de type benzamide et « autres » et d'antidépresseurs de type ISRS était indépendamment associée à un risque accru de décès. La consommation de benzodiazépines était indépendamment associée à un risque diminué de décès. Pendant la canicule, la consommation d'anxiolytiques/hypnotiques non benzodiazépiniques, de toutes les classes de neuroleptiques (sauf les thioxanthènes) et d'antidépresseurs étaient indépendamment associées à un risque accru de décès. Les associations mises en évidence étaient indépendantes de la consommation de cardiotropes ou de la présence d'une maladie chronique (en particulier, maladie de Parkinson et démence).

2.2.4.2. Limites

La population source était constituée d'assurés sociaux dont les remboursements de soins sont gérés par une CPAM, ce qui concerne 86% de la population générale. D'après Hémon et al. [35], environ 24 818 sujets de 65 ans et plus seraient décédés entre le 1er et le 13 août 2003. Notre échantillon incluait donc près de la moitié des sujets de 70-100 ans décédés en France métropolitaine sur la même période. Les bénéficiaires affiliés à une section locale mutualiste (la Mutuelle Générale de l'Education Nationale, par exemple) et les bénéficiaires de régimes autres que le régime général, couvrant des catégories socioprofessionnelles diverses (agriculteurs, artisans, professions libérales, enseignants…) n'étaient pas inclus. Même si le risque de décès ou l'exposition aux psychotropes peuvent différer entre notre population et la population générale, il est probable que l'impact des psychotropes sur le risque de décès en période de canicule soit comparable entre les deux populations.

Les sujets étaient inclus dans la base de données initiale s'ils avaient eu au moins un traitement remboursé par leur CPAM dans les six premiers mois de 2003, ce qui excluait les sujets les plus dépendants - hospitalisés en long séjour pendant toute cette période ou résidant dans une maison de retraite, avec dotation globale des médicaments. Ces sujets étaient à la fois probablement plus exposés aux psychotropes et potentiellement plus à risque de décès en période de canicule. Un tel biais de sélection aura alors diminué la force des associations mises en évidence. Il est également possible que ces sujets dépendants aient bénéficié d'une meilleure surveillance que les autres, comme cela a été le cas en maison de retraite médicalisée [65], ce qui aura augmenté la force des associations. Quoi qu'il en soit, il est peu probable que cet éventuel biais de sélection ait modifié la direction des associations.

Les données ont été extraites plus d'un an après la canicule, évitant ainsi les erreurs de mise à jour de la base de données, notamment pour ce qui concerne la survenue d'un décès. Les

causes de décès n'étaient pas connues et il n'a pas été possible de distinguer les décès directement liés à la chaleur des décès autres.

Nous avons fait l'approximation de la consommation de médicament en août par l'achat du médicament en juillet. Or certains médicaments sont achetés mais non consommés, ce qui surestime l'exposition. Inversement, certains médicaments (notamment les hypnotiques) sont consommés sans avoir été achetés récemment (armoire à pharmacie), ce qui sous-estime l'exposition. Il est toutefois peu probable que ces erreurs diffèrent de manière systématique entre les cas et les témoins. Ces biais de classement non différentiels auront diminué et non pas augmenté la force des associations.

La consommation de médicaments a été utilisée comme variable permettant d'estimer l'existence d'une maladie neurologique. Concernant le syndrome démentiel, la *proxy* était la consommation d'IAChE, traitement de référence dans la maladie d'Alzheimer, ce qui a pu sous-estimer le nombre de sujets souffrant de démence dans notre échantillon et générer une confusion résiduelle. En effet, moins d'un tiers des sujets souffrant de maladie d'Alzheimer seraient traités par IAChE, en France [63].

Nous n'avions pas d'information concernant l'accès des sujets à l'air conditionné, qui est un facteur protecteur vis-à-vis du décès en période de canicule. Etant donné qu'un bas niveau socio-économique est à la fois associé à une plus haute consommation de psychotropes [64] et à un accès plus faible à la climatisation, nous ne pouvons pas exclure une confusion résiduelle. Toutefois, celle-ci est probablement négligeable car l'équipement par climatiseur ne concernerait en France que 2 à 3% des sujets âgés vivant à domicile [57].

2.2.4.3. Interprétation des résultats

A notre connaissance, notre étude est la première à avoir évalué le lien entre consommation de psychotropes, notamment de neuroleptiques, et décès avant et pendant une période de

canicule, et mis en évidence un « effet canicule ». Nos résultats montrent que la consommation de certains psychotropes est associée à un risque accru de décès, aussi bien avant que pendant la période de canicule. Toutefois, cette augmentation de risque concernait un nombre restreint de classes pharmacologiques avant la canicule, alors que la quasi-totalité des classes pharmacologiques de psychotropes augmentait ce risque pendant la canicule. D'autre part, le fait que l'interaction de la période soit significative, nous permet d'affirmer que les associations présentes en période de canicule étaient plus fortes qu'en période normale.

Les résultats de notre étude sont concordants avec ceux des études antérieures montrant que la consommation de psychotropes est associée à un risque augmenté de décès en période de canicule [38, 42, 57, 65-67]. Aux Etats Unis, Kaiser et al. [42] ont trouvé un excès (non significatif) de décès chez les sujets ayant consommé des psychotropes, lors de la canicule de Cincinnati en 1995. Kilbourne et al. [38] ont mis en évidence une association entre consommation de neuroleptiques et décès par coup de chaleur. En France, l'Institut de Veille Sanitaire a mis en évidence des associations brutes entre prise de neuroleptiques (association non significative) ou prise d'antidépresseurs et décès, chez les sujets âgés vivant à domicile [57] et par ailleurs, entre prise de neuroleptiques et décès, chez les sujets âgés vivant en établissement [65]. Davido et al. [66] ont trouvé une association brute significative entre traitement au long cours par psychotropes et décès lié à la chaleur. Enfin, Galula et al. [67] suggèrent que la consommation d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques ou de neuroleptiques augmente le risque de décès chez les sujets âgés. Toutefois, ces études reposaient le plus souvent sur des analyses univariées, ce qui ne permettait pas d'évaluer l'effet indépendant des classes de psychotropes et l'impact des facteurs de confusion. Notre étude permet d'apporter des réponses aux questions en suspens, en montrant que les consommations de neuroleptiques ou d'antidépresseurs sont indépendamment associées à un risque accru de décès en période de

canicule, et que cette association est indépendante de la consommation d'autres psychotropes, ainsi que de plusieurs facteurs de confusion potentiels.

Les résultats concernant le risque de décès lié à la consommation de neuroleptiques en dehors d'évènements climatiques, peuvent être examinés au regard d'études antérieures. Certaines études suggèrent que la consommation de neuroleptiques augmente le risque de décès, indépendamment de toute vague de chaleur. Schneider et al. [68] ont réalisé une méta-analyse d'essais thérapeutiques contrôlés et randomisés comparant AA et placebo, chez les sujets souffrant de démence. Les auteurs ont mis en évidence que sur une durée de traitement de 8 à 12 semaines, le décès était plus fréquent chez les sujets qui avaient été assignés au groupe AA (ORpoolé=1,54 IC95%=[1,06-2,23]). Les causes évoquées de décès pouvaient être des accidents vasculaires cérébraux ou un syndrome métabolique. Gill et al [69] ont étudié de façon rétrospective le risque de décès associé à la consommation de neuroleptique, chez des sujets âgés déments, au Canada. Ils trouvent un risque de décès supérieur chez les consommateurs de NC, comparés aux consommateurs d'AA et un risque de décès supérieur chez les consommateurs d'AA, comparés aux non-consommateurs. Les auteurs n'ont néanmoins pas pu exclure un biais d'indication (les sujets traités par neuroleptiques étaient probablement les plus malades). Une étude de cohorte de patients ayant une schizophrénie [70] suggère que ces patients sont plus à risque de décès s'ils sont consommateurs de thioxanthènes que s'ils consomment d'autres classes de neuroleptiques.

2.2.4.4. Discussion d'un lien de cause à effet

Concernant un potentiel lien de cause à effet relatif à l'association entre augmentation du risque de décès chez les sujets âgés en période de canicule, et consommation de neuroleptiques ou d'antidépresseurs, nous pouvons avancer certains critères de causalité tels que proposés par Hill [71]. Outre la temporalité (l'exposition aux psychotropes précédait le

décès) et la constance de l'association (notre étude corrobore les résultats d'études antérieures), nous retrouvons ici deux autres critères importants : la plausibilité biologique et la relation dose-effet.

Plausibilité biologique

En période de forte chaleur, les neuroleptiques (et les antidépresseurs) pourraient diminuer les capacités d'un individu à s'adapter à la chaleur, soit de façon directe (effet sur la thermorégulation), soit de façon indirecte (effet sur la vigilance).

Comme nous l'avons vu plus haut, les thermorécepteurs centraux situés au niveau de l'hypothalamus antérieur sont de type dopaminergique et sérotoninergique. La sudation met en jeu des récepteurs muscariniques, au niveau central et périphérique. Les neuroleptiques sont tous des bloqueurs dopaminergiques post-synaptiques. Concernant les NC, notamment les phénothiazines et butyrophénones, leur effet de blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau striatal et hypothalamique serait le mécanisme à l'origine du syndrome malin, dont le symptôme principal est l'hyperthermie [72, 73]. Les AA ont un effet antagoniste des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine 2a (5-HT2a), pouvant en théorie interférer avec la thermorégulation. Enfin, tous les neuroleptiques ont un effet anticholinergique parasympathomimétique, qui diminue la sudation [73].

Quand aux antidépresseurs de type tricyclique, ils ont également un effet anticholinergique qui diminue la sudation [73]. La sérotonine agit au niveau du système nerveux central par l'intermédiaire de plusieurs sous types de récepteurs, par ailleurs impliqués dans la thermorégulation. Les agonistes sérotoninergiques (antidépresseurs de type ISRS ou IRSNA) pourraient donc interférer avec la thermorégulation centrale [72]. En pratique clinique, la prescription de ce type d'antidépresseur peut se compliquer d'un syndrome sérotoninergique, dont un symptôme très fréquent est l'hyperthermie [74]. Concernant les IRSNA, leurs effets sur la thermorégulation paraissent moins univoques. Dans une étude expérimentale [75] sur

des rats ayant un défaut de thermorégulation (secondaire à une ovariectomie), l'administration de venlafaxine (IRSNA d'effet sérotoninergique et noradrénergique) semblait améliorer leur capacité de thermorégulation.

Si la thermorégulation joue le premier rôle dans les capacités d'adaptation à la chaleur, le comportement de l'individu soumis à des fortes chaleurs reste essentiel. S'hydrater, se vêtir de façon adéquate, prendre des douches froides, sont des gestes importants qui peuvent prévenir les complications liées à la chaleur. Les neuroleptiques ont un effet antihistaminique sédatif, qui entraîne une baisse de la vigilance et donc des capacités d'adaptation réduites. En outre, les symptômes extrapyramidaux qui peuvent survenir lors de traitement par neuroleptiques, diminuent la mobilité et donc probablement les possibilités d'aller boire ou se rafraichir.

Relation dose-effet

Il y avait une relation « dose-effet » ou plus précisément nombre-effet, entre le nombre de psychotropes consommés et le risque de décès, ce qui est un argument fort en faveur de l'existence d'une relation causale.

Impact potentiel du trouble psychiatrique sous-jacent

Nous ne disposions pas d'information sur les motifs de prescription des psychotropes. Nous ne pouvons donc pas exclure que les associations mises en évidence soient en partie expliquées par l'impact d'une pathologie psychiatrique sur le risque de décès pendant une vague de chaleur. En effet, certains symptômes présents dans un épisode dépressif (ralentissement psychomoteur) ou une schizophrénie (symptômes déficitaires) peuvent altérer les capacités du sujet à avoir des stratégies comportementales adaptées contre les conséquences de la chaleur. Bark et al. [76] – dont l'étude est décrite plus haut – suggèrent que les sujets hospitalisés en psychiatrie ont un risque accru de décès en période de canicule et ce, d'après des données datant d'avant l'apparition des neuroleptiques. Par ailleurs, les capacités de régulation thermique seraient diminuées chez les sujets atteints de schizophrénie,

indépendamment de leur état clinique ou de leur traitement. C'est ce qu'ont mis en évidence Shiloh et al. [77], qui ont soumis six sujets atteints de schizophrénie, non traités, à des fortes températures et comparé leur température interne à celle de témoins. Les sujets malades s'adaptaient moins bien à l'exercice physique en pleine chaleur que les témoins sains. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de trancher cette question, puisque les études qui ont mis en évidence une association entre trouble psychiatrique et décès en période de canicule [36, 40, 42, 57], n'ont pas pris en compte le traitement psychiatrique. Nous avons mis en évidence un « effet canicule », c'est à dire que l'impact de la consommation de psychotropes sur le risque de décès, bien qu'existant en temps normal, était plus délétère en période de canicule. Là encore, l'effet de la maladie psychiatrique sous-jacente ne peut être exclu.

2.2.5. Conclusion

Les sujets âgés qui consomment des neuroleptiques ou des antidépresseurs, sont à risque augmenté de décès en période de canicule, indépendamment des autres facteurs de risque notamment médicamenteux. Ce risque de décès était particulièrement marqué pour les neuroleptiques, probablement à cause de leurs mécanismes d'action pouvant avoir un impact délétère sur la thermorégulation. Même si nous ne pouvons pas exclure de manière formelle l'impact d'un tiers facteur, notamment le rôle de l'état psychiatrique motivant la prescription, plusieurs arguments indiquent que les neuroleptiques pourraient être impliqués directement dans l'augmentation du risque de décès chez les personnes âgées en période de canicule. Dans la mesure où les vagues de chaleur sont un phénomène de plus en plus fréquent, on peut se demander quelles mesures préventives pourraient diminuer le nombre de décès parmi les sujets âgés consommant des neuroleptiques.

Il parait difficile de préconiser un arrêt du traitement neuroleptique ou antidépresseur, en cas de vague de chaleur, du fait entre autres, des risques de rebond liés au sevrage. En revanche, la consommation de neuroleptiques étant particulièrement importante chez les personnes âgées de la population française et ce, souvent de façon peu justifiée, des mesures générales pourraient viser à limiter leur exposition à ces produits [78], indépendamment des périodes de canicule. Les sujets âgés faisant usage de neuroleptiques ou d'antidépresseurs doivent être considérés comme une population particulièrement à risque en période de canicule et bénéficier d'une surveillance accrue, impliquant leur médecin généraliste.

Ce qu'il faut retenir

- Dans cette étude pharmacoépidémiologique, l'objectif était d'étudier le lien entre consommation de neuroleptiques et risque de décès en période de canicule, chez les sujets âgés.
- Les sujets âgés sont particulièrement exposés aux médicaments de type neuroleptiques, notamment en France.
- Cette exposition a-t-elle pu jouer un rôle dans la surmortalité observée dans la population âgée, lors de l'épisode caniculaire d'août 2003 ?
- Oui, les sujets âgés consommant des neuroleptiques étaient plus à risque de décéder que les sujets n'en consommant pas, ce qui n'est pas le cas en situation climatique habituelle.
- Un lien de causalité entre consommation de neuroleptiques et décès en période de canicule pourrait exister, du fait d'une plausibilité biologique et d'un effet dose-réponse.

3. Deuxième partie : études pharmaco-épidémiologiques des neuroleptiques dans la schizophrénie

Cette partie a donné lieu aux études suivantes (études n°2 et 3) :

- Nordon C, Rouillon F, Barry C, Gasquet I, Falissard B. *Determinants of Treatment Satisfaction of Schizophrenia patients: results from the ESPASS study*. Schizophrenia Research, 2012. Publié.
- Nordon C, Rouillon F, Azorin JM, Barry C, Urbach M, Falissard B. *Trajectories of antipsychotic response in drug-naive schizophrenia patients: results from the 6-month ESPASS follow-up study*. Soumis

3.1. Contexte général

3.1.1. Données générales sur la schizophrénie

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique chronique, dont l'incidence est estimée aux alentours de 15/100 000 habitants et par an, avec une grande variabilité entre pays [79]. La prévalence vie entière est variable également d'un pays à l'autre, avec une prévalence médiane de 4/1000. En France, on estime qu'environ 400 000 personnes souffrent de schizophrénie. Le ratio homme/femme est estimé aux alentours de 1, mais avec un début plus tardif chez les femmes.

La maladie débute classiquement en fin d'adolescence, entre 15 et 25 ans, après une phase dite prodromique. Durant la phase prodromique, il s'opère un changement progressif et insidieux des relations de l'adolescent avec son entourage familial et professionnel : baisse du rendement scolaire, retrait social, légers troubles du comportement, idées bizarres mais non délirantes, etc. Le passage à la phase d'état de la maladie peut être brutal (35 à 40% des cas), avec une première « décompensation psychotique aiguë » (ou bouffée délirante aigüe) c'est à dire une exacerbation des symptômes « psychotiques », c'est-à-dire symptômes positifs (hallucinations, idées délirantes) et/ou désorganisation (du comportement et du discours). Classiquement, ces épisodes nécessitent une hospitalisation et toujours un traitement médicamenteux.

Les symptômes de la schizophrénie sont de trois types : symptômes positifs, symptômes négatifs et troubles cognitifs. Les symptômes positifs sont les hallucinations et les idées délirantes. Les symptômes négatifs sont le retrait social, la perte des capacités à identifier et

exprimer ses émotions, les difficultés à prendre soin de soi, la perte de la capacité à initier une action (apragmatisme), etc. Les troubles cognitifs sont classiquement un trouble des fonctions exécutives (altération des capacités d'organisation, de planification de l'action) et un défaut de traitement de l'information (difficultés à mettre en lien les signaux de l'environnement et à leur donner un sens). Les troubles cognitifs sous-tendent les autres types de symptômes.

L'évolution la plus classique de la schizophrénie se fait vers une alternance de décompensations psychotiques aiguë et de périodes de « rémission » pendant lesquelles les symptômes, bien que moins bruyants, restent handicapants. D'autres modes évolutifs existent et on distingue plusieurs sous-types de schizophrénie, définis dans le *Diagnostic and Statistical Manual* dont la version actuelle est la 4ème version (DSM-IV) [80] : paranoïde, désorganisée, indifférenciée, catatonique et résiduelle. Dans tous les cas, la schizophrénie est à l'origine d'un handicap social et professionnel majeur.

3.1.2. Traitement de la schizophrénie

Les recommandations actuelles en termes de prise en charge [81-83] sont d'associer prise en charge institutionnelle, soutien psychosocial (suivi psychothérapeutique, prise en charge sociale, etc.) et traitement médicamenteux. Le traitement médicamenteux repose sur les neuroleptiques au long cours, comme traitement de fond, avec co-prescription de traitements d'appoints (sédatifs, anxiolytiques) et traitement des troubles éventuellement associés (dépression notamment).

3.1.3. Intérêt des études pharmaco-épidémiologiques dans la schizophrénie

Les patients souffrant de schizophrénie sont donc « exposés » aux neuroleptiques toute leur vie. Or, comme nous l'avons vu plus haut, ces médicaments ne sont pas anodins en termes de risque. De plus, la prise en charge de cette maladie est caractérisée par une adhésion fragile aux soins. Afin d'évaluer l'impact réel des neuroleptiques dans cette population, de nombreuses études pharmaco-épidémiologiques ont été et sont menées [4, 84, 85]. Ces études apportent des éléments essentiels dans la compréhension des intrications entre efficacité, tolérance et adhésion aux soins chez les patients souffrant de schizophrénie.

La deuxième partie de notre travail de thèse s'inscrit dans ce contexte. Nous avons travaillé à partir des données d'une cohorte observationnelle française, la cohorte ESPASS, décrite ci-dessous.

3.2. Méthodologie de la cohorte observationnelle ESPASS

L'étude longitudinale observationnelle « Enquête Sur les Prescriptions antipsychotiques et sur l'Autonomisation et la Socialisation des patients Schizophrènes » (ESPASS) a été réalisée afin d'évaluer l'évolution de l'autonomie sociale chez des patients souffrant de schizophrénie, six mois après l'instauration ou le changement de traitement neuroleptique [86].

L'étude a été financée par les Laboratoires Bristol-Myers Squibb et Otsuka Europe, qui ont fourni leurs données à l'unité INSERM 669, sans consigne particulière et avec toute liberté dans le choix des sujets de recherche et des analyses statistiques.

3.2.1. Population d'étude

Entre janvier 2005 et avril 2006, les 995 psychiatres enquêteurs ayant accepté de participer à l'enquête ont recruté 6 à 8 patients chacun, sur toute la France (métropolitaine et départements d'Outre Mer). Parmi ces psychiatres enquêteurs, 649 exerçaient dans un centre de soins psychiatriques public, 69 dans un hôpital privé et 277 en libéral.

Les patients étaient inclus sur les critères suivants : (a) âge supérieur ou égal à 18 ans ; (b) diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM-IV et (c) nécessitant l'instauration ou le changement de neuroleptique comme traitement principal.

Les critères de non-inclusion étaient : (a) avoir une décompensation psychotique aiguë, définie comme le fait d'avoir des symptômes « au moins modérés » de désorganisation ou d'hallucinations ou d'idées délirantes ; (b) avoir un traitement par régulateur de l'humeur (lithium, dérivés de l'acide valproïque, carbamazépine) ; (c) être inclus dans un essai thérapeutique et (d) exprimer le refus de participer à l'étude.

La durée de la période d'inclusion était de 8 mois. Pendant cette période, chaque psychiatre incluait les 6 à 8 premiers patients de telle sorte à inclure :

- au moins 1 patient nécessitant une première instauration vie entière de neuroleptique (patients dit « naïfs »)
- au moins 1 patient nécessitant un passage d'un NC vers un AA ;

Les autres patients étaient sélectionnés sans contrainte. Le choix de traitement neuroleptique était laissé aux soins du psychiatre.

Au total, 5967 patients ont été inclus. Parmi les patients inclus, 5500 étaient déjà traités pour schizophrénie et 467 étaient « naïfs ».

3.2.2. Mesures

Les données étaient collectées par le psychiatre enquêteur, à l'exception d'un auto-questionnaire de satisfaction avec le traitement, qui était complété par le patient lui-même. A l'issue de l'inclusion, des visites de suivi étaient prévues à 1 mois, 3 mois et 6 mois.

3.2.2.1. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques sociodémographiques étaient collectées à l'inclusion : l'âge, le sexe, le statut marital (célibataire/veuf/séparé ou marié/PACS/concubinage), le fait d'avoir un emploi et l'existence d'une source de revenus, quelle qu'elle soit (emploi, indemnités journalières, etc.).

Le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC) du patient étaient renseignés à chaque visite. L'IMC était réparti en classes, selon les classifications internationales : sous-poids (IMC<18,5 kg/m^2), normal (18,5≤IMC≤24,9 kg/m^2), surpoids (25≤IMC≤29,9 kg/m^2) et obésité (IMC≥30 kg/m^2).

3.2.2.2. Caractéristiques de la maladie

A l'inclusion, les données collectées concernant la maladie étaient : le sous-type de schizophrénie selon les critères du DSM-IV, son caractère résistant ou non aux traitements (approximation faite par la notion de traitement vie entière par clozapine) et l'ancienneté du suivi psychiatrique, vie entière et par le psychiatre enquêteur. De même, la durée de la maladie était renseignée. Nous l'avons catégorisée en trois classes : <5 ans, 5 à 10 ans et >10 ans.

A l'inclusion et à chaque visite, le psychiatre enquêteur évaluait la sévérité de la maladie et le degré d'autonomie sociale du patient. La sévérité globale de la maladie était mesurée à l'aide de l'échelle *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) [87]. Il s'agit d'une échelle à 1 item,

allant de 1 (« non malade ») à 7 (« patient parmi les plus malades »). La sévérité des symptômes de la maladie était mesurée à l'aide du questionnaire *Investigator's Assessment Questionnaire* (IAQ) [88]. Ce questionnaire permet de coter 10 items entre 1 et 5, sur la sévérité des symptômes :

- liés à la schizophrénie : symptômes positifs, symptômes négatifs, altération des fonctions cognitives, niveau d'activité au quotidien, troubles de l'humeur
- liés aux effets secondaires du traitement : somnolence diurne, surcharge pondérale, trouble endocrinien (gynécomastie, galactorrhée, dysménorrhée), akathisie, « autres symptômes extra-pyramidaux ».

L'autonomie sociale était évaluée grâce à l'Echelle d'Autonomie Sociale (EAS) [89], échelle construite et validée en français, cotée entre 0 et 100, un plus fort score indiquant un niveau d'autonomie plus faible.

3.2.2.3. Données concernant la prise en charge

Chaque psychiatre enquêteur renseignait son âge, sexe, année de soutenance de thèse et type d'établissement d'exercice (centre médico-social, hôpital public de secteur, clinique, etc.). Par ailleurs, à l'inclusion et à chaque visite de suivi, le psychiatre enquêteur renseignait le type de prise en charge psychiatrique, notamment institutionnelle et médicamenteuse.

Le type de prise en charge institutionnelle était précisé :

- hospitalisation temps plein, hôpital de jour ou prise en charge ambulatoire
- participation du patient à une thérapie psychosociale (remédiation cognitive, thérapie comportementale et cognitive, entraînement aux habiletés sociales, groupe d'information, groupe de psycho-éducation et groupe de soutien aux familles).

Concernant la prise en charge médicamenteuse, les données collectées étaient :

- traitement neuroleptique principal en début et en fin de consultation : aucun ou NC, olanzapine, risperidone, clozapine ou amisulpride, seuls AA commercialisés en France au moment de l'étude
- le nombre d'autres médicaments psychotropes (antidépresseur, benzodiazépine, antiparkinsoniens, neuroleptiques à visée sédative)
- l'adhésion au traitement, mesurée par le psychiatre de façon dichotomique (« problème d'adhésion » : oui/non)
- en cas de modification de traitement neuroleptique principal, le motif du changement était renseigné : manque d'efficacité ou observance insuffisante ou mauvaise tolérance.

3.2.2.4. Données concernant la satisfaction du patient

La satisfaction des patients vis-à-vis des soins était mesurée à l'inclusion et à chaque visite, à l'aide de l'auto questionnaire *PAtient SAtisfaction with Psychotropics* (PASAP) [90] qui sera décrit plus loin (Annexe 4).

3.3. Satisfaction vis-à-vis des soins et traitement neuroleptique dans la schizophrénie (étude n°2 – Annexe 2)

Introduction L'objectif de cette étude était de déterminer quels facteurs liés au traitement étaient associés à la satisfaction des patients souffrant de schizophrénie.

Méthode Une étude transversale a été réalisée, avec les données issues de la cohorte ESPASS. 5500 patients souffrant de schizophrénie non aiguë et nécessitant une adaptation de traitement ont été. La satisfaction vis-à-vis des soins a été mesurée à l'inclusion, à l'aide de l'auto questionnaire "PAtient SAtisfaction with Psychotropics" (PASAP). Des modèles de régression linéaire mixte ont été réalisés afin d'explorer les associations entre satisfaction et facteurs liés au traitement, notamment le type de traitement neuroleptique et la prise en charge psychosociale.

Résultats 3630 (66%) patients avaient rempli le questionnaire PASAP. Les principaux facteurs associés à une meilleure satisfaction étaient : (1) un traitement par neuroleptique de 2ème génération (*vs.* 1ère génération) (olanzapine : ß=1,2 ; Intervalle de Confiance à 95% (IC95)=[0,5-2,0], risperidone : ß=0,9; IC95=[0,1-1,6], clozapine : ß=2,5 ; IC95=[0,6-4,3] et amisulpride : ß=1,2 ; IC95=[0,3-2,1]) et (2) le fait de participer à une thérapie psychosociale (ß=0,9 ; IC95=[0,3-1,5]).

Discussion Dans la schizophrénie non aiguë, la satisfaction vis-à-vis des soins était associée à la prescription de neuroleptiques plus récents et à l'intégration dans un programme de thérapie psychosociale, ce qui pourrait refléter, de la part des patients, l'attente d'une prise en charge plus active.

3.3.1. Introduction

Les indicateurs centrés sur le patient (*patient-reported outcome,* en anglais) sont de plus en plus utilisés en recherche médicale car ils sont un reflet du « statut médical du patient, qui vient directement du patient lui-même, sans interprétation du clinicien » [91]. Ces indicateurs ont été créés afin d'évaluer l'efficience de prises en charges individuelles ou de politiques de santé publique, et également afin de permettre aux médecins d'accéder aux pensées et aux attentes de leurs patients, notamment pour mieux appréhender comment la maladie et la vie de leurs patients interagissent. De nombreux indicateurs centrés sur le patient ont été développés : les mesures de qualité de vie, satisfaction avec la vie, satisfaction avec le traitement, ces indicateurs étant proches les uns des autres.

Lebow *et al.* [92] ont défini la « satisfaction vis-à-vis des soins » comme la proportion dans laquelle les soins ou le traitement répondent aux attentes et au désir du patient. En effet, en mesurant la satisfaction vis à vis des soins, nous faisons implicitement l'hypothèse que la satisfaction va être le reflet du décalage entre les attentes sous-jacentes du patient et la façon dont il perçoit son état de santé. De même, mesurer la satisfaction vis-à-vis des soins implique que le patient fasse le lien entre cet état de santé et l'appréciation qu'il donne aux soins qu'il reçoit. Ceci est valable dans la majeure partie des pathologies médicales. En revanche, on peut se poser la question de ce qu'il en est des patients souffrant de trouble psychiatrique. Comment un patient souffrant de schizophrénie ou de démence, va-t-il évaluer cette la satisfaction vis-à-vis des soins ?

La schizophrénie est une pathologie particulière, à plusieurs titres. D'une part, elle impacte très grandement la vie sociale et professionnelle des patients qui en sont atteints [93], que ce soit pendant ou en dehors des épisodes aigus. D'autre part, cette maladie se caractérise par une distorsion de la perception de soi et du monde extérieur. De plus, la vie des patients et

leur traitement sont très liés, et ces patients ne perçoivent pas toujours la nécessité des soins. Pour toute ces raisons, il n'est pas anodin de mesurer la satisfaction vis-à-vis des soins dans la schizophrénie et cela pose quelques questions : quelles sont les attentes des patients souffrant de schizophrénie ? Comment les patients schizophrènes se placent-ils dans le champ des états pathologiques possibles ? Quel lien font-ils entre traitement et satisfaction vis-à-vis du traitement ?

Une des façons de mieux comprendre ce qui sous-tend la notion de satisfaction avec le traitement dans la schizophrénie est d'identifier les déterminants de cette satisfaction. Les études observationnelles ont révélé une grande quantité de facteurs associés à la satisfaction avec le traitement [94], liés au patient, à sa maladie ou à sa prise en charge. Parmi les facteurs liés au patient, le fait de ne pas avoir d'emploi [93, 95] ou d'être d'origine ethnique non-blanche [96] ont été trouvés associés avec une moins bonne satisfaction vis-à-vis du traitement. Parmi les facteurs liés à la maladie, l'amélioration clinique [97, 98] serait associée à la satisfaction avec le traitement. En ce qui concerne les facteurs liés aux soins, le fait d'interagir avec l'équipe de soins, d'être impliqué dans les décisions sont des facteurs associés à une meilleure satisfaction chez les patients psychiatriques [99]. De même, le fait d'être informé des effets secondaires du traitement médicamenteux pourrait augmenter la satisfaction de ces patients [100]. Chez des patients souffrant de trouble bipolaire, il a également été mis en évidence un lien entre la participation à une thérapie psychosociale et une meilleure satisfaction avec le traitement [101]. Malheureusement, l'impact d'une thérapie psychosociale sur la satisfaction avec le traitement n'a pas été étudié chez des patients souffrant de schizophrénie. De même, l'impact du psychiatre lui-même n'a jamais été étudié.

Concernant les médicaments psychotropes, les AA, comparés aux NC, pourraient être associés à une meilleure satisfaction avec le traitement, bien que les résultats à ce sujet soient contradictoires [102-104]. Il a également été mis en évidence que plus le nombre de

médicaments psychotropes était important, moins la satisfaction des patients était grande ([102]. A notre connaissance, aucune étude n'a exploré le rôle indépendant de ces différents facteurs, sur la satisfaction avec le traitement.

L'objectif de cette étude était de déterminer quels facteurs « traitement » étaient associés à la satisfaction vis-à-vis du traitement chez des sujets souffrant de schizophrénie non aiguë, indépendamment des autres types de facteurs et notamment, les facteurs « patient » et « maladie ». Notre hypothèse était que le fait d'être traité par AA – comparativement aux NC – serait indépendamment associé à une meilleure satisfaction.

3.3.2. Matériel et méthode

A partir de la cohorte ESPASS, nous avons réalisé une étude transversale sur les données issues de l'évaluation d'inclusion.

3.3.2.1. Population d'étude

Comme notre étude portait sur la satisfaction vis-à-vis du traitement, les patients naïfs n'ayant jamais reçu de traitement neuroleptique ont été exclus de nos analyses. Notre échantillon comportait 5 500 patients.

3.3.2.2. Mesures

Mesure de la satisfaction avec le traitement

La satisfaction avec le traitement a été mesurée à l'aide de l'auto questionnaire PASAP. Cet auto-questionnaire a été construit afin de mesurer la satisfaction des patients avec leur traitement psychotrope et leur psychiatre. Il a été rédigé en français et validé dans le sous-groupe de patients français d'une cohorte européenne de patients souffrant de trouble bipolaire (voir annexe 4).

L'auto-questionnaire PASAP comporte 9 items. Chaque item peut être côté de 1 (« pas du tout ») à 5 (« tout à fait »), donnant un score final compris entre 9 et 45, un plus grand score indiquant une meilleure satisfaction. Pour des raisons pratiques, ce score a été normalisé entre 0 et 36.

Variables explicatives potentielles

Notre hypothèse était que le type de neuroleptique (aucun, NC, olanzapine, risperidone, clozapine, amisulpride) serait associé à la satisfaction vis-à-vis du traitement. Les autres facteurs « traitement » potentiellement associés à la satisfaction étaient le nombre d'autres psychotropes prescrits et le type de prise en charge institutionnelle.

Les facteurs de confusion potentiels étaient des facteurs « patients » et des facteurs « maladie ». Parmi les facteurs liés au patient, le sexe, l'âge, le statut marital et l'emploi seraient associés à la satisfaction d'une part [93, 95, 102, 105, 106] et au type de neuroleptique prescrit d'autre part [107]. Nous avons également pris en compte l'existence d'une source de revenus. Il a également été mis en évidence un lien entre IMC et satisfaction [108] et par ailleurs, IMC et type de neuroleptique [109].

Parmi les facteurs liés à la maladie, la sévérité de la maladie serait associée à la satisfaction d'une part [97, 98] et au type de neuroleptique prescrit d'autre part [110]. De même, une durée d'évolution plus courte de la maladie serait associée à une satisfaction plus faible avec la vie [106] et une probabilité augmentée d'être mis sous AA [102, 107]. Enfin, le niveau d'autonomie a également été pris en compte.

3.3.2.3. Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® 9.3 [111].

Concernant le questionnaire PASAP, les « compléteurs » étaient les patients qui avaient rempli le questionnaire, partiellement ou totalement. Les « non-compléteurs » étaient ceux qui

ne l'avaient pas du tout rempli, quelle qu'en soit la raison (refus du patient, du psychiatre ou autre). Les compléteurs et non-compléteurs ont été comparés (test du chi^2, test-*t* de Student), afin d'évaluer un biais de non-réponse [112]. Le niveau de satisfaction moyen a été calculé à l'aide des questionnaires totalement remplis.

Afin d'évaluer les déterminants de la satisfaction des patients, nous avons réalisé des analyses bivariées (test-*t* de Student, ANOVA et test de corrélation de Spearman, tous bilatéral), en utilisant les questionnaires totalement remplis. Le degré de signification des analyses bivariées était fixé à $p<0,2$.

Dans un deuxième temps, les données manquantes des questionnaires partiellement remplis, identifiés comme « manquantes, de façon aléatoire » (ou *missing at random*), ont été imputées 10 fois, selon la méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov [113]. Pour ce faire, nous avons utilisé le jeu de données suivant : les items PASAP complétés, l'âge, le sexe et le statut professionnel [114].

Dans un troisième temps, nous avons testé le lien entre le type de neuroleptique et satisfaction, indépendamment des facteurs de confusion potentiels, à l'aide de régression linéaire multiple et en utilisant les questionnaires totalement remplis et les questionnaires imputés. Du fait du caractère hiérarchique de nos données (« niveau psychiatre » pour les données concernant les psychiatres enquêteurs et « niveau patient » pour les 6 à 8 patients inclus par chaque psychiatre), nous avons construit un modèle de régression linéaire mixte, avec intercept à effet aléatoire au niveau psychiatre [115]. Le modèle de régression linéaire multiple mixte incluait les variables suivantes : type de neuroleptique, âge et sexe du patient, ainsi que toutes les variables significativement associées à la satisfaction dans les analyses bivariées. Pour chaque variable du modèle, le paramètre estimé et non standardisé β ainsi que son intervalle de confiance à 95% ont été déterminés. Le degré de signification pour ce modèle était fixé à $p<0,05$. Le coefficient de corrélation intra-classe ρ a été calculé selon la

formule suivante : $\rho=\tau_{00}/(\tau_{00}+s^2)$ afin de déterminer la variance résiduelle due au « niveau psychiatre ».

3.3.3. Résultats

Les Tableaux 7a à 7c résument les caractéristiques des 5500 patients inclus.

Les motifs de changement de traitement étaient :

- un manque d'efficacité (n=2442 ; 53,1%)
- des effets secondaires (n=1637 ; 35,6%)
- des problèmes d'adhésion (n=313 ; 6,8 %)
- ou une combinaison de raisons (n=210 ; 4,6%).

Concernant les co-prescriptions de psychotropes, le nombre moyen d'autres psychotropes prescrits était de 1,4 (écart type, ET=1,3). Les autres psychotropes prescrits étaient : des anxiolytiques (n=2228 ; 40,5%), des antidépresseurs (n=1527 ; 27,8%), des hypnotiques (n=1431 ; 26,0%), des neuroleptiques à visée hypnotique ou sédative (n=1025 ; 18,6%) et des médicaments antiparkinsoniens (n=1087 ; 19,8%).

3.3.3.1. Satisfaction vis-à-vis du traitement

Parmi les 5500 patients inclus, le questionnaire de satisfaction a été rempli dans 66% des cas (n=3630). La comparaison entre compléteurs et non-compléteurs (n=1870) met en évidence que les non-compléteurs étaient significativement plus âgés, moins souvent employés, sans revenus, plus malades et moins autonomes. De même, ils étaient moins souvent sans traitement neuroleptique à l'inclusion (Tableaux 7a à 7c).

Chez les patients ayant rempli complètement le questionnaire PASAP (n=3277), la satisfaction vis-à-vis du traitement paraissait bonne (moyenne=22,7 ET=7,5 ; médiane=23 ; range=[0-36]).

3.3.3.2. Déterminants de la satisfaction vis-à-vis du traitement

Les Tableaux 8a à 8c résument les associations brutes entre satisfaction des patients et facteurs liés au patient, à sa maladie et au traitement.

Le tableau 9 détaille les résultats du modèle linéaire multivarié. Avoir un traitement par AA, quel qu'il soit (olanzapine, risperidone, clozapine ou amisulpride), comparativement aux NC, était associé à une plus grande satisfaction. L'association était la plus forte pour la clozapine. Etre pris en charge dans une thérapie psychosociale était également associé à une plus grande satisfaction.

Concernant les facteurs de confusion potentiels, l'âge, mais pas le sexe, était associé à la satisfaction. Le fait d'avoir une source de revenus était également associé à une meilleure satisfaction, y compris après ajustement sur le statut professionnel.

De façon surprenante, les patients à poids normal ou en surpoids étaient moins satisfaits que les patients obèses. Les patients plus sévèrement malades (CGI-S et IAQ) avaient un niveau de satisfaction inférieur.

Enfin, ρ=0,15 ce qui signifie que seulement 15% de la variance résiduelle était due à des facteurs non mesurés, au « niveau psychiatre ».

Tableau 7. Caractéristiques des patients à l'inclusion (n=5500) et comparaison des patients ayant complété le questionnaire PASAP

(« compléteurs », n=3630) et des « non-compléteurs » (n=1870)

7a) Variables « traitement »

	Total (n=5500)		**Compléteurs (n=3630)**		**Non-compléteurs (n=1870)**		***p*-value[a]**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Traitement neuroleptique actuel							
Aucun	895	16,3	482	13,3	413	22,1	
Olanzapine	1295	23,6	928	25,6	367	19,7	
Risperidone	1015	18,5	679	18,7	336	18,0	
Clozapine	100	1,8	71	2,0	29	1,6	
Amisulpride	661	12,0	447	12,3	214	11,5	
NC	1530	27,8	1021	28,1	509	27,3	<0,0001
Nb moyen d'autres psychotropes (écart type - e.t.)	1,4 (1,3)		1,5 (1,3)		1,4 (1,3)		0,0031
Hospitalisation	1754	31,9	991	27,3	763	40,8	<0,0001
Thérapie psychosociale	1510	27,5	1043	28,7	467	25,0	0,003
Psychiatre de sexe féminin	1830	33,8	1122	31,4	708	38,6	<0,0001
Ancienneté moyenne du psychiatre (e.t.)	16,4 (8,3)		16,5 (8,3)		16,4 (8,3)		ns

7b) Variables « patient »

	Total (n=5500)		Compléteurs (n=3630)		Non-compléteurs (n=1870)		*p*-value[a]
	n	%	n	%	n	%	
Femme	2109	38,4	1383	38,1	726	38,8	ns
Age moyen (e.t.)	37,5 (11,7)		37,2 (11,5)		38,1 (12,1)		0,016
Célibataire	4519	82,2	2970	81,8	1549	82,9	ns
Sans emploi	4568	84,1	2973	83,1	1595	86,0	0,006
Sans revenus	629	11,6	378	10,6	251	13,5	0,002
IMC (Kg/m^2)							
<18,5	392	7,1	230	6,3	162	8,7	
18,5 – 24,9	2598	47,2	1673	46,1	925	49,5	
25 – 29,9	1595	29,0	1085	29,9	510	27,3	
≥30	915	16,6	642	17,7	273	14,6	<0,0001

7c) Variables « maladie »

	Total (n=5500)		Compléteurs (n=3630)		Non-compléteurs (n=1870)		*p*-value[a]
	n	%	n	%	n	%	
Durée d'évolution							
<5 ans	1534	33,0	1024	32,3	510	34,6	
5 à 10 ans	1412	30,4	971	30,6	441	29,9	
>10 ans	1700	36,6	1177	37,1	523	35,5	ns
Schizophrénie résistante	279	5,2	180	5,1	99	5,4	ns
Sévérité des symptômes							
Score moyen CGI-S [b] (e.t.)	4,7 (1,0)		4,6 (1,0)		4,9 (1,0)		<0,0001
Score moyen IAQ [c] (e.t.)	22,2 (4,3)		22,2 (4,3)		22,3 (4,5)		ns
Niveau d'autonomie sociale [d]	45,1 (19,7)		43,6 (19,0)		50,4 (21,5)		<0,0001

[a] *p*-values du test du Chi2 (comparaison de pourcentages) ou du test-t de Student (comparaison de moyennes) avec un seuil de signification fixé à p<0,05 ; [b] échelle *Clinical Global Impression – Severity*; [c] échelle *Investigator's Assessment Questionnaire*; [d] Echelle d'Autonomie Sociale.

Tableau 8. Analyses univariées du lien entre les variables « patient », « maladie » et « traitement » et la satisfaction vis-à-vis des soins, chez les patients ayant complètement rempli le questionnaire PASAP (n=3277)

8a) Variables « traitement »

	Score de satisfaction		Statistique du test	Coefficient de corrélation [a]	*p*-value
	n	moyenne (e.t.)			
Traitement neuroleptique actuel					
Aucun	373	22,4 (7,9)			
Olanzapine	851	23,5 (7,0)			
Risperidone	635	22,7 (7,0)			
Clozapine	66	24,4 (7,4)			
Amisulpride	411	23,3 (7,6)			
NC	939	21,7 (8,1)	6,32[b]		<0,0001
Nb moyen d'autres psychotropes (e.t.)				0,003	0,89
Hospitalisation					
Hospitalisation temps plein	872	22,0 (8,5)			
Hôpital de jour/soins ambulatoires	2405	22,9 (7,1)	2,92[c]		0,0035
Thérapie psychosociale					
Oui	952	23,2 (7,5)			
Aucune	2325	22,7 (7,6)	-2,48[c]		0,0131
Psychiatre traitant					
Psychiatre de sexe féminin	1006	23,1 (7,6)			
Psychiatre de sexe masculin	2222	22,5 (7,5)	-2,02[c]		0,0433
Ancienneté				-0,061	0,0005

[a] coefficient de corrélation de rang de Spearman ; [b] test de comparaison de Fisher (ANOVA) ; [c] test-t de Student

8b) Variables « patient »

	Score de satisfaction		Statistique du test	Coefficient de corrélation [a]	*p*-value
	n	moyenne (DS)			
Sexe féminin	1247	22,7 (7,6)			
masculin	2030	22,7 (7,5)	-0,04[b]		0,97
Age				0,081	<0,0001
Célibataire	2674	22,6 (7,6)			
Marié/cohabite	602	23,0 (7,3)	1,18[b]		0,24
Sans emploi	2664	22,6 (7,6)			
Employé	566	23,3 (7,0)	-2,28[b]		0,02
Sans revenu	342	21,3 (7,7)			
A un revenu	2888	22,9 (7,5)	-3,56[b]		0,0004
IMC (Kg/m^2)					
<18,5	196	22,4 (7,9)			
18,5 - 24,9	1489	22,3 (7,5)			
25 - 29,9	1004	22,6 (7,4)			
≥30	588	23,9 (7,5)	6,41[c]		0,0003

8c) Variables « maladie »

	Score de satisfaction		Statistique du test	Coefficient de corrélation [a]	*p*-value
	n	moyenne (DS)			
Durée d'évolution					
<5 ans	935	22,3 (7,4)			
5 à 10 ans	880	23,2 (7,4)			
>10 ans	1061	22,9 (7,7)	3,54 (2)		0,0293
Schizophrénie résistante	161	23,1 (8,0)			
non résistante	3057	22,7 (7,5)	-0,60 (3216)		0,55
Sévérité des symptômes					
Score CGI-S [d]				-0,143	<0,0001
Score IAQ [e]				-0,145	<0,0001
Niveau d'autonomie sociale [f]				-0,129	<0,0001

[a] coefficient de corrélation de rang de Spearman ; [b] test de comparaison de Fisher (ANOVA) ; [c] test-t de Student ; [d] échelle *Clinical Global Impression – Severity*; [e] échelle *Investigator's Assessment Questionnaire*; [f] Echelle d'Autonomie Sociale.

Tableau 9. Facteurs indépendamment associés à la satisfaction vis-à-vis des soins, chez des patients souffrant de schizophrénie et ayant rempli le questionnaire PASAP (n=3630) *

	coefficients β	Ecart type	IC 95%	*p*-value
Variables « traitement »				
Traitement neuroleptique actuel (réf=NC)				
Aucun	0,08	0,48	[-0,86; 1,02]	0,87
Olanzapine	1,22	0,37	[0,50; 1,95]	0,001
Risperidone	0,86	0,40	[0,07; 1,64]	0,032
Clozapine	2,45	0,97	[0,56; 4,34]	0,011
Amisulpride	1,18	0,46	[0,28; 2,07]	0,010
Hospitalisation	-0,16	0,34	[-0,83; 0,51]	0,642
Thérapie psychosociale	0,87	0,31	[0,26; 1,47]	0,005
Psychiatre traitant de sexe féminin	0,50	0,36	[-0,20; 1,20]	0,162
Ancienneté du psychiatre traitant	-0,06	0,02	[-0,09; -0,02]	0,006
Variables « patient »				
Sexe féminin	0,27	0,29	[-0,30; 0,83]	0,354
Age (années)	0,06	0,01	[0,03; 0,09]	<0,0001
Sans emploi	-0,01	0,38	[-0,75; 0,73]	0,983
Sans revenus	-0.93	0.47	[-1.85; -0.02]	0.045
IMC (réf= ≥30 Kg/m^2)				
<18,5	-1.50	0.64	[-2.76; -0.24]	0.019
18,5-24,9	-1.36	0.39	[-2.13; -0.59]	0.0005
25 to 29,9	-1.16	0.40	[-1.95; -0.37]	0.004
Variables « maladie »				
Durée d'évolution (réf= >10 ans)				
<5 ans	0.14	0.39	[-0.63; 0.90]	0.725
5 à 10 ans	0.41	0.35	[-0.28; 1.10]	0.240
Score CGI-S [a]	-0.86	0.17	[-1.19; -0.54]	<.0001
Score IAQ [b]	-0.18	0.04	[-0.26; -0.11]	<.0001
Niveau d'autonomie sociale [c]	-0.01	0.01	[-0.03; 0.01]	0.196

[*] Résultats du modèle de régression linéaire mixte : coefficients β, écart type, intervalle de confiance à 95% et *p*-value ; [a] échelle *Clinical Global Impression – Severity*; [b] échelle *Investigator's Assessment Questionnaire*; [c] Echelle d'Autonomie Sociale – un score plus haut indiquant un niveau d'autonomie plus bas.

3.3.4. Discussion

3.3.4.1. Principaux résultats

Dans cette étude observationnelle, réalisée sur la France entière, incluant 5500 patients souffrant de schizophrénie en phase non aiguë et nécessitant un changement de traitement neuroleptique principal, nous avons mesuré la satisfaction avec le traitement de 3630 patients. Nous avons confirmé notre hypothèse principale selon laquelle le fait d'être traité par AA comparativement aux NC, était associé à une plus grande satisfaction, ce qui est en accord avec des données antérieures [102, 103].

Néanmoins, notre étude apporte des éléments nouveaux concernant la satisfaction des patients souffrant de trouble schizophrénique. Premièrement, nous avons inclus un grand nombre de facteurs de confusion potentiels, dont le statut occupationnel, l'IMC, la sévérité des symptômes, la durée de la maladie et le degré d'autonomie des patients. Deuxièmement, nous avons distingué les différents AA entre eux, ce qui a permis de mettre en évidence que tous (olanzapine, risperidone, clozapine et amisulpride) étaient supérieurs aux NC en termes de satisfaction avec le traitement, avec une supériorité possible de la clozapine. De même, nous avons pu mettre en évidence que le niveau de satisfaction des patients non traités par neuroleptique à l'inclusion était le même que celui des patients traités par NC, indépendamment de la sévérité des symptômes. Troisièmement, nous avons exploré l'impact potentiel de l'effet « psychiatre », notamment à l'aide d'un modèle mixte. Il y avait une association, quoique faible, entre l'ancienneté du psychiatre et la satisfaction avec le traitement, mais « l'effet psychiatre » globalement n'était pas très important pour expliquer la satisfaction avec le traitement.

Précédemment, Fujikawa et al. [102] ont suggéré que le lien entre satisfaction avec le traitement et traitement par AA pourrait s'expliquer par une meilleure réponse clinique ou une meilleure tolérance en termes d'effets secondaires, liée à ces médicaments. Dans notre étude, nous avons pu ajuster nos analyses sur le niveau de sévérité clinique (CGI-S) et les effets secondaires (IAQ), ce qui suggère que le lien entre satisfaction avec le traitement et AA n'est pas uniquement dû à un effet de confusion de variables cliniques mesurables. Pour expliquer cette association, nous pouvons imaginer que le profil pharmacologique des AA, à savoir une activité antagoniste 5-$HT2_A$ et agoniste 5-$HT1_A$ [116] pourrait être à l'origine d'une meilleure réponse en termes de satisfaction avec le traitement. L'activité antagoniste 5-$HT2_A$ serait impliquée dans l'effet antidépresseur des AA et l'activité agoniste 5-$HT1_A$ pourrait avoir un rôle clé dans les fonctions cognitives des patients. Ainsi, ces médicaments pourraient modifier le sentiment subjectif de bien-être ou la perception de soi. Une autre hypothèse est qu'être traité par AA pourrait augmenter l'« espoir de guérison » des patients souffrant de schizophrénie pour qui ce thème est important, comme en atteste une étude qualitative réalisée par Lester et al [117]. Enfin, le fait de prescrire des médicaments plus nouveaux pourrait conduire les psychiatres à accompagner leur prescription d'explications plus complètes sur le traitement et d'une surveillance plus attentive des effets indésirables, le tout, conduisant à une meilleure acceptation des soins.

Recevoir une thérapie psychosociale était associé à une meilleure satisfaction, indépendamment des autres aspects de la prise en charge. Ce résultat met l'accent sur l'importance de soins actifs, centrés sur le patient plutôt que sur les symptômes. Précédemment, Barak et al [100] avaient mis en évidence une association forte entre le fait de faire partie d'un groupe de psychoéducation et le niveau de satisfaction. Dans une revue de la littérature, Chue [94] a également noté les raisons suivantes d'insatisfaction chez les patients souffrant de schizophrénie : « manque d'implication dans le plan de soins », « manque

d'information » et « manque d'implication de la famille dans le plan de soins ». Des essais cliniques [118, 119] avaient également suggéré que des interventions de type psychosociales pouvaient augmenter le fonctionnement global des patients, mais sans évaluer la satisfaction avec le traitement. Une explication possible de nos résultats est que recevoir une thérapie psychosociale pourrait faire partie des attentes des patients avec schizophrénie, comme le suggère une étude qualitative [120]. Egalement, il est possible que les patients les plus stables, les plus observant et satisfaits, soient plus facilement partie prenante dans une thérapie psychosociale.

A notre connaissance, cette étude est la première à explorer l'association entre les caractéristiques du psychiatre et la satisfaction des patients souffrant de schizophrénie. Dans notre échantillon, il y avait une association modeste mais négative entre ancienneté d'exercice du psychiatre et niveau de satisfaction. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les jeunes psychiatres sont plus sensibilisés aux prises en charge impliquant le patient de façon active tel que les « processus de prise de décision partagée » (*shared decision-making*). Une autre explication pourrait être une attitude moins paternaliste vis-à-vis des patients souffrant de schizophrénie.

L'IMC a été trouvé positivement associé à la satisfaction, ce qui parait contre-intuitif. En réalité, une précédente étude [108] avait déjà mis en évidence un lien entre meilleure satisfaction vis-à-vis des soins et obésité, mais dans une population non psychiatrique. Une hypothèse explicative avancée par les auteurs était que les patients obèses pourraient avoir des attentes plus faibles que des sujets de poids normal, ce qui concourt à un plus haut niveau de satisfaction. Pour notre part, nous ajoutons qu'il est possible que les patients obèses soient plus sensibles au biais de désirabilité sociale [121].

3.3.4.2. Limites

Notre étude comporte quelques limites méthodologiques. Premièrement, certains biais peuvent être supposés. Notamment, malgré un bon taux de réponse (66%), il y avait un biais de non-réponse car les patients n'ayant pas rempli le questionnaire et qui étaient moins intégrés et plus sévèrement malades ont été exclus des analyses. Par ailleurs, nous ne pouvons exclure un biais de confusion résiduelle liée à la dépression, qui était évaluée de façon imprécise dans notre étude (1 item de l'échelle IAQ). Or, les traitements par AA (clozapine, olanzapine et amisulpride notamment) se sont montrés plus efficaces que les NC dans le traitement des symptômes dépressifs dans la schizophrénie ; or, les patients déprimés pourraient être moins satisfaits de leur traitement. De même, nous n'avions pas d'information sur la co-morbidité psychiatrique ou somatique des patients inclus.

Deuxièmement, en théorie, nous ne pouvons pas inférer de lien de cause à effet dans une étude transversale car la temporalité entre facteur d'exposition (ici, traitement par AA) et évènement (satisfaction) ne peut être affirmée. Néanmoins, dans notre cas, nous avons interrogé les patients sur la satisfaction vis-à-vis des soins précédant la visite d'inclusion et notamment sur les neuroleptiques qui devaient être changés.

Troisièmement, concernant le choix de la population d'étude, il pourrait sembler curieux d'évaluer la satisfaction vis-à-vis des soins, à un moment où ces soins doivent être adaptés. Notre choix de population repose sur un compromis entre une population trop malade, chez qui l'évaluation de la satisfaction aurait été impossible, et une population trop stable, chez qui nous pouvons penser que l'évaluation de la satisfaction reviendrait à évaluer autre chose que les soins, comme la satisfaction pour d'autres aspects de la vie.

Enfin, bien que nous ayons trouvé une association statistiquement significative entre AA et satisfaction, la force de l'association était faible avec, chez les patients sous clozapine, une augmentation moyenne du score de satisfaction de 2,5 points, soit 7% de l'étendue totale du

score. Ceci soulève la question de la « différence minimale cliniquement pertinente », que cette étude seule ne peut résoudre.

3.3.5. Conclusion

En conclusion, le fait de recevoir un traitement par AA, de faire partie d'une thérapie psychosociale ou, dans une moindre mesure, d'être traité par un psychiatre plus jeune, pourrait représenter autant de facettes d'une prise en charge plus active et impliquant le patient, ce qui augmenterait la confiance dans les soins et la satisfaction. De toute évidence, les patients souffrant de schizophrénie attendent d'être impliqués dans les soins et motivés. Il semble donc bénéfique de promouvoir ces pratiques auprès des psychiatres, dans le but d'améliorer la qualité des soins dans la schizophrénie.

Ce qu'il faut retenir

- Dans cette étude pharmaco-épidémiologique, l'objectif était d'étudier le lien entre le type de neuroleptiques consommés et la satisfaction vis-à-vis des soins, chez les sujets souffrant de schizophrénie.
- Il est possible d'évaluer la satisfaction vis-à-vis des soins, chez des patients souffrant de schizophrénie en phase non-aiguë ;
- Il existe un lien entre ce niveau de satisfaction et le fait d'être traité par AA, comparativement aux NC et indépendamment d'autres facteurs liés aux soins, à la maladie ou au patient ;
- De même, le fait de bénéficier d'une thérapie psychosociale est associé à un plus grand niveau de satisfaction ;
- En revanche, l'effet psychiatre est faible pour expliquer la satisfaction vis-à-vis des soins ;
- Au total, il semble que des soins plus « actifs » et impliquant le patient soient en lien avec une satisfaction plus grande vis-à-vis des soins, dans la schizophrénie.

3.4. Evolution clinique des patients schizophrènes, dans les six premiers mois de traitement neuroleptique (étude n°3 – Annexe 3)

Introduction L'objectif de cette étude était d'explorer l'hétérogénéité des types de réponse des patients souffrant de schizophrénie, 6 mois après une toute première introduction de traitement neuroleptique (NLP).

Méthode 467 patients souffrant de schizophrénie, n'ayant jamais été traités par NLP ont été inclus sur la France entière et suivis pendant 6 mois. Afin d'identifier les trajectoires possibles d'évolution clinique, une analyse en classes latentes a été réalisée, sur les scores de la Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) à l'inclusion, à 1, 3 et 6 mois. Les facteurs associés aux différentes trajectoires ont été identifiés à l'aide de régressions multiples.

Résultats 5 groupes de trajectoires ont été identifiés : « réponse rapide » (n=45), « réponse différée » (n=204), les patients « restant modérément malades » (n=133), ceux « restant très malades » (n=23) et ceux ayant une « amélioration clinique non durable » (n=62). Les facteurs prédictifs d'une réponse clinique étaient la CGI-S à l'inclusion (odds ratio=3,1 ; Intervalle de Confiance à 95%=[2,1-4,4]) et le niveau initial des symptômes négatifs (OR=1,5 ; IC95=[1,2-1,9]). Le facteur associé à une réponse rapide était l'emploi (OR=2,5 ; IC95=[1,2-4,9]). Enfin, le niveau d'amélioration de la CGI-S à 1 mois prédisait le niveau d'amélioration à 6 mois (β=0,59 ; $p<0,0001$).

Discussion La réponse clinique des patients ayant une toute première introduction de traitement NLP est hétérogène. Les stratégies thérapeutiques devraient prendre en compte dès le début la sévérité des symptômes initiaux et le niveau d'amélioration clinique à 1 mois, afin d'optimiser les chances pour un patient de guérir du premier épisode de schizophrénie.

3.4.1. Introduction

La recherche sur la schizophrénie s'intéresse aux patients avec premier épisode, afin de mieux comprendre l'évolution et les mécanismes de la maladie, sans que ceux-ci ne soient modifiés par un traitement neuroleptique de longue durée ou par les évolutions neuro-dégénératives de la maladie elle-même [122]. De nombreuses informations ont été fournies sur les facteurs prédictifs d'évolution à court et long terme, après un premier épisode de schizophrénie [122-128]. Par exemple, une plus longue durée de psychose non-traitée (*duration of untreated psychosis* – DUP – qui est le délai entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques et le début du traitement), des symptômes négatifs initiaux plus sévères ou un plus mauvais fonctionnement prémorbide pourraient être des facteurs de mauvais pronostic clinique. Dans ces études, différentes définitions ont été données à l'évolution clinique : « rémission », « réponse thérapeutique », « réponse clinique », etc. Le plus souvent, ces modalités évolutives étaient considérées de façon dichotomique (rémission/non rémission, réponse/non-réponse). Dans d'autres cas, les auteurs ont choisi de considérer l'évolution clinique comme une variable continue, en prenant en compte d'autres dimensions telles que le fonctionnement social et professionnel. Dans ces deux cas, l'impact pratique des résultats parait limité. En effet, opposer la rémission à la non-rémission ou la réponse à la non-réponse est une simplification de la réalité. Les patients souffrant de schizophrénie pourraient suivre des modalités d'évolution intermédiaires et plus subtiles. Certains patients pourraient répondre bien et rapidement, ou au contraire moins rapidement, d'autres ne pas répondre du tout, voire s'aggraver. De plus, dichotomiser la réponse clinique mène au débat, toujours d'actualité, sur le bon seuil séparant ces deux modalités [129]. D'un autre côté, utiliser un continuum tel qu'un « degré de réponse » n'est pas transférable facilement en pratique clinique.

Les méthodes d'analyse du changement fondées sur des trajectoires de développement (*Latent Class Growth Analysis* – LCGA) [130] permettent de distinguer, au sein d'une population, des sous-groupes de patients homogènes, c'est à dire ayant une évolution quasi similaire. Ces méthodes sont de plus en plus souvent utilisées en Psychiatrie [131-133]. Plusieurs études ont porté sur les trajectoires d'évolution clinique de patients souffrant de schizophrénie, recevant déjà un traitement. Ces études utilisaient des données d'essais cliniques avec randomisation, c'est-à-dire incluant des patients très sélectionnés [134-136]. Récemment, Schennach *et al.* [137] ont publié les résultats d'une étude observationnelle incluant 399 patients hospitalisés ou pris en charge en ambulatoire pour troubles schizophréniques, et suivis pendant vingt semaines. Les auteurs ont identifié cinq groupes de trajectoires : trois groupes avec réponse rapide (un groupe avec une réponse « très importante », un avec une réponse « importante » et un avec une réponse « satisfaisante »), un groupe avec une réponse graduelle et un groupe avec une réponse partielle. De plus, les auteurs ont mis en évidence trois facteurs différant significativement entre les groupes : la chronicité du trouble, le niveau de fonctionnement et les symptômes dépressifs. Malheureusement, les auteurs n'ont pas davantage exploré les différences entre groupes, afin de mieux comprendre les facteurs prédictifs de tel ou tel type de réponse.

A notre connaissance, une seule étude a porté sur des patients souffrant de schizophrénie « naïfs » vis-à-vis des neuroleptiques. Levine *et al*. [134] ont mesuré la réponse clinique de 497 patients, ayant un premier épisode de schizophrénie et suivis pendant 6 mois dans le cadre d'un essai clinique. Les auteurs ont identifié cinq groupes de trajectoires : deux groupes de patients modérément malades initialement et avec une amélioration modeste, un groupe de patients sans amélioration et deux groupes de patients très malades initialement, dont un groupe avec une amélioration très importante. Ces résultats doivent donc être reproduits en situation réelle de prescription.

Les objectifs de cette étude étaient :

(1) d'identifier des trajectoires distinctes d'évolution clinique, chez des patients avec schizophrénie n'ayant jamais reçu de traitement neuroleptique et

(2) de déterminer les facteurs associés à ces trajectoires.

3.4.2. Matériel et méthode

3.4.2.1. Population d'étude

A partir de la cohorte ESPASS, nous avons réalisé une étude longitudinale des évaluations cliniques à l'inclusion et durant les six mois de suivi. Notre échantillon comportait 467 patients dits « naïfs », c'est-à-dire pour qui un traitement neuroleptique était instauré pour la première fois.

3.4.2.2. Mesure de l'évolution clinique et définitions

La sévérité des symptômes de schizophrénie était évaluée à l'aide de la CGI-S, aux 4 temps d'évaluation (inclusion, 1, 3 et 6 mois).

Les « améliorations cliniques » à 1 mois et à 6 mois étaient définies respectivement comme la différence de scores à la CGI-S entre l'inclusion et 1 mois, et entre l'inclusion et 6 mois.

Les « pourcentages d'amélioration clinique » à 1 mois et à 6 mois étaient définis respectivement comme les niveaux d'amélioration clinique à 1 mois et à 6 mois, rapportés au score initial à la CGI-S : 100 X (amélioration clinique / $CGI\text{-}S_{inclusion}$).

La « réponse clinique » était définie selon Green et al [138]. Les groupes de patients ayant une « réponse clinique » étaient les groupes de patients pour lesquels le score moyen CGI-S à 6 mois était < 4 et le pourcentage moyen d'amélioration à 6 mois ≥ 30%. La réponse clinique

« rapide » était définie selon Kinon et al. [139]. Les groupes avec réponse rapide étaient les groupes de patients avec un pourcentage d'amélioration clinique à 1 mois ≥ 20%.

3.4.2.3. Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS® 9.3 [111] et R [140].

Dans un premier temps, les trajectoires d'évolution clinique – telles que mesurées par la CGI-S – ont été déterminées selon la méthode LCGA [130]. A l'aide de la procédure « Proc Traj », différents modèles d'ordre quadratique ont été réalisés, successivement avec 2, 3, 4, 5 et 6 groupes de trajectoires. Le modèle montrant la meilleure adéquation aux données a été choisi selon les trois critères suivants : (1) modèle ayant l'indice de parcimonie BIC (*Bayesian Information Criterion*) le plus faible en valeur absolue, (2) modèle pour lequel la probabilité postérieure moyenne de chaque groupe est > 70% et (3) modèle ayant le moins possible de groupes avec un petit effectif (moins de 30 sujets). Puis, pour le modèle ayant la meilleure adéquation aux données, le choix du degré des polynômes a été fait visuellement. Dans chaque groupe de trajectoires, les caractéristiques des patients ont été décrites.

Dans un deuxième temps, afin de déterminer les facteurs prédictifs d'appartenance à chaque groupe de trajectoire d'évolution clinique, des modèles de régression logistique ont été utilisés, selon Hosmer & Lemeshow [141]: (a) des analyses univariées ont été réalisées pour identifier les variables candidates pour les modèles multivariés, avec un seuil de significativité fixé à alpha=0,25 ; (b) un premier modèle multivarié est testé, avec un seuil de significativité fixé à α=0,1 afin (c) d'inclure dans un modèle multivarié final, toutes les variables indépendamment associées à la variable à expliquer. Enfin, l'adéquation du modèle final aux données a été vérifié [62].

3.4.3. Résultats

Les caractéristiques des 497 patients « naïfs » sont décrites Tableau 10. Parmi ces patients, 10 avaient 60 ans ou plus, dont 7 femmes.

3.4.3.1. Groupes de trajectoires d'évolution clinique

Chez les 497 patients inclus initialement, l'évaluation clinique par l'échelle CGI-S a été effectuée chez 399 (85,4%) patients à 1 mois, 361 (77,3%) patients à 3 mois et 363 (77,7%) patients à 6 mois. 294 (63%) patients ont eu les trois évaluations de suivi.

Parmi les 363 patients évalués à 6 mois, l'évolution clinique moyenne évaluée avec la CGI-S était de 1,29 points (e.t.=1,31 ; min=-3 ; max=6). Cent six patients (29%) avaient une amélioration nulle ou une détérioration de leur niveau de sévérité clinique globale.

Le modèle LCGA, qui fournissait la meilleure description de l'évolution clinique des patients dans les six premiers mois d'un traitement neuroleptique, était un modèle à 5 groupes de trajectoires (Figure 3) : « réponse différée » (204 patients ; 43,7%), « réponse rapide » (45 patients ; 9,6%), « restant modérément malade » (133 patients ; 28,5%), « restant très malade » (23 patients ; 4,9%) et un groupe avec « amélioration clinique non durable » (62 patients ; 13,2%). Le Tableau 11 détaille le score moyen à la CGI-S dans chaque groupe et à chaque temps de suivi, ainsi que le pourcentage d'amélioration à 1 mois et 6 mois. Selon notre définition, les groupes présentant une réponse clinique à 6 mois étaient les groupes « réponse différée » et « réponse rapide », soit 53,3% des patients (n=249). Les groupes « restant modérément malade » et « restant très malade » étaient non-répondeurs (n=156 ; 33,4%). Enfin, le groupe avec « amélioration clinique non durable » avait un score moyen à la

CGI-S initialement bas, avec une légère amélioration à 1 mois, puis une détérioration par la suite. Il n'était ni répondeur, ni non-répondeur.

Le Tableau 10 détaille les caractéristiques et la comparaison des patients, en fonction de leur groupe de trajectoire. Les groupes « réponse différée » et « réponse rapide » comportaient la plus forte proportion de patients avec schizophrénie paranoïde, soit plus de 42%. Les patients du groupe « réponse rapide » étaient plus fréquemment des femmes et avaient le plus fort taux d'emploi. Les patients du groupe « restant très malade » étaient plus fréquemment célibataires et sans revenus. Les caractéristiques à l'inclusion qui différaient globalement entre les groupes et de manière significative étaient la sévérité des symptômes (CGI-S et IAQ) et le degré d'autonomie.

3.4.3.2. Facteurs prédictifs de l'évolution

La non-réponse

Les patients appartenant aux groupes définis comme non-répondeurs (n=156 ; score moyen à la CGIS à 6 mois ≥ 4 et pourcentage moyen d'amélioration à 6 mois < 30%) ont été comparés aux répondeurs (n=249). Le Tableau 12 détaille les associations brutes avec la non-réponse, ainsi que les résultats du modèle multivarié.

Trois facteurs étaient indépendamment prédictifs à l'inclusion d'une non-réponse à 6 mois : le score CGI-S, le score des symptômes négatifs à l'IAQ et dans une moindre mesure le score des symptômes dépressifs (IAQ également). Ces résultats étaient inchangés après l'ajustement sur le type de neuroleptique prescrit à l'inclusion (NC ou AA). Ce modèle expliquait 22% de la variance (R^2=0,22) et la corrélation entre les scores CGI-S et IAQ-symptômes négatifs était faible (coefficient de Spearman r=0,21 ; p<0,0001).

La réponse rapide

Les deux groupes de patients répondeurs (« réponse différée », n=204 et « réponse rapide », n=45) ont été comparés entre eux, afin de déterminer les facteurs prédictifs d'une réponse rapide, c'est-à-dire avec un pourcentage d'amélioration clinique à 1 mois ≥ 20%. Le Tableau 12 détaille les résultats des associations brutes avec la « réponse rapide » ainsi que les résultats du modèle multivarié.

Le seul facteur prédictif d'une réponse rapide était le statut occupationnel (emploi), avec une augmentation de 150% de la probabilité de réponse rapide - vs différée - chez les patients ayant un emploi.

L'amélioration clinique à 6 mois

En observant l'aspect des trajectoires des patients, nous avons fait l'hypothèse que le degré d'amélioration clinique à 1 mois pourrait prédire l'amélioration clinique à 6 mois, indépendamment des facteurs prédictifs sus-cités (sévérité globale du trouble à l'inclusion – CGI-S – et gravité des symptômes négatifs – IAQ). En prenant l'échantillon total (n=467), nous avons testé cette hypothèse à l'aide d'une régression linéaire.

Le modèle était le suivant :

Amélioration clinique (AC) à 6 mois = $\alpha + \beta_1$ (AC à 1 mois) + β_2 (CGI-S) + β_3 (IAQ-symptômes négatifs) + ε

Les résultats de la régression montraient que le degré d'amélioration clinique à 1 mois prédisait bien l'amélioration clinique à 6 mois, indépendamment du niveau initial de symptomatologie globale ou des symptômes négatifs, avec β_1=0,59 (p<0,0001), β_2=0,48 (p<0,0001) et β_3=-0,18 (p=0,0015). Ce modèle expliquait 36% de la variance totale.

3.4.3.3. Attitude vis-à-vis du traitement neuroleptique

Traitement neuroleptique

Avant la visite d'inclusion, 14 patients recevaient des anxiolytiques et 11 des antidépresseurs. A l'issue de la visite d'inclusion, les neuroleptiques prescrits étaient : aripiprazole (n=250 ;

53,5%), risperidone (n=95 ; 20,3%), olanzapine (n=79 ; 16,9%), amisulpride (n=29 ; 6,2%), clozapine (n=1) ou un NC (n=13).

Un changement de traitement neuroleptique au cours des 6 premiers mois avait été réalisé chez 146 patients (31,3%). Ce changement était survenu entre l'inclusion et 1 mois chez 80 patients (20,1%), entre 1 et 3 mois chez 56 patients (15,5%) et entre 3 et 6 mois chez 42 patients (11,6%). Chez les sujets ayant eu au moins un changement de traitement au cours des six premiers mois, l'évolution clinique moyenne évaluée avec la CGI-S était de 1,17 points (e.t.=1,34 ; min=-2 ; max=5), donc légèrement inférieure à l'ensemble du groupe.

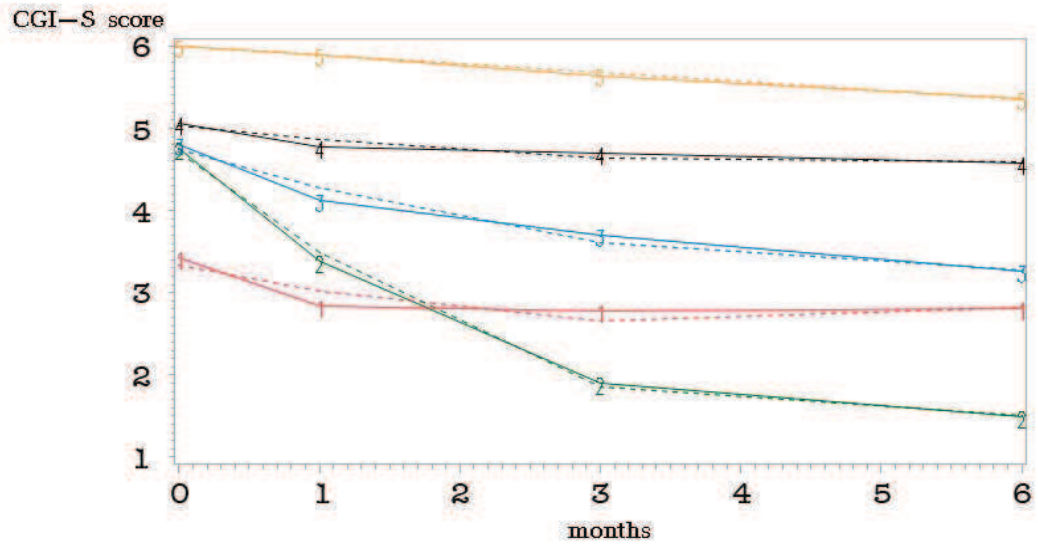
La Figure 4 montre la fréquence des changements de traitement neuroleptique à chaque point de visite et dans chaque groupe de trajectoire. La fréquence des changements de neuroleptique au cours des 6 premiers mois était la plus importante dans le groupe « restant très malade », avec près de 40% de patients ayant un changement de traitement à 1 mois et plus de 20% par la suite.

Observance vis-à-vis du traitement

La fréquence des problèmes d'observance, tels que déclarés par les psychiatres, augmentait avec le temps mais restait globalement faible, avec un taux de 8% à 6 mois.

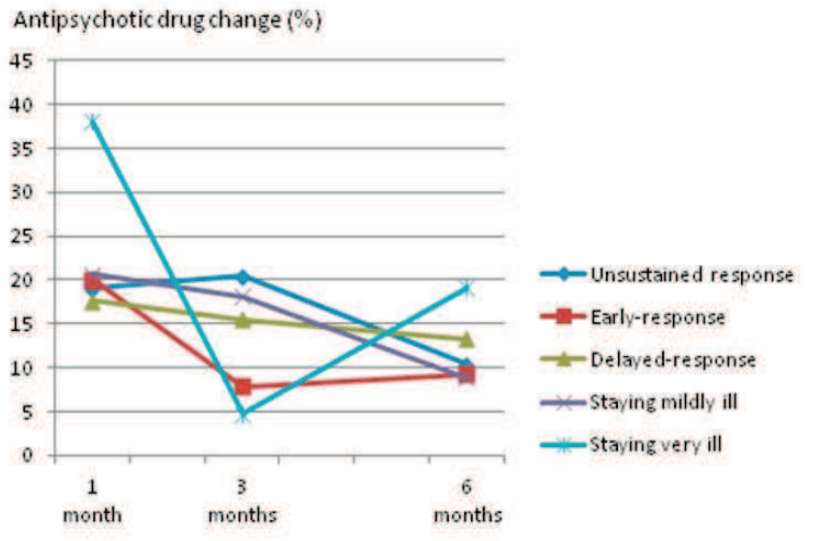
La Figure 4 montre la fréquence des problèmes d'observance à chaque point de visite et dans chaque groupe de trajectoire. Les groupes « réponse rapide » et « réponse différée » avaient les mêmes fréquences de problèmes d'observance tout au long du suivi. Les groupes « restant modérément malade » et « restant très malade » avaient environ la même fréquence de problèmes d'observance à 1 mois, mais évoluaient différemment par la suite : les patients du groupe « restant modérément malade » avaient apparemment de plus en plus de problèmes d'observance au cours du temps, alors que les patients du groupe « restant très malade » en avaient de moins en moins.

Figure 3. Groupes de trajectoires d'évolution clinique – telle qu'évaluée par l'échelle CGI-S - chez des patients « naïfs » souffrant de schizophrénie dans les 6 premiers mois de traitement neuroleptique (n=467)



1 : « amélioration clinique non durable » (n=62)
2 : « réponse rapide » (n=45)
3 : « réponse différée » (n=204)
4 : « restant modérément malade » (n=133)
5 : « restant très malade » (n=23)

Figure 4. Fréquences (%) de changement de traitement neuroleptique et de « problèmes d'observance » chez des patients « naïfs », souffrant de schizophrénie, dans les 6 premiers mois de traitement neuroleptique et dans chaque groupe de trajectoire (n=467)



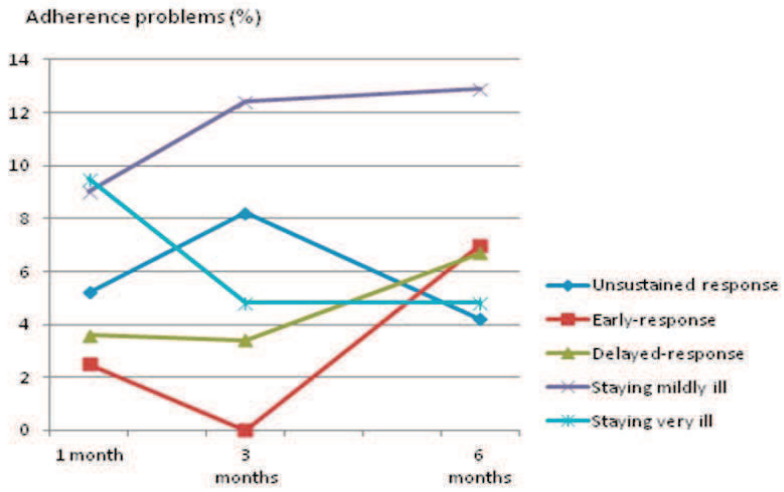


Tableau 10. Caractéristiques à l'inclusion et comparaison entre les groupes de trajectoires, chez les patients « naïfs »

	Total (n=467)		Réponse différée (n=204)		Réponse rapide (n=45)		Restant modérément malades (n=133)		Restant très malades (n=23)		Amélioration clinique non durable (n=62)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	*p*-value
Sexe féminin	171	36.6	74	36.3	18	40.0	51	38.4	6	26.1	22	35.5	0.820**
Age (années) [a]	31.3	(11.0)	30.7	(10.1)	32.2	(11.4)	31.5	(11.8)	31.3	(9.5)	32.1	(12.3)	0.955*
Célibataire (vs. marié/cohabitant)	399	85.4	178	87.3	33	73.3	118	88.7	21	91.3	49	79.0	0.058†
Emploi actuel	104	22.3	41	20.3	17	37.8	24	18.1	5	21.7	17	27.4	0.061**
Pas de revenu	157	33.8	67	33.2	13	28.9	51	38.3	9	39.1	17	27.4	0.530**
Ancienneté du suivi psy (années) [a]	2.7	(5.8)	3.0	(6.5)	2.4	(5.6)	2.7	(5.5)	3.8	(6.9)	1.7	(3.5)	0.778*
Schizophrénie de type paranoïde	191	40.9	94	46.1	19	42.2	51	38.4	7	30.4	20	32.3	0.230**
Sévérité des symptômes à l'inclusion													
score [a] CGI-S-total [b]	4.7	(0.9)	4.8	(0.6)	4.7	(0.8)	5.1	(0.6)	6.1	(0.5)	3.3	(0.6)	<.0001*
score [a] IAQ-symptômes positifs [c]	3.2	(1.1)	3.3	(1.0)	3.2	(1.0)	3.3	(1.1)	3.6	(1.3)	2.4	(0.9)	<.0001*
score [a] IAQ-symptômes négatifs	3.0	(1.1)	2.9	(1.0)	2.6	(0.9)	3.3	(1.0)	3.8	(1.0)	2.4	(1.0)	<.0001*
score [a] IAQ-trouble cognitif	2.7	(1.0)	2.6	(0.9)	2.5	(0.8)	3.0	(0.9)	3.1	(1.1)	2.2	(0.9)	<.0001*
score [a] IAQ-humeur	2.1	(1.1)	2.2	(1.1)	2.5	(1.2)	2.0	(1.0)	2.2	(1.3)	2.1	(0.9)	0.279*
Niveau d'autonomie sociale [d]	44.3	(19.1)	44.1	(18.4)	38.1	(17.5)	48.7	(18.4)	60.0	(20.0)	34.4	(17.0)	<.0001*
Hospitalisation	202	43.3	91	44.6	26	57.8	57	43.2	10	43.5	18	29.0	0.058**

* test de Kruskal-Wallis ; ** test du Chi^2 ; † test exact de Fisher ; [a] moyenne (écart type) ; [b] échelle « Clinical Global Impression-Severity » ; [c] échelle « Investigator Assessment Questionnaire » ; [d] échelle EAS ;

Tableau 11. Scores CGI-S à l'inclusion et lors des visites de suivi, chez les patients schizophrènes naïfs vis-à-vis des neuroleptiques et amélioration clinique à 1 mois et 6 mois

Les résultats sont la moyenne et l'écart type, sauf indication contraire

	Inclusion (n=467)	**1 mois (n=399)**	**Pourcentage d'amélioration à 1 mois**	**3 mois (n=361)**	**6 mois (n=363)**	**Pourcentage d'amélioration à 6 mois [a]**
Echantillon total (n=467)	4,7 (0,9)	4,1 (1,0)	12%	3,8 (1,2)	3,5 (1,3)	26%
Groupes répondeurs						
Réponse différée (n=204)	4,8 (0,6)	4,1 (0,6)	14%	3,7 (0,6)	3,3 (0,6)	31%
Réponse rapide (n=45)	4,7 (0,8)	3,6 (0,9)	28%	1,8 (0,6)	1,5 (0,5)	67%
Groupes non-répondeurs						
Restant modérément malades (n=133)	5,1 (0,6)	4,9 (0,5)	4%	4,7 (0,6)	4,7 (0,6)	8%
Restant très malades (n=23)	6,1 (0,5)	6,0 (0,2)	0	5,6 (0,6)	5,4 (0,8)	11%
Amélioration clinique non-durable (n=62)	3,32 (0,6)	2,75 (0,5)	14%	2,82 (0,5)	2,85 (0,9)	14%

[a] calcul : 100 x « amélioration clinique » / CGI-S initiale

Tableau 12. Facteurs prédictifs à l'inclusion, de la réponse clinique à six mois et de la rapidité de la réponse chez des patients schizophrènes naïfs vis-à-vis des neuroleptiques (n=405)

Les résultats sont les odds ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%), ainsi que la p-value du test de Wald

	Facteurs prédictifs de non-réponse clinique (vs réponse)						**Facteurs prédictifs de réponse rapide (vs réponse différée)**					
	Modèle logistique univarié			**Modèle logistique multivarié final (R^2=0,22)**			**Modèle logistique univarié**			**Modèle logistique multivarié final (R^2=0,06)**		
	OR	**IC95%**	***p*-value**	**OR**	**IC95%**	***p*-value**	**OR**	**IC95%**	***p*-value**	**OR**	**IC95%**	***p*-value**
Femmes	0,98	0,65-1,49	0,93				1,17	0,61-2,27	0,64			
Âge (années)	1,00	0,99-1,02	0,65				1,01	0,98-1,04	0,38			
Célibataire (vs marié/cohabite)	1,47	0,80-2,71	0,21				0,40	0,18-0,88	0,02			
Emploie actuel	0,74	0,45-1,23	0,25				2,38	1,19-4,77	0,01	2,46	1,22-4,94	0,012
Pas de revenus	0,77	0,50-1,17	0,21				1,22	0,60-2,48	0,58			
Ancienneté du suivi psychiatrique (années)	1,00	0,97-1,03	0,99				0,98	0,93-1,04	0,58			
Schizophrénie de type paranoïde	0,71	0,47-1,07	0,10				0,86	0,45-1,64	0,64			
Sévérité initiale des symptômes												
score CGI-S-total [a]	3,10	2,20-4,37	<0,0001	3,06	2,14-4,36	<0,0001	-	-	-			
score IAQ-symptômes positifs [b]	1,07	0,89-1,29	0,47				0,97	0,70-1,33	0,85			
score IAQ-symptômes négatifs[b]	1,61	1,31-1,97	<0,0001	1,53	1,24-1,89	<0,0001	0,72	0,52-1,00	0,05			
score IAQ-trouble cognitif [b]	1,64	1,31-2,06	<0,0001				0,81	0,57-1,16	0,25			
score IAQ-humeur [b]	0,85	0,70-1,03	0,09	0,82	0,66-1,00	0,054	1,29	0,97-1,72	0,08			
Niveau d'autonomie sociale [c]	1,02	1,01-1,03	0,0002				0,98	0,96-1,00	0,05			
Hospitalisation	0,86	0,57-1,29	0,46				1,70	0,89-3,26	0,11	1,74	0,89-3,37	0,103

3.4.4. Discussion

Dans cette étude observationnelle réalisée sur la France entière, 467 patients avec schizophrénie mais naïfs de tout traitement neuroleptique ont été inclus et suivis pendant 6 mois. Les objectifs étaient d'identifier les différentes trajectoires d'évolution clinique dans les six premiers mois suivant la première introduction d'un traitement neuroleptique et de déterminer les facteurs associés aux différentes modalités évolutives.

3.4.4.1. Principaux résultats

Hétérogénéité de la réponse clinique

Nous avons identifié 5 groupes de trajectoires d'évolution clinique homogènes : « réponse différée », « réponse rapide », patients « restant modérément malades », patients « restant très malades » et « amélioration clinique non durable ». Ce résultat confirme que l'évolution clinique des patients avec schizophrénie non-aiguë, en situation réelle de prescription, est hétérogène. Des études précédentes avaient déjà identifié un groupe avec « réponse rapide » [135, 137] et quasiment dans les mêmes proportions que dans notre présente étude. De même, nous avons identifié un groupe avec « amélioration clinique non durable », ce qui était le cas chez Case et al [135] ou Schennach et al [137]. Par rapport aux patients des autres groupes, ces patients semblaient plus intégrés socialement, plus autonomes et avaient un degré moindre de sévérité globale des symptômes à l'inclusion. Il est donc surprenant de constater que la mise en place du traitement n'a pas amélioré leurs symptômes. Ceci pourrait être dû à un effet de seuil, lié à la cotation par l'échelle CGI-S, mais notre étude ne permet pas de répondre à cette question.

Détection précoce de la réponse clinique

Bien que le suivi des patients n'ait duré que six mois, nos résultats montrent que les trajectoires d'évolution clinique divergent rapidement après l'introduction du traitement. En effet, à un mois, les scores CGI-S et les pourcentages d'amélioration étaient déjà bien différents entre les groupes. De plus, le pourcentage d'amélioration clinique à un mois était un facteur prédictif important du devenir à six mois, indépendamment du niveau initial de sévérité des symptômes. Agid et al [142] ont montré que chez certains patients, l'action des neuroleptiques commençait dès la première semaine de traitement. De plus, certaines études ont déjà mis en évidence que la réponse précoce est prédictive du devenir ultérieur (rémission, réponse clinique), défini de façon dichotomique [129, 143, 144]. Notre étude confirme ce résultat, mais en mesurant l'évènement – le devenir clinique – par une variable continue : le degré d'amélioration à six mois. Le fait d'être capable de détecter rapidement de quelle façon un patient souffrant de schizophrénie est susceptible d'évoluer comporte des implications pratiques importantes. Par exemple, un changement de neuroleptique pourrait être envisagé dès le premier mois en cas de non-modification de la sévérité des symptômes. De façon surprenante, cela n'a pas semblé être le cas dans notre étude. En effet, la fréquence de changement du traitement neuroleptique à un mois était deux fois plus importante dans le groupe « restant très malade » que dans le groupe « restant modérément malade », alors que dans les deux cas, les patients répondaient imparfaitement au traitement mis en place. Ceci suggère que ce qui a guidé le psychiatre dans sa décision de changer ou non le traitement au bout d'un mois était davantage le niveau initial des symptômes que le fait d'être amélioré ou pas.

Facteurs prédictifs de réponse clinique

Dans notre étude, la moitié des patients avaient une réponse clinique, à l'issue des six mois de traitement. Cette proportion est comparable aux résultats d'une autre cohorte européenne, « *Schizophrenia Outpatient Health Outcomes* – SOHO », qui incluait des patients naïfs et non-naïfs [84].

Un autre résultat important était qu'un plus grand niveau de symptômes négatifs à l'inclusion était prédictif d'une non-réponse à six mois, et ce, indépendamment de la sévérité globale des symptômes (CGI-S) – les deux variables étant d'ailleurs peu corrélées entre elles. L'association entre symptômes négatifs et devenir avait déjà été retrouvée [123, 126-128, 145], mais nous avons également montré que ce facteur était également associé, bien que de façon non significative, à la rapidité de la réponse. Il est possible qu'un manque de puissance statistique n'ait pas permis de retrouver ce résultat dans l'analyse multivariée. Le niveau initial de symptomatologie négative est donc un facteur très important, car il permet de prédire si un patient est susceptible de répondre favorablement au traitement, et dans une certaine mesure avec quelle rapidité. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les patients souffrant de symptômes négatifs sévères ont davantage de mal à s'inscrire dans le parcours de soins, médicamenteux ou psychothérapeutique. Une autre explication pourrait résider dans une approche pharmacogénétique et notamment dans une hypothèse selon laquelle il existe des déterminants génétiques communs au fait de répondre au traitement d'une part, et au fait d'avoir un fort niveau de symptômes négatifs d'autre part [146]. En pratique clinique, ce résultat pourrait permettre au psychiatre d'anticiper les chances de réponse de son patient et de fournir une information adéquate au patient et à sa famille, ainsi qu'une adaptation plus précoce du cadre thérapeutique [147].

Bien que nous n'ayons pas pu prendre en compte l'ajustement pré-morbide des patients (niveau global de fonctionnement social et scolaire ou professionnel), nous avons pris en compte des variables proches tel que le statut occupationnel ou le degré d'autonomie. Dans notre étude, les patients du groupe « réponse rapide », comparativement aux patients du groupe « réponse différée », étaient plus fréquemment mariés, employés, et avaient un meilleur niveau d'autonomie sociale. Au total, cela suggère que ces patients avaient un meilleur ajustement prémorbide. Ce résultat corrobore celui de Levine et Rabinowitz [134],

qui trouvaient qu'un meilleur ajustement prémorbide était prédictif de l'appartenance au groupe « meilleure réponse clinique » à six mois. De même, cela complète les résultats d'études antérieures ayant mis en évidence qu'un faible niveau d'ajustement prémorbide était prédictif de rechute [124] ou d'un mauvais pronostic à long terme [127].

Au total, il était également intéressant de noter qu'en termes de réponse clinique (fréquence globale, hétérogénéité, facteurs prédictifs), cette population de patients naïfs n'était pas différente d'une population déjà traitée par des neuroleptiques, contrairement à ce qui a pu être suggéré précédemment [148]. En réalité, il se pourrait que les types de réponse clinique restent les mêmes chez un patient donné, tout au long de l'évolution de sa maladie.

3.4.4.2. Forces et limites de l'étude

Notre échantillon était similaire à celui d'études antérieures sur des patients avec premier épisode psychotique, en termes de sex-ratio, taux d'emploi [97, 149] et statut marital [126]. En revanche, l'âge moyen de nos patients était supérieur à celui rapporté dans de précédentes études, indiquant des moyennes d'âge de 25 ou 27 ans [122, 126, 127]. Cette différence est cohérente car les sujets souffrant de schizophrénie reçoivent un premier traitement neuroleptique en général plusieurs années après premier épisode psychotique, sauf en cas de décompensation psychotique aiguë nécessitant une hospitalisation, ce qui était un critère de non-inclusion ici. Quoi qu'il en soit, notre objectif était de suivre des patients, dès l'instauration du premier traitement. Enfin, le taux global de réponse clinique était comparable à celui rapporté dans la littérature sur les patients avec premier épisode psychotique [122]. Au total, nous pouvons considérer que notre échantillon était représentatif des patients avec schizophrénie, traités pour la première fois.

Plusieurs limites à notre étude peuvent être discutées. Premièrement, l'évolution des patients était cotée par le psychiatre traitant, qui pourrait avoir surestimé la réponse clinique de son patient. Néanmoins, en situation réelle de prescription – qui était le cadre dans lequel nous

souhaitions nous placer – c'est bien le psychiatre traitant qui d'une part évalue son patient et d'autre part prend les décisions thérapeutiques en conséquence. De plus, comme nous l'avons mentionné plus haut, le taux de réponse clinique de notre échantillon était réaliste. Deuxièmement, nous n'avions pas d'information concernant la DUP. Ceci a pu entraîner une confusion résiduelle dans l'association entre symptômes négatifs à l'inclusion et devenir à six mois. En effet, une plus longue DUP serait associée à la fois à un moins bon pronostic [128, 150, 151] et à un niveau plus grand de symptomatologie négative [151]. Troisièmement, nous n'avions pas d'évaluation sur une éventuelle comorbidité de type abus ou dépendance (cannabis, alcool, etc.). Là encore, ceci pourrait avoir entrainé une confusion résiduelle car l'abus d'alcool pourrait être associé d'une part à une moins bonne réponse aux neuroleptiques [138] et d'autre part au niveau de symptomatologie négative. Il en va de même pour l'abus de cannabis, quoique les résultats sur le sujet soient plus contradictoires [152, 153]. Quoi qu'il en soit, le fait de ne pas avoir ces informations (DUP, comorbidité) n'a pas changé nos résultats concernant les trajectoires, basées uniquement sur les scores CGI-S.

3.4.5. Conclusions

Nous avons mis en évidence l'hétérogénéité de la réponse clinique des patients souffrant de schizophrénie, dans les six mois suivant la première introduction d'un traitement neuroleptique. Nous avons également mis en évidence que plus la réponse à un mois était importante, meilleure était la réponse à six mois, indépendamment de la sévérité initiale des symptômes. Un autre facteur prédictif d'une bonne amélioration clinique était un plus faible niveau de sévérité des symptômes négatifs. Enfin, chez les patients répondant au traitement, le seul facteur prédictif d'une réponse rapide était l'emploi. Les stratégies thérapeutiques devraient prendre en compte ces paramètres, afin d'optimiser les chances du patient traité pour la première fois de guérir du premier épisode de schizophrénie.

Ce qu'il faut retenir

- Dans cette étude pharmaco-épidémiologique, l'objectif était d'étudier l'hétérogénéité de l'évolution clinique chez les sujets souffrant de schizophrénie, dans les six premiers mois suivant la première introduction d'un traitement neuroleptique ;
- Nous avons identifié 5 groupes différents de trajectoire d'évolution clinique ;
- Le degré d'amélioration clinique à 1 mois était prédictif du degré d'amélioration clinique à 6 mois ;
- Une plus grande sévérité globale des symptômes ou une plus grande sévérité des symptômes négatifs étaient associées à un risque accru de non-réponse thérapeutique ;
- Le fait d'avoir un emploi était associé à une plus grande probabilité de réponse rapide ;
- Au total, ces facteurs devraient être pris en compte initialement, afin d'anticiper le risque de non-amélioration d'un patient après la première introduction d'un traitement neuroleptique, quel qu'il soit.

4 Conclusions générales

Nous avons étudié l'impact des neuroleptiques (AA et NC) en situation réelle de prescription, chez les sujets âgés et les sujets souffrant de schizophrénie. Plus précisément, deux aspects de l'impact des neuroleptiques (AA et NC) ont été explorés :

- La tolérance vis-à-vis du médicament : ici, le risque de décès chez les personnes âgées, en situation climatique extrême.
- L'efficacité réelle du médicament, mesurée par le biais de la satisfaction vis-à-vis du médicament et de l'évolution clinique après la première introduction d'un traitement AA ou NC.

4.1. Risque de décès, lié aux neuroleptiques chez les sujets âgés

4.1.1. Rappel des principaux résultats (étude 1)

Chez les sujets âgés, nous avons mis en évidence que la consommation de neuroleptiques était associée à un risque accru de décès en période de canicule et dans une moindre mesure, en période estivale normale. Cette augmentation de risque concernait à la fois les AA (notamment olanzapine et risperidone) que les NC et était indépendante de la consommation d'autres psychotropes, d'une démence ou d'une pathologie cardiaque.

De nombreuses études ont mis en évidence un risque accru de décès lié à la consommation de neuroleptiques chez les sujets âgés institutionnalisés [24, 154] ou souffrant de démence [68, 155]). Notre étude vient donc compléter ce faisceau d'éléments concordants

concernant les dangers liés à la consommation de neuroleptiques (AA ou NC) par les personnes âgées.

4.1.2. Implications en pratique clinique

Contrairement à la schizophrénie où les neuroleptiques sont la principale option pharmacologique, la prescription au long cours de neuroleptiques est rarement indispensable chez les personnes âgées. Dans ce contexte, les données de sécurité d'utilisation sont fondamentales car il ne s'agit plus de déterminer dans quel cadre et avec quelles attentes l'on peut prescrire des neuroleptiques, mais davantage si ces médicaments peuvent continuer à être prescrits dans cette population et si oui, dans quelles indications précises et avec quelles modalités de surveillance.

Les recommandations actuelles vont dans le sens de la plus grande prudence pour ce qui concerne la prescription de neuroleptiques (AA et NC) chez les personnes âgées. Les agences de régulation ou d'évaluation des produits de santé publient, depuis plus de dix ans, des alertes concernant la prescription d'AA ou de NC chez les sujets âgés souffrant de démence, notamment aux Etats-Unis (*Food and Drug Administration* en 2003 et 2005), au Royaume Uni (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* en 2004) et en Nouvelle Zélande [156]. En France, la Haute Autorité de Santé a publié en 2009 des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge des troubles du comportement perturbateurs [157] et recommande « d'éviter les prescriptions inappropriées, systématiques ou prolongées de psychotropes, en particulier de sédatifs et de neuroleptiques ». Notre étude suggère que ces recommandations de bonne pratique pourraient être étendues aux personnes âgées non démentes, dans le contexte particulier d'une vague de chaleur.

4.2. Efficacité réelle des neuroleptiques dans la cohorte ESPASS

4.2.1. Rappel des principaux résultats

4.2.1.1. Mesure de la satisfaction (étude 2)

La satisfaction vis-à-vis des soins a été mesurée chez des patients traités pour trouble schizophrénique lorsque le psychiatre préconisait le changement du traitement neuroleptique. Les patients schizophrènes qui ont répondu au questionnaire de satisfaction étaient plutôt satisfaits de leurs soins. Ils étaient d'autant plus satisfaits qu'ils étaient traités par AA, qu'ils bénéficiaient d'une prise en charge psychosociale et qu'ils étaient moins sévèrement malades.

S'il y avait bien une association entre une moindre sévérité des symptômes et une meilleure satisfaction, cette association était faible. De plus, il est curieux de constater que les patients interrogés étaient satisfaits des soins, alors que le motif du changement de traitement était dans la moitié des cas un manque d'efficacité de celui-ci. Dans la schizophrénie, la satisfaction du patient et l'efficacité du traitement sur les symptômes (d'après le psychiatre) ne vont pas forcément dans le même sens, alors que ces deux mesures sont des indicateurs d' « efficacité » telle que définie plus haut (« degré dans lequel une intervention fait plus de bien que de mal, […] » [33]).

La distance qui pourrait exister entre la perspective du médecin (efficacité clinique) et celle du patient (par exemple, satisfaction ou qualité de vie) pourrait remettre en cause la façon dont les interventions de santé sont évaluées. En population non psychiatrique, il est de plus en plus reconnu que la finalité d'une intervention de santé doit intégrer la perspective des patients et non se résumer à une évolution clinique satisfaisante [158]. Qu'en est-il de la psychiatrie et notamment de la schizophrénie ? Wilson-d'Almeida et al.

[159] ont mis en évidence une absence de corrélation entre amélioration des symptômes de schizophrénie et évolution de la qualité de vie chez des patients souffrant de schizophrénie, suivis pendant douze mois. Les auteurs avaient proposé l'hypothèse que l'amélioration des symptômes entraînant une augmentation de leurs attentes, pourrait être associée à une diminution de la qualité de vie. Les résultats montraient que malgré l'amélioration clinique, la qualité de vie restait stable. Dès lors, on peut se demander comment adapter les soins si la satisfaction ou la qualité de vie ne sont pas corrélés aux mesures cliniques plus habituelles. D'autre part, si deux mesures de l'efficacité d'un traitement ne vont pas dans le même sens, on peut se demander laquelle des deux devrait prévaloir. Afin de tenter de répondre à ces questions, des études qualitatives basées sur le discours des patients eux-mêmes pourraient être réalisées. De telles études permettraient d'affiner nos connaissances sur les attentes qu'ont les patients schizophrènes des soins et leur perception de ce qu'est l' « efficacité » des médicaments.

4.2.1.2. Mesure de la réponse clinique (étude 3)

Chez les patients schizophrènes pour qui un traitement de fond était introduit pour la première fois, le suivi sur six mois nous a permis de mettre en évidence que, malgré la relative homogénéité des neuroleptiques prescrits (97% d'AA, dont la moitié d'aripiprazole), l'évolution clinique des patients était hétérogène : cinq groupes de trajectoires ont été identifiés. D'autre part, malgré l'introduction du traitement, près du tiers des patients n'avait aucune amélioration clinique au cours des six premiers mois de traitement – voire avaient une aggravation de la sévérité de leurs symptômes. Enfin, un plus fort niveau initial de symptomatologie négative prédisait une moins bonne amélioration clinique.

L'efficacité clinique des neuroleptiques parait donc modeste, si l'on considère que ces médicaments sont à ce jour le traitement pharmacologique de première intention. De plus,

les patients qui ont été inclus ne présentaient pas une forme sévère de schizophrénie (décompensations psychotiques aiguës sévères non-incluses). Enfin, ils ne présentaient pas – d'après leur psychiatre – de problème majeur d'observance du traitement qui aurait pu « expliquer » un manque d'efficacité. La relativement faible efficacité des neuroleptiques (y compris AA) est une donnée connue aussi bien chez des patients « naïfs » [160] que chez des patients chroniques [161]. Dans ce contexte, une stratégie possible – outre l'adaptation du dosage – est le changement de molécule, mais avec une efficacité discutée [162, 163]. Essok et al [162] ont étudié le délai avant arrêt du traitement chez des sujets inclus dans la cohorte CATIE, et ayant été randomisés pour rester dans le groupe thérapeutique d'origine (olanzapine ou risperidone) ou changer de molécule. Les auteurs ont mis en évidence que la proportion de patients arrêtant leur traitement, quelle qu'en soit la cause, était plus grande dans le deuxième groupe (changement de molécule). La stratégie de changement de traitement n'améliorerait pas non plus la qualité de vie ou les effets secondaires [163].

4.2.2. Implications en pratique clinique

Les patients traités pour schizophrénie et bénéficiant d'une prise en charge psychosociale étaient plus satisfaits que ceux n'en bénéficiant pas. De plus, chez les patients « naïfs », la mise en place de ce traitement améliorait peu le niveau de sévérité du trouble à moyen terme. Ces résultats nous amènent donc à reconsidérer la place prépondérante du traitement neuroleptique dans la prise en charge des patients schizophrènes, au profit d'aspects non médicamenteux.

Une recommandation en pratique clinique pourrait être de rapidement envisager la mise en place d'une prise en charge non-médicamenteuse dès le premier épisode de schizophrénie et parallèlement au traitement médicamenteux. Certains auteurs suggèrent

que cette prise en charge soit de type psychosociale ou ciblée sur les symptômes négatifs [147] et qu'elle soit préférentiellement organisée par des équipes de soins spécialisées [164].

4.2.3. Questions en suspens

4.2.3.1. Evolution conjointe de la satisfaction et des symptômes

Afin de mieux comprendre les interrelations entre les soins (type de neuroleptique, prise en charge psychosociale), la satisfaction et l'évolution clinique, une étude de l'évolution sur six mois, de la satisfaction et des symptômes serait nécessaire. Malheureusement dans la cohorte ESPASS, le taux de non-réponse au questionnaire de satisfaction était croissant au fil du temps : il y avait un tiers de questionnaires remplis en moins à six mois par rapport à la visite d'inclusion, soit plus de la moitié de non-réponse. Nous avons estimé que ce taux était trop important pour la réalisation d'une étude valide.

4.2.2.2. Evolution clinique et type de neuroleptique

De même, il aurait été intéressant d'étudier le lien entre la molécule neuroleptique mise en place à la visite d'inclusion et l'évolution clinique des patients. Une telle étude n'a pas été possible. En effet, en fin de visite d'inclusion, 53% des patients « naïfs » (n=250) et 68% (n=3752) des patients déjà traités, se voyaient prescrire l'aripiprazole, ce qui est une « incidence » de prescription inhabituelle. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce fait. D'une part, la réalisation de la cohorte ESPASS a été financée par une firme pharmaceutique, dans le contexte du lancement de l'aripiprazole. La constitution d'une telle cohorte sur la France entière et impliquant plus de 900 psychiatres, nécessite la mise en place de réunions et de séances de formations qui sont autant d'occasions pour les investigateurs, de présenter le médicament nouvellement mis sur le marché. D'autre part,

certains médecins pourraient avoir un comportement de prescription différent vis-à-vis d'un nouveau médicament, en l'occurrence une tendance à le prescrire plus fréquemment pour « se faire une idée ».

Quelle que soit cette explication, l'étude en « situation réelle de prescription » d'un nouveau médicament est limitée par des facteurs inhérents à son lancement : nous pouvons nommer ce biais, un « biais de lancement ». De façon très étonnante, nous n'avons trouvé que très peu d'études sur les tendances de prescription dans les suites directes de la mise sur le marché. Ventimiglia et al [165] ont étudié les tendances de prescription de l'asenapine et l'iloperidone, deux AA mis sur le marché aux Etats-Unis en 2009 et 2010 respectivement. Les auteurs ont pu mettre en évidence que la proportion des psychiatres à l'origine des prescriptions d'AA (comparé au total des médecins prescripteurs) était supérieure pour les deux nouveaux AA que pour ceux commercialisés depuis plus longtemps, indiquant un comportement différent des médecins spécialistes vis-à-vis des nouveaux traitements mis à leur disposition. De plus, le taux de prescription de ces nouveaux AA était plus important pour les patients ayant nouvellement des AA que pour les patients déjà traités par AA.

4.3. Perspectives

L'évaluation de l'efficacité réelle des neuroleptiques – et des médicaments en général – est complexe. Elle pose la question du choix de la source des données et de la mesure, ainsi que des concepts sous-tendus par ce que l'on nomme « efficacité ». De plus, l'interprétation de telles études pose la question de l'interaction entre efficacité symptomatique, perspective du patient et sécurité. Dans cette optique de nombreux spécialistes de l'évaluation des produits de Santé et représentants des organismes payeurs

recommandent une adaptation des processus de développement des médicaments qui incluraient de façon plus précoce des mesures pragmatiques et proches de la vie « réelle » [166].

L'entreprenariat européen public-privé appelé Initiative pour les Médicaments Innovants (IMI) [167] a lancé un projet dont l'objectif est de développer des outils, notamment méthodologiques, pour « incorporer les données d'efficacité réelle relative dans le développement des nouveaux médicaments ». Ce projet implique industriels, représentants des agences de régulation, d'évaluation des produits de santé et unités de recherche publiques et privées européens.

Dans les suites de notre travail de recherche, nous aurons l'opportunité d'être impliqués dans ce projet pour une année « postdoctorale ». Cette année nous permettra de compléter nos connaissances en pharmaco-épidémiologie, notamment en intégrant la diversité des points de vue possibles autour des produits médicamenteux.

Références

1. Shen, W.W., *A history of antipsychotic drug development.* Compr Psychiatry, 1999. **40**(6): p. 407-14.
2. Delay, J. and P. Deniker, *Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes*. Masson ed. 1961, Paris.
3. Stahl, S.M., *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press. 2000.
4. Maher, A.R., et al., *Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis.* JAMA, 2011. **306**(12): p. 1359-69.
5. Caihol, L., et al., *Borderline personality disorder and mental healthcare service use among adolescents.* [submitted].
6. Fazeli, P.K., et al., *Psychotropic medication use in anorexia nervosa between 1997 and 2009.* Int J Eat Disord, 2012. **45**(8): p. 970-6.
7. Alonso, J., et al., *Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project.* Acta Psychiatr Scand Suppl, 2004(420): p. 55-64.
8. Gasquet, I., et al., *[Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study].* Encephale, 2005. **31**(2): p. 195-206.
9. Chien, I.C., et al., *Trends in the use of psychotropic drugs in Taiwan: a population-based national health insurance study, 1997-2004.* Psychiatr Serv, 2007. **58**(4): p. 554-7.
10. Mirandola, M., et al., *Prevalence, incidence and persistence of antipsychotic drug prescribing in the Italian general population: retrospective database analysis, 1999-2002.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2006. **15**(6): p. 412-20.
11. Grolleau, A., et al., *[Psychotropic drug use and correspondence with psychiatric diagnoses in the mental health in the general population survey].* Encephale, 2008. **34**(4): p. 352-9.
12. Olfson, M., et al., *National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Antipsychotics.* Arch Gen Psychiatry, 2012: p. 1-10.
13. Prah, P., et al., *National changes in oral antipsychotic treatment for people with schizophrenia in primary care between 1998 and 2007 in the United Kingdom.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012. **21**(2): p. 161-9.
14. Blin, P., et al., *[Neuroleptic drug utilization among schizophrenic outpatients].* Rev Epidemiol Sante Publique, 2005. **53**(6): p. 601-13.

15. Lachaux, B., et al., *[Pharmaco-epidemiology of antipsychotic prescription practices for schizophrenic patients (1995 and 1998 cross sectional surveys)].* Encephale, 2004. **30**(1): p. 46-51.
16. Linden, M., T. Bar, and H. Helmchen, *Prevalence and appropriateness of psychotropic drug use in old age: results from the Berlin Aging Study (BASE).* Int Psychogeriatr, 2004. **16**(4): p. 461-80.
17. Kamble, P., et al., *Antipsychotic drug use among elderly nursing home residents in the United States.* Am J Geriatr Pharmacother, 2008. **6**(4): p. 187-97.
18. Nasrallah, H.A., *Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability.* CNS Spectr, 2006. **11**(7 Suppl 7): p. 32-9.
19. Koro, C.E., et al., *Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study.* BMJ, 2002. **325**(7358): p. 243.
20. Limosin, F., et al., *Body mass index and prevalence of obesity in a French cohort of patients with schizophrenia.* Acta Psychiatr Scand, 2008. **118**(1): p. 19-25.
21. Koro, C.E., et al., *An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients.* Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(11): p. 1021-6.
22. Liperoti, R., et al., *Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents.* Arch Intern Med, 2005. **165**(22): p. 2677-82.
23. Parker, C., C. Coupland, and J. Hippisley-Cox, *Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study.* BMJ, 2010. **341**: p. c4245.
24. Liperoti, R., et al., *Cerebrovascular events among elderly nursing home patients treated with conventional or atypical antipsychotics.* J Clin Psychiatry, 2005. **66**(9): p. 1090-6.
25. Ray, W.A., et al., *Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death.* N Engl J Med, 2009. **360**(3): p. 225-35.
26. Glassman, A.H. and J.T. Bigger, Jr., *Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death.* Am J Psychiatry, 2001. **158**(11): p. 1774-82.
27. Goff, D.C., et al., *Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists.* J Clin Psychiatry, 2005. **66**(2): p. 183-94; quiz 147, 273-4.
28. Connolly, M. and C. Kelly, *Lifestyle and physical health in schizophrenia.* Advances in Psychiatric Treatment, 2005(11): p. 125-132.
29. Auquier, P., et al., *Mortality in schizophrenia.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2007. **16**(12): p. 1308-12.
30. Verdoux, H., et al., *[Pharmacoepidemiology of psychotropic medication: utilisation and impact in real-life conditions].* Therapie, 2006. **61**(1): p. 17-22.

31. Verdoux, H. and B. Begaud, *Pharmaco-epidemiology: what do (and don't) we know about utilisation and impact of psychotropic medications in real-life conditions?* Br J Psychiatry, 2004. **185**: p. 93-4.
32. Strom, B.L. and S.E. Kimmel, *Textbook of pharmacoepidemiology*. 2006, Chicester, UK: John Wiley and Sons.
33. Eichler, H.G., et al., *Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers.* Nat Rev Drug Discov, 2010. **9**(4): p. 277-91.
34. InstitutdeVeilleSanitaire. *Impact sanitaire de la vague de chaleur d'août 2003 en France - Bilan et perspectives*. 2003 [cited 2008 November 10]; Available from: http://www.invs.sante.fr/publications/2003/bilan_chaleur_1103/vf_invs_canicule.pdf.
35. Hémon, D. and E. Jougla. *Surmortalité liée à la canicule d'août 2003 - rapport d'étape. Estimation de la surmortalité et principales caractéristiques épidémiologiques*. 2003 [cited 2012 September 12]; Available from: http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/inserm/html/pdf/rapport_canicule_03.pdf.
36. Semenza, J.C., et al., *Heat-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago.* N Engl J Med, 1996. **335**(2): p. 84-90.
37. Jones, T.S., et al., *Morbidity and mortality associated with the July 1980 heat wave in St Louis and Kansas City, Mo.* JAMA, 1982. **247**(24): p. 3327-31.
38. Kilbourne, E.M., et al., *Risk factors for heatstroke. A case-control study.* JAMA, 1982. **247**(24): p. 3332-6.
39. Belmin, J., et al., *Level of dependency: a simple marker associated with mortality during the 2003 heatwave among French dependent elderly people living in the community or in institutions.* Age Ageing, 2007. **36**(3): p. 298-303.
40. Naughton, M.P., et al., *Heat-related mortality during a 1999 heat wave in Chicago.* Am J Prev Med, 2002. **22**(4): p. 221-7.
41. Vandentorren, S., et al., *August 2003 heat wave in France: risk factors for death of elderly people living at home.* Eur J Public Health, 2006. **16**(6): p. 583-91.
42. Kaiser, R., et al., *Heat-related death and mental illness during the 1999 Cincinnati heat wave.* Am J Forensic Med Pathol, 2001. **22**(3): p. 303-7.
43. Fourrier, A., et al., *Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use.* Eur J Clin Pharmacol, 2001. **57**(5): p. 419-25.
44. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. *Point de conjoncture n°26-27 - La consommation de psychotropes des personnes âgées en fin de vie : le cas de la canicule d'août 2003*. 2004 [cited 2008 November 10]; Available from: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Point_conjoncture_26_27.pdf.

45. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. *Poly-médication des personnes âgées : un enjeu de santé publique*. 2003 [cited 2012 September 23]; Available from: http://framework.agevillage.com/documents/old_images/AgeNet/upload/polymedication_cnam.pdf.
46. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. *Point de conjoncture n°23 - La consommation médicale des personnes âgées décédées au mois d'août 2003*. 2004 [cited 2008 November 10]; Available from: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Point_conjoncture_23.pdf.
47. Basu, R. and J.M. Samet, *Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence.* Epidemiol Rev, 2002. **24**(2): p. 190-202.
48. Besancenot, J.P., *Vagues de chaleur et mortalité dans les grandes agglomérations urbaines.* Environnement, Risques et Santé, 2002. **1**(4): p. 229-240.
49. Canoui-Poitrine, F., E. Cadot, and A. Spira, *Excess deaths during the August 2003 heat wave in Paris, France.* Rev Epidemiol Sante Publique, 2006. **54**(2): p. 127-35.
50. World Health Organisation Regional Office for Europe. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. About the ATC/DDD system*. 2007 [cited 2012 September 12]; Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
51. Institut de Veille Sanitaire. *Étude des facteurs individuels et des comportements ayant pu influencer la santé des personnes âgées pendant la vague de chaleur de 2003*. 2006 [cited 2012 September 12]; Available from: http://www.invs.sante.fr/publications/2006/personnes_agees_canicule_2003/rapport_canicule.pdf.
52. Brandt-Christensen, M., et al., *Treatment with antidepressants and lithium is associated with increased risk of treatment with antiparkinson drugs: a pharmacoepidemiological study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(6): p. 781-3.
53. Nuti, A., et al., *Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients.* Eur J Neurol, 2004. **11**(5): p. 315-20.
54. Sink, K.M., K.F. Holden, and K. Yaffe, *Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence.* JAMA, 2005. **293**(5): p. 596-608.
55. Paul, S.L., et al., *Prevalence of depression and use of antidepressant medication at 5-years poststroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study.* Stroke, 2006. **37**(11): p. 2854-5.
56. Haute Autorité de Santé. *Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur*. 2009 [cited 2012 September 12]; Available from: http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/349fc63aeabdf262a6c0d2f40713fc4b.pdf.

57. Institut de Veille Sanitaire. *Etude des facteurs de risque de décès des personnes âgées résidant à domicile, durant la vague de chaleur d'août 2003*. 2004 [cited 2012 September 12]; Available from: http://www.invs.sante.fr/publications/2004/chaleur2003_170904/rapport_canicule.pdf.
58. Salles-Montaudon, N., et al., *[Evolution of drug treatments in the aged living at home]*. Rev Med Interne, 2000. **21**(8): p. 664-71.
59. Taylor, C.B., et al., *Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction.* Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(7): p. 792-8.
60. Vieweg, W.V., et al., *Treatment of depression in patients with coronary heart disease.* Am J Med, 2006. **119**(7): p. 567-73.
61. StataCorp, *Stata Statistical Software: Release 9.0.* 2005.
62. Hosmer, D.W., et al., *A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model.* Stat Med, 1997. **16**(9): p. 965-80.
63. Pariente, A., et al., *Prevalence of cholinesterase inhibitors in subjects with dementia in Europe.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2008. **17**(7): p. 655-60.
64. Empereur, F., et al., *Factors associated with the consumption of psychotropic drugs in a cohort of men and women aged 50 and over.* J Clin Pharm Ther, 2003. **28**(1): p. 61-8.
65. Institut de Veille Sanitaire. *Etude des facteurs de risque de décès des personnes âgées résidant en établissement durant la vague de chaleur d'août 2003*. 2005 [cited 2012 September 12]; Available from: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5389.
66. Davido, A., et al., *Risk factors for heat related death during the August 2003 heat wave in Paris, France, in patients evaluated at the emergency department of the Hopital Europeen Georges Pompidou.* Emerg Med J, 2006. **23**(7): p. 515-8.
67. Galula, G., et al., *Consommation de psychotropes chez les personnes âgées décédées lors de la canicule d'août 2003.* Rev Prat Med Gen, 2006. **20**(736/737): p. 729-733.
68. Schneider, L.S., K.S. Dagerman, and P. Insel, *Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.* JAMA, 2005. **294**(15): p. 1934-43.
69. Gill, S.S., et al., *Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia.* Ann Intern Med, 2007. **146**(11): p. 775-86.
70. Montout, C., et al., *Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients.* Schizophr Res, 2002. **57**(2-3): p. 147-56.
71. Hill, A.B., *The Environment and Disease: Association or Causation?* Proc R Soc Med, 1965. **58**: p. 295-300.
72. Martin, C., B. Riou, and B. Vallet, *Physiologie humaine appliquée*. 2006: Arnette.
73. Tacke, U. and E. Venalainen, *Heat stress and neuroleptic drugs.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987. **50**(7): p. 937-8.

74. Megarbane, B. and A. Delahaye. *Syndrome sérotoninergique et intoxication par les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [...]*. 2003 [cited 2012 May 10]; Available from: https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-ISRS.pdf.

75. Deecher, D.C., et al., *Alleviation of thermoregulatory dysfunction with the new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor desvenlafaxine succinate in ovariectomized rodent models.* Endocrinology, 2007. **148**(3): p. 1376-83.

76. Bark, N., *Deaths of psychiatric patients during heat waves.* Psychiatr Serv, 1998. **49**(8): p. 1088-90.

77. Shiloh, R., et al., *Abnormal thermoregulation in drug-free male schizophrenia patients.* Eur Neuropsychopharmacol, 2001. **11**(4): p. 285-8.

78. Verdoux, H. and B. Bégaud, *Etude sur le bon usage des psychotropes. Rapport pour le compte de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé.* 2006.

79. McGrath, J., et al., *Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality.* Epidemiol Rev, 2008. **30**: p. 67-76.

80. American Psychiatric Association., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fourth edition*. 1994, Washington DC: American Psychiatric Association.

81. Haute Autorité de Santé. *Guide - Affection de Longue Durée - Schizophrénies*. 2007 [cited 2012 December 10th].

82. National Institute for Health and Clinical Excellence. *The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia [...] - updated edition*. [cited 2012 December 10th]; Available from: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG82FullGuideline.pdf

83. American Psychiatric Association., *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed.* 2004.

84. Haro, J.M., et al., *Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study.* Acta Psychiatrica Scandinavica, 2005. **111**(3): p. 220-231.

85. Stroup, T.S., et al., *The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development.* Schizophr Bull, 2003. **29**(1): p. 15-31.

86. Leguay, D., et al., *[Evolution of the social autonomy scale (EAS) in schizophrenic patients depending on their management].* Encephale, 2010. **36**(5): p. 397-407.

87. Guy, W., *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* 1976, Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare.

88. Tandon, R., et al., *Validation of the Investigator's Assessment Questionnaire, a new clinical tool for relative assessment of response to antipsychotics in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.* Psychiatry Res, 2005. **136**(2-3): p. 211-21.

89. Leguay, D., et al., *[Social Autonomy Scale. First validation data]*. Encephale, 1998. **24**(2): p. 108-19.

90. Nordon, C., et al., *Patient satisfaction with psychotropic drugs: validation of the PAtient SAtisfaction with Psychotropic (PASAP) scale in patients with bipolar disorder.* [submitted].

91. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: use in medical product development to support labeling claims*. 2009 [Last accessed in 02/2012]; Available from: http://www.ispor.org/workpaper/FDA%20PRO%20Guidance.pdf.

92. Lebow, J., *Pragmatic decisions in the evaluation of consumer satisfaction with mental health treatment.* Eval Program Plann, 1982. **5**(4): p. 349-56.

93. Thornicroft, G., et al., *The personal impact of schizophrenia in Europe.* Schizophr Res, 2004. **69**(2-3): p. 125-32.

94. Chue, P., *The relationship between patient satisfaction and treatment outcomes in schizophrenia.* J Psychopharmacol, 2006. **20**(6 Suppl): p. 38-56.

95. Ruggeri, M., et al., *Satisfaction with mental health services among people with schizophrenia in five European sites: results from the EPSILON Study.* Schizophr Bull, 2003. **29**(2): p. 229-45.

96. Gray, R., et al., *A survey of patient satisfaction with and subjective experiences of treatment with antipsychotic medication.* J Adv Nurs, 2005. **52**(1): p. 31-7.

97. Gasquet, I., et al., *Patient satisfaction with psychotropic drugs: sensitivity to change and relationship to clinical status, quality-of-life, compliance and effectiveness of treatment. Results from a nation-wide 6-month prospective study.* Eur Psychiatry, 2006. **21**(8): p. 531-8.

98. Gharabawi, G.M., et al., *Reduction in psychotic symptoms as a predictor of patient satisfaction with antipsychotic medication in schizophrenia: data from a randomized double-blind trial.* BMC Psychiatry, 2006. **6**: p. 45.

99. Gerber, G.J. and P.N. Prince, *Measuring client satisfaction with assertive community treatment.* Psychiatr Serv, 1999. **50**(4): p. 546-50.

100. Barak, Y., et al., *Survey of patient satisfaction in adult psychiatric outpatient clinics.* Eur Psychiatry, 2001. **16**(2): p. 131-3.

101. Miklowitz, D.J., et al., *Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial.* Am J Psychiatry, 2007. **164**(9): p. 1340-7.

102. Fujikawa, M., et al., *Evaluation of subjective treatment satisfaction with antipsychotics in schizophrenia patients.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008. **32**(3): p. 755-60.

103. Rabinowitz, J., E.J. Bromet, and M. Davidson, *Short report: comparison of patient satisfaction and burden of adverse effects with novel and conventional neuroleptics: a naturalistic study.* Schizophr Bull, 2001. **27**(4): p. 597-600.

104. Watanabe, A., I. Shibata, and T. Kato, *Differences of satisfaction with medication between patients with schizophrenia treated with typical antipsychotics and atypical antipsychotics.* Psychiatry Clin Neurosci, 2004. **58**(3): p. 268-73.

105. Moret, L., et al., *Evidence of a non-linear influence of patient age on satisfaction with hospital care.* Int J Qual Health Care, 2007. **19**(6): p. 382-9.

106. Salokangas, R.K., et al., *Subjective life satisfaction and living situations of persons in Finland with long-term schizophrenia.* Psychiatr Serv, 2006. **57**(3): p. 373-81.

107. Barbui, C., et al., *Determinants of first- and second-generation antipsychotic drug use in clinically unstable patients with schizophrenia treated in four European countries.* Int Clin Psychopharmacol, 2006. **21**(2): p. 73-9.

108. Fong, R.L., K.D. Bertakis, and P. Franks, *Association between obesity and patient satisfaction.* Obesity (Silver Spring), 2006. **14**(8): p. 1402-11.

109. Edlinger, M., et al., *Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia.* Schizophr Res, 2009. **113**(2-3): p. 246-51.

110. Leucht, S., et al., *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis.* Lancet, 2009. **373**(9657): p. 31-41.

111. SAS Institute Inc., *SAS® 9.3*. 2011: Cary, NC, USA.

112. Mazor, K.M., et al., *A demonstration of the impact of response bias on the results of patient satisfaction surveys.* Health Serv Res, 2002. **37**(5): p. 1403-17.

113. Scheffer, J., *Dealing with Missing Data.* Res. Lett. Inf. Math. Sci, 2002(3): p. 153-160.

114. Peyre, H., J. Coste, and A. Leplege, *Identifying type and determinants of missing items in quality of life questionnaires: Application to the SF-36 French version of the 2003 Decennial Health Survey.* Health Qual Life Outcomes, 2010. **8:16**: p. 1-6.

115. Diez-Roux, A.V., *Multilevel analysis in public health research.* Annu Rev Public Health, 2000. **21**: p. 171-92.

116. Moller, H.J., *Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms?* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005. **255**(3): p. 190-201.

117. Lester, H., J.Q. Tritter, and E. England, *Satisfaction with primary care: the perspectives of people with schizophrenia.* Fam Pract, 2003. **20**(5): p. 508-13.

118. Kuehn, B.M., *Cognitive therapy may aid patients with schizophrenia.* JAMA, 2011. **306**(16): p. 1749.

119. Wykes, T., et al., *A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes.* Am J Psychiatry, 2011. **168**(5): p. 472-85.

120. Duggins, R. and I. Shaw, *Examining the concept of patient satisfaction in patients with a diagnosis of schizophrenia: a qualitative study.* The Psychiatrist, 2006. **30**: p. 142-145.

121. Lissner, L., *Measuring food intake in studies of obesity.* Public Health Nutr, 2002. **5**(6A): p. 889-92.

122. Robinson, D.G., et al., *Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder.* American Journal of Psychiatry, 1999. **156**(4): p. 544-549.

123. Gasquet, I., et al., *Pharmacological treatment and other predictors of treatment outcomes in previously untreated patients with schizophrenia: results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study.* International Clinical Psychopharmacology, 2005. **20**(4): p. 199-205.

124. Ucok, A., et al., *One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse.* European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 2006. **256**(1): p. 37-43.

125. Huber, C.G., D. Naber, and M. Lambert, *Incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis: definition, prevalence and predictors.* Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2008. **9**(12): p. 2027-2038.

126. Whitty, P., et al., *Predictors of outcome in first-episode schizophrenia over the first 4 years of illness.* Psychological Medicine, 2008. **38**(8): p. 1141-1146.

127. White, C., et al., *Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis.* Psychological Medicine, 2009. **39**(9): p. 1447-1456.

128. Simonsen, E., et al., *Early identification of non-remission in first-episode psychosis in a two-year outcome study.* Acta Psychiatrica Scandinavica, 2010. **122**(5): p. 375-383.

129. Schennach-Wolff, R., et al., *An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia.* British Journal of Psychiatry, 2010. **196**(6): p. 460-466.

130. Nagin, D.S., *Group-Based Modeling of Development*. 2005, Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.

131. Cole, V.T., et al., *Using latent class growth analysis to form trajectories of premorbid adjustment in schizophrenia.* Journal of Abnormal Psychology, 2012. **121**: p. 388-395.

132. Pingault, J.B., et al., *Childhood trajectories of inattention and hyperactivity and prediction of educational attainment in early adulthood: a 16-year longitudinal population-based study.* American Journal of Psychiatry, 2011. **168**(11): p. 1164-1170.

133. Pingault, J.B., et al., *Childhood trajectories of inattention, hyperactivity and oppositional behaviors and prediction of substance abuse/dependence: a 15-year longitudinal population-based study.* Mol Psychiatry, 2012: p. [Epub ahead of print].

134. Levine, S.Z. and J. Rabinowitz, *Trajectories and antecedents of treatment response over time in early-episode psychosis.* Schizophrenia Bulletin, 2010. **36**(3): p. 624-632.

135. Case, M., et al., *The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia.* Psychological Medicine, 2011. **41**: p. 1291-1300.

136. Stauffer, V., et al., *Trajectories of response to treatment with atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia pooled from 6 double-blind, randomized clinical trials.* Schizophrenia Research, 2011. **130**(1-3): p. 11-19.

137. Schennach, R., et al., *Response trajectories in "real-world" naturalistically treated schizophrenia patients.* Schizophrenia Research, 2012. **139**(1-3): p. 218-224.

138. Green, A.I., et al., *First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol.* Schizophrenia Research, 2004. **66**(2-3): p. 125-135.

139. Kinon, B.J., et al., *Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia.* Schizophrenia Research, 2008. **102**(1-3): p. 230-240.

140. R Core Team., *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 2012, R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria.

141. Hosmer, D.W. and S. Lemeshow, *Applied Logistic Regression (second edition)*. 2000, Chicester, UK: John Wiley and Sons.

142. Agid, O., et al., *Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected.* Archives of General Psychiatry, 2003. **60**(12): p. 1228-35.

143. Correll, C.U., et al., *Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia.* American Journal of Psychiatry, 2003. **160**(11): p. 2063-2065.

144. Kinon, B.J., et al., *Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia.* Neuropsychopharmacology, 2010. **35**(2): p. 581-590.

145. Shrivastava, A., et al., *Predictors of long-term outcome of first-episode schizophrenia: A ten-year follow-up study.* Indian Journal of Psychiatry, 2010. **52**(4): p. 320-326.

146. Reynolds, G.P., *The pharmacogenetics of symptom response to antipsychotic drugs.* Psychiatry Investig, 2012. **9**(1): p. 1-7.

147. Lewis, S.W., N. Tarrier, and R.J. Drake, *Integrating non-drug treatments in early schizophrenia.* Br J Psychiatry Suppl, 2005. **48**: p. s65-71.

148. Silvestri, S., et al., *Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study.* Psychopharmacology (Berl), 2000. **152**(2): p. 174-180.

149. Singh, S.P., et al., *Three-year outcome of first-episode psychoses in an established community psychiatric service.* British Journal of Psychiatry, 2000. **176**: p. 210-216.

150. Marshall, M., et al., *Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients.* Archives of General Psychiatry, 2005. **62**: p. 975-983.

151. Perkins, D.O., et al., *Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis.* American Journal of Psychiatry, 2005. **162**(10): p. 1785-1804.

152. Hides, L., et al., *Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study.* British Journal of Psychiatry, 2006. **189**: p. 137-143.

153. Gonzalez-Pinto, A., et al., *Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use.* Schizophrenia Bulletin, 2011. **37**(3): p. 631-639.

154. Huybrechts, K.F., et al., *Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study.* BMJ, 2012. **344**: p. e977.

155. Gill, S.S., et al., *Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study.* BMJ, 2005. **330**(7489): p. 445.

156. Fraser, T. and M. Tilyard. *Antipsychotics in dementia: Best Practice Guide*. [cited 2012 December 15]; Available from: http://www.bpac.org.nz/a4d/resources/docs/bpac_A4D_best_practice_guide.pdf.

157. Haute Autorité de Santé. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs*. Recommandations de Bonne Pratique 2009 [cited 2012 December 15]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-argumentaire.pdf.

158. Sanderson, T., et al., *Patient perspective of measuring treatment efficacy: the rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(5): p. 647-56.

159. Wilson-d'Almeida, K., et al., *In patients with schizophrenia, symptoms improvement can be uncorrelated with quality of life improvement.* Eur Psychiatry, 2011. **[Epub ahead of print]**.

160. Kahn, R.S., et al., *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial.* Lancet, 2008. **371**(9618): p. 1085-97.

161. Lieberman, J.A., et al., *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.* N Engl J Med, 2005. **353**(12): p. 1209-23.

162. Essock, S.M., et al., *Effectiveness of switching antipsychotic medications.* Am J Psychiatry, 2006. **163**(12): p. 2090-5.

163. Rosenheck, R.A., et al., *Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE Trial.* Schizophr Res, 2009. **107**(1): p. 22-9.

164. Frangou, S. and P. Byrne, *How to manage the first episode of schizophrenia.* BMJ, 2000. **321**(7260): p. 522-3.

165. Ventimiglia, J., A.H. Kalali, and L. Citrome, *A review of new atypical antipsychotic launches in the United States.* Psychiatry (Edgmont). **7**(12): p. 13-5.

166. Eichler, H.G., et al., *Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response.* Nat Rev Drug Discov, 2011. **10**(7): p. 495-506.

167. Innovative Medicines Initiative. [cited 2012 December 15]; Available from: http://www.imi.europa.eu/.

ANNEXE 1

Nordon C, Martin-Latry K, de Roquefeuil L, Latry P, Bégaud B, Falissard B, Rouillon F, Verdoux H. **Risk of death related to psychotropic drug use in older people during the European 2003 heatwave: a population-based case-control study**. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Dec; 17 (12):1059-67

Tous droits de propriete intellectuelle reserves. Reproduction et representation interdites sans autorisation (code de la propriete intellectuelle).

Risk of Death Related to Psychotropic Drug Use in Older People During the European 2003 Heatwave: A Population-Based Case–Control Study

Clementine Nordon, M.D., M.Sc., Karin Martin-Latry, Ph.D., Laurence de Roquefeuil, M.Sc., Philippe Latry, M.D., M.Sc., Bernard Bégaud, M.D., Ph.D., Bruno Falissard, M.D., Ph.D., Frederic Rouillon, M.D., Ph.D., Helene Verdoux, M.D., Ph.D.

Objective: *The authors investigated the association between death of older people and use of psychotropic drugs before and during the Western European August 2003 heatwave.* **Method:** *A retrospective population-based case–control study was conducted using the French social security insurance national database. Exposure to psychotropic drugs in cases aged 70–100 years who died before (N = 2,093) and during (N = 9,531) the August 2003 heatwave was compared with those of survivors matched for age, gender, and presence of chronic illness, by using conditional logistic regressions.* **Results:** *The association between death and psychotropic drug use was modified by level of external temperature (Wald χ^2 = 13.1, degree of freedom = 1, p <0.001). Use of any psychotropic drug was associated with a 30% increased risk of death during the heatwave, with a significant dose-response relationship between the number of psychotropic drugs and the risk of death (adjusted odds ratio [aOR] for linear trend 1.25, 95% confidence interval [95% CI]: 1.21–1.29). During the heatwave, therapeutic classes independently associated with an increased risk of death were antidepressants (aOR 1.71, 95% CI: 1.57–1.86) and antipsychotics (aOR 2.09, 95% CI: 1.89–2.35), whereas exposure to anxiolytics/hypnotics use (aOR 0.85, 0.79–0.91) was associated with a decreased risk. Findings remained unchanged after adjustment on cardiotropic, antidementia, or anti-parkinsonian drug use.* **Conclusion:** *Our findings suggest that a causal relationship may exist between psychotropic drug use during a heatwave and increased risk of death in older people. The risk/benefit ratio of antidepressant and antipsychotic drugs should be carefully assessed in older people during a heatwave.* (Am J Geriatr Psychiatry 2009; 17:1059–1067)

Key Words: Heatwave, psychotropic drug, mortality

Received January 12, 2009; revised April 10, 2009; accepted April 10, 2009. From the INSERM U657, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux cedex (CN, KM-L, BB, HV); Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, Hôpital Sainte Anne, Paris (CN, FR); CNAM-TS, Direction for Strategy, Studies and Statistics, Paris cedex 20 (LdR); Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS), Bordeaux cedex (PL); INSERM U669, Université Paris Sud and Université Paris Descartes, Paris (BF, FR); Département de santé publique, Hôpital Paul Brousse, Villejuif (BF); and Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital Charles Perrens, Bordeaux cedex (HV), France. Send correspondence and reprint requests to Hélène Verdoux, M.D., Ph.D., Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital Charles Perrens, 121 rue de la Béchade, Bordeaux cedex 33076, France. e-mail: helene.verdoux@u-bordeaux2.fr

© 2009 American Association for Geriatric Psychiatry

Tous droits de propriete intellectuelle reserves. Reproduction et representation interdites sans autorisation (code de la propriete intellectuelle).

In August 2003, Western Europe experienced a heatwave inducing a dramatic increase in death rates.[1,2] The impact of heatwaves on mortality rates is documented by a large body of evidence,[3,4] particularly concerning the elderly.[5] Causes of death during heatwaves can be directly related to heat, such as heat stroke.[6] Death can also be indirectly due to heat, for example, risk of cerebral infarction increases with ambient air temperature.[7]

Northern American and European studies investigating risk factors of death occurring during heatwaves found that older people,[8] women,[9] and persons with chronic cardiac or neurologic disease[10] were at increased risk. Concerning the risk of death associated with psychiatric disorder, the evidence is conflicting.[11] Persons with "mental problem or depression" were found to be at increased risk of death during the Cincinnati, OH, heatwave in 1999, but this association was not adjusted for confounding factors.[12] Two case–control studies on American heatwaves (1995 and 1999) found a crude association between "mental problem"[13] or "psychiatric illness"[14] and death, but these associations were no longer significant after adjustment for living conditions and general health status. No association was found between "depression" or "mental illness" and heat stroke during the 1980 heatwave in Kansas City and St. Louis, MO.[15]

Few studies have explored whether exposure to psychotropic drugs is associated with an increased risk of death during heatwaves. Psychotropic drug use was more frequent in people who died during the Cincinnati, OH, heatwave in 1999 than in survivors.[12] An association was found between use of psychotropic drugs and heat-related death of people admitted to an emergency department during the Western European 2003 heatwave.[16] However, interpretation of these findings is limited because these studies did not assess the impact of potential confounding factors. In particular, older people, who are the most vulnerable population during heatwaves, are frequently exposed to several psychotropic treatments and are often prescribed a combination of psychotropic and nonpsychotropic drugs. Furthermore, none of these studies assessed the risk of death associated to use of psychotropic drugs in a nonheatwave period. Thus, it is difficult to conclude that increased risk of death was specifically restricted to the heatwave period.

Heatwaves are likely to occur more often in the future.[2] Thus, it is of great public health importance to explore further the impact of exposure to psychotropic drugs during heatwaves, to establish appropriate public health recommendations regarding management of psychotropic treatment in older people during such periods.

The objectives of this study were to assess 1) whether exposure to psychotropic drugs increases the risk of death of older people during heatwaves compared with nonheatwave periods, irrespective of other prescribed drugs or comorbid conditions and 2) which classes of psychotropic drugs are independently associated with an increased risk of death.

METHODS

Data Source

Data were anonymously extracted from the French Social Security Insurance (SSI) national database, recording information on dispensed drugs in about 86% of the French general population. Data were extracted in 2004, initially for a descriptive study performed by the Department for Strategy, Studies and Statistics of the SSI.[17] They were subsequently made available to our research group for this study. The study conformed to the French bioethics and clinical research and data protection legislation. No informed consent was requested as all data were deidentified.

Study Population and Design

We conducted a retrospective matched case–control study. Cases (casualties) were subjects aged 70–100 years who died in France between August 1, 2003, and the August 13, 2003, whatever the cause of death. Information on death of a beneficiary was provided by the French National Institute of Statistics and Economical Studies, which records all deaths and systematically transmits the date of death to the SSI. Comparisons (survivors) were subjects still alive on April 30, 2004, to avoid deaths related to delayed or indirect effects of the heatwave. One survivor was matched per case on gender, exact age, and presence of serious chronic illness. For the latter, because

Tous droits de propriete intellectuelle reserves. Reproduction et representation interdites sans autorisation (code de la propriete intellectuelle).

diagnoses are not collected in the SSI database, we used "Long Duration Disease" status as a proxy. This status giving access to treatment free of charge is restricted to persons presenting with a chronic and costly disease. The list of 30 diseases fulfilling these criteria is established by the SSI and includes a large range of conditions (e.g., disabilitating stroke, cancer, diabetes, multiple sclerosis, and psychosis). Hence, it was not possible to match cases and comparisons according to presence of a specific disease, and we used a general measure of health status.

Measures

The heatwave period was defined by the French Ministry of Health as the period from August 5, 2003, to August 13, 2003.[18] During this period, the daytime and nighttime temperatures remained higher than 35°C (95°F)[1] and 20°C (68°F), respectively. During the whole heatwave period, the peak temperatures were higher than 40°C, and air humidity was low.[18] The general population mortality rate was notably higher than the expected summer mortality rate, with more than 500 daily excess deaths compared with the same period in 2000–2002. To show a "heatwave effect," i.e., to assess whether the impact of psychotropic drugs on the risk of death was modified by level of external temperature, we distinguished: 1) the period preceding the heatwave, from 1 to 4 August and 2) the heatwave period, from 5 to 13 August.

As drugs are most often prescribed for 1 month, exposure to a drug in August 2003 was defined as a drug dispensed July 2003. Psychotropic drugs were categorized into three levels according to the Anatomical Therapeutic Classification.[19] First, the psychotropic class level containing all drugs whatever the therapeutic class. Second, the therapeutic class level containing the following classes: i) anxiolytics/hypnotics; ii) antidepressants; iii) antipsychotics; and iv) mood stabilizers. Third, the pharmacological class level containing the following classes: i) benzodiazepine anxiolytics/hypnotics; ii) nonbenzodiazepine anxiolytics/hypnotics; iii) tricyclic antidepressants; iv) selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs); v) serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors; vi) "other antidepressants" (mianserine, mirtazapine, moclobemide, tianeptine, and viloxazine); vii) phenothiazines; viii) thioxanthenes; ix) butyrophenones; x) benzamides; xi) olanzapine, clozapine, and loxapine group; xii) "other antipsychotics" (risperidone, pimozide, and penfluridol); xiii) lithium; and xiv) anticonvulsant mood stabilizers.

Potential confounding factors were a priori selected. First, drugs prescribed for coronary heart disease may increase the risk of death during a heatwave as a consequence of their pharmacological effects,[20] and the frequency of psychotropic drug use is increased in persons presenting with coronary heart disease compared with persons without.[21] According to the list of at-risk drugs published by the French ministry of health after the 2003 heatwave,[20] we selected as potential confounders antiplatelet drugs and all classes of antihypertensive drugs (categorized into diuretics, calcium antagonists, beta blockers, renin-angiotensin system drugs, and other antihypertensive drugs). Second, dementia or Parkinson disease may be independently associated with an increased risk of heat-related death as a consequence of behavioral disturbances[10,22] and with an increased frequency of psychotropic drug use.[23–25] Proxies for dementia and Parkinson disease were use of at least one cholinesterase inhibitor (donazepil, rivastigmine, or galantamine) and use of at least one anti-parkinsonian drug (L-dopa, dopamine agonists, or anticholinergic drugs), respectively.

Statistical Analysis

Analyses were done using STATA software.[26] We used univariate conditional logistic regressions, giving odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CI), and taking into account matching to explore associations between psychotropic drug use and death. To assess whether the impact of psychotropic drugs on the risk of death was modified by level of external temperature, we used a bilateral Wald test to seek any interaction between psychotropic drug use and the period (before and during the heatwave) with regard to the risk of death. Interactions were examined only for psychotropic and therapeutic class levels. In case of significant interaction ($p < 0.05$), we subsequently performed stratified analysis. We explored whether there was a linear trend in the association between the number of psychotropic drugs used (categorized into 0/one half/≥3) and death. Finally, we used multivariate analysis to explore the independent effect of the variables associated with death at a $p < 0.1$

Tous droits de propriete intellectuelle reserves. Reproduction et representation interdites sans autorisation (code de la propriete intellectuelle).

TABLE 1. Characteristics of Cases Who Died Before and During August 2003 Heatwave and Matched Comparisons Who Survived Until April 30, 2004

	Before the Heatwave (August 1, 2003, to August 4, 2003)				During the Heatwave (August 5, 2003, to August 13, 2003)			
	Cases (N = 2,093)		Comparisons (N = 2,093)		Cases (N = 9,531)		Comparisons (N = 9,531)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age	82.4	7.3	82.4	7.3	83.4	7.4	83.4	7.4
	n	%	n	%	n	%	n	%
Female	1,220	58.3	1,220	58.3	6,091	63.9	6,091	63.9
Chronic illness[a]	1,762	84.2	1,762	84.2	7,851	82.4	7,851	82.4
Use of								
Any psychotropic drug[b]	749	35.8	751	35.9	3,912	41.1	3,333	35.0
Any cardiotropic drug	897	42.9	1,294	61.8	4,512	47.3	6,003	63.0
Diuretic	589	28.1	715	34.2	2,901	30.4	3,316	34.8
Beta blocker	169	8.1	322	15.4	809	8.5	1,530	16.1
RAS drug[c]	244	11.7	487	23.3	1,326	13.9	2,280	23.9
Calcium antagonist	224	10.7	375	17.9	1,015	10.7	1,904	20.0
Other antihypertensive drug[d]	384	18.4	550	26.3	1,907	20.0	2,567	26.9
Platelet antiaggregant	46	2.2	90	4.3	308	3.2	384	4.0
Any anti-parkinsonian drug[e]	80	3.8	80	3.8	557	5.8	354	3.7
Any cholinesterase inhibitor[f]	51	2.4	60	2.9	258	2.7	235	2.5

[a]Long duration disease status (see text).
[b]Including anxiolytics/hypnotics, antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers.
[c]Renin-angiotensin system drug.
[d]Nitrates and central antihypertensive drugs.
[e]Levodopa, dopamine agonists, and anticholinergic drugs.
[f]Donazepil, rivastigmine, and galantamine.

level in univariate analysis and to determine the impact of potential confounding factors. No data were missing regarding the variables of interest for the cases and survivors identified in the SSI database.

RESULTS

Our study included almost two thirds of the 13,400 persons older than 65 years who died during the August 2003 heatwave in France.[18] The main characteristics of the 11,624 cases and their matched comparisons are reported in Table 1.

Univariate Analysis

A significant interaction regarding the risk of death was found between use of at least one psychotropic drug and the period (Wald $\chi^2 = 13.1$, degree of freedom [*df*] = 1, $p < 0.001$). Stratified analyses showed that before the heatwave, frequency of use of any psychotropic drug did not differ between casualties and survivors (Table 2). During the heatwave, using at least one psychotropic drug was significantly more frequent in casualties, with a dose-response relationship between the number of psychotropic drugs used and the risk of death.

Concerning the therapeutic class level, significant interactions were found for anxiolytic/hypnotic use (Wald $\chi^2 = 6.4$, $df = 1$, $p = 0.01$), antidepressant use (Wald $\chi^2 = 13.5$, $df = 1$, $p < 0.001$), and antipsychotic use (Wald $\chi^2 = 11.9$, $df = 1$, $p < 0.001$), but not for mood stabilizer use (Wald $\chi^2 = 1.1$, $p = 0.3$). Stratified analyses (Table 3) showed that before the heatwave, using anxiolytics/hypnotics was associated with a decreased risk of death (restricted to the benzodiazepines), whereas use of antidepressants or antipsychotics was associated with an increased risk of death (restricted to SSRIs and "other antipsychotics," respectively). During the heatwave, using benzodiazepines was no longer associated with risk of death, and using nonbenzodiazepine anxiolytics/hypnotics (hydroxyzine, captodiame, meprobamate, buspi-

Tous droits de propriete intellectuelle reserves. Reproduction et representation interdites sans autorisation (code de la propriete intellectuelle).

TABLE 2. Univariate Analysis Comparing the Use of Psychotropic Drugs in Cases Who Died Before and During the August 2003 Heatwave and Matched Controls Who Survived Until April 30, 2004

	Before the Heatwave (August 1, 2003, to August 4, 2003)						During the Heatwave (August 5, 2003, to August 13, 2003)					
	Cases (N = 2,093)		Comparisons (N = 2,093)				Cases (N = 9,531)		Comparisons (N = 9,531)			
	n	%	n	%	OR	95% CI	n	%	n	%	OR	95% CI
Use of at least one psychotropic drug[a]	749	35.8	751	35.9	1.00	0.88 to 1.13	3,912	41.1	3,333	35.0	1.29	1.22 to 1.37
Number of Psychotropic Drugs Used	n	%	n	%	OR for Linear Trend[b]	95% CI	n	%	n	%	OR for Linear Trend[b]	95% CI
0	1,344	64.2	1,342	64.1			5,619	59.0	6,198	65.0		
1	446	21.3	496	23.7	—		2,130	22.4	2,223	23.3		
2	206	9.8	182	8.7	—		1,110	11.7	791	8.3		
≥3	97	4.6	73	3.5	1.05	0.98 to 1.13	672	7.1	319	3.4	1.25	1.21 to 1.29

[a]Including anxiolytics/hypnotics, antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers.
[b]Odds ratio for linear trend giving effect sizes of the increased probability of death for moving from one category to the next (e.g., from 1 to 2 psychotropic drugs used).

TABLE 3. Univariate Analysis Comparing the Use of Therapeutic and Pharmacological Classes of Psychotropic Drugs in Cases Who Died Before and During the August 2003 Heatwave and Matched Controls Who Survived Until April 30, 2004

	Before the Heatwave (August 1, 2003, to August 4, 2003)						During the Heatwave (August 5, 2003, to August 13, 2003)					
	Cases (N = 2,093)		Comparisons (N = 2,093)				Cases (N = 9,531)		Comparisons (N = 9,531)			
	n	%	n	%	OR	95% CI	n	%	n	%	OR	95% CI
Anxiolytics/hypnotics	556	26.6	613	29.3	0.87	0.76-1.00	2,818	29.6	2,706	28.4	1.06	0.99-1.13
Benzodiazepines	499	23.8	574	27.4	0.83	0.72-0.95	2,503	26.3	2,479	26.0	1.01	0.95-1.08
Nonbenzodiazepines[a]	97	4.6	80	3.8	1.22	0.90-1.64	588	6.2	355	3.7	1.70	1.48-1.49
Antidepressants	294	14.1	251	12.0	1.21	1.00-1.45	1,906	20.0	1,191	12.5	1.75	1.62-1.90
Tricyclics	39	1.9	31	1.5	1.26	0.79-2.02	309	3.2	142	1.5	2.20	1.80-2.69
SSRIs[b]	179	8.6	145	6.9	1.25	1.00-1.57	1,158	12.2	658	6.9	1.87	1.69-2.07
SNRIs[c]	14	0.7	12	0.6	1.17	0.54-2.52	140	1.5	98	1.0	1.45	1.11-1.89
Others[d]	73	3.5	70	3.3	1.04	0.75-1.46	393	4.1	325	3.4	1.22	1.05-1.41
Antipsychotics	173	8.3	126	6.0	1.39	1.10-1.75	1,034	10.9	503	5.3	2.19	1.96-2.45
Phenothiazine	86	4.1	71	3.4	1.21	0.88-1.66	471	4.9	290	3.0	1.65	1.42-1.91
Thioxanthene	3	0.1	2	0.1	1.50	0.25-8.98	10	0.1	3	0.0	3.33	0.92-12.11
Butyrophenone	24	1.2	18	0.9	1.33	0.72-2.46	189	2.0	71	0.7	2.69	2.04-3.53
Benzamide	43	2.1	28	1.3	1.58	0.96-2.58	274	2.9	106	1.1	2.66	2.12-3.35
OCL[e]	14	0.7	7	0.3	2.00	0.81-4.96	57	0.6	27	0.3	2.11	1.34-3.34
Other[f]	24	1.2	10	0.5	2.40	1.15-5.02	159	1.7	45	0.5	3.53	2.54-4.92

[a]Hydroxyzine, captodiame, meprobamate, buspirone, and etifoxine.
[b]Selective serotonin reuptake inhibitors.
[c]Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors.
[d]Mianserine, mirtazapine, moclobemide, tianeptine, and viloxazine.
[e]Olanzapine, clozapine, and loxapine.
[f]Risperidone, pimozide, and penfluridol.

rone, or etifoxine) was associated with an increased risk of death. All the pharmacological classes of antidepressants and antipsychotics (except for thioxanthenes) were more frequently used in casualties than in survivors.

Multivariate Analysis

Therapeutic classes independently associated with death were explored using a conditional logistic regression model with all classes associated with death

Tous droits de propriete intellectuelle reserves. Reproduction et representation interdites sans autorisation (code de la propriete intellectuelle).

at a p <0.1 level in univariate analyses (anxiolytics/hypnotics, antidepressants, and antipsychotics). Before the heatwave, using anxiolytics/hypnotics was associated with a 20% decreased risk of death (adjusted OR [aOR] = 0.81, 95% CI = 0.70–0.93), whereas antidepressant or antipsychotic use was associated with a 20% (aOR = 1.23, 95% CI = 1.02–1.49) and 40% (aOR = 1.45, 95% CI = 1.14–1.85) increased risk of death, respectively. During the heatwave, anxiolytics/hypnotics use was associated with a 15% decreased risk of death (aOR = 0.85, 95% CI = 0.79–0.91), whereas antidepressant use was associated with a 70% (aOR = 1.71, 95% CI = 1.57–1.86) and antipsychotic use with a 110% (aOR = 2.09, 95% CI = 1.89–2.35) increased risk of death.

Table 4 shows the pharmacological classes of psychotropic drugs independently associated with risk of death before and during the heatwave. Regarding anxiolytics/hypnotics, benzodiazepine use was associated with a decreased risk of death before but not during the heatwave. Use of nonbenzodiazepine anxiolytics/hypnotics was associated with an increased risk of death only during the heatwave. Regarding antidepressants and antipsychotics, the associations were restricted to SSRIs and "other antipsychotics" before the heatwave, whereas during the heatwave, this increase in risk concerned nearly all pharmacological classes.

Use of cardiotropic drugs, cholinesterase inhibitors, or anti-parkinsonian drugs did not confound the associations between the use of psychotropic drugs and risk of death, as adjustment for these potential confounding factors did not change the directions and the strengths of associations (changes were <20% variation of the ORs) for both periods and for the three levels of psychotropic drug categorization (data available on request to the authors).

DISCUSSION

The external temperature modified the association between exposure to psychotropic drugs and risk of death in older people during August 2003. The increased risk of death associated with use of any psychotropic drug was restricted to the heatwave, with a dose-response relationship between the number of prescribed psychotropic drugs and the risk of death, independently from age, gender, presence of a chronic illness (in particular, treatment for Parkinson disease or dementia) and cardiotropic drug use. To

TABLE 4. Multivariate Analysis Exploring the Pharmacological Classes of Psychotropic Drugs Independently Associated With Death Before and During the August 2003 Heatwave

	Before the Heatwave (August 1, 2003, to August 4, 2003)		During the Heatwave (August 5, 2003, to August 13, 2003)	
Psychotropic Drugs Classes[a]	**Adjusted OR**	**95% CI**	**Adjusted OR**	**95% CI**
Benzodiazepines	0.80	0.69–0.92	—	
Nonbenzodiazepine anxiolytics/hypnotics[b]	—		1.32	1.15–1.53
Tricyclic antidepressants	—		2.03	1.66–2.50
SSRIs[c]	1.31	1.04–1.65	1.77	1.60–1.97
SNRIs[d]	—		1.36	1.03–1.78
Other antidepressants[e]	—		1.11	0.95–1.30
Phenothiazine	—		1.24	1.06–1.46
Thioxanthene	—		3.00	0.81–11.09
Butyrophenone	—		2.32	1.75–3.07
Benzamide	1.59	0.96–2.61	2.25	1.78–2.85
OCL[f]	—		1.76	1.09–2.84
Other antipsychotics[g]	2.31	1.10–4.86	3.03	2.16–4.25

[a]Conditional logistic regression model with variables associated with death at a p <0.1 level in univariate analysis.
[b]Hydroxyzine, captodiame, meprobamate, buspirone, and etifoxine.
[c]Selective serotonin reuptake inhibitors.
[d]Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors.
[e]Mianserine, mirtazapine, moclobemide, tianeptine, and viloxazine.
[f]Olanzapine, clozapine, and loxapine.
[g]Risperidone, pimozide, and penfluridol.

Tous droits de propriete intellectuelle reserves. Reproduction et representation interdites sans autorisation (code de la propriete intellectuelle).

our knowledge, no prior study has demonstrated the existence of such a "heatwave effect" by exploring the risk of death associated with psychotropic drug use before and during a heatwave in the same population.

A negative association was found between anxiolytic/hypnotic use and death before and during the heatwave. Analysis of pharmacological classes showed that the "protective effect" of anxiolytics/hypnotics was actually restricted to the benzodiazepine class in the nonheatwave period. This result is consistent with that of Vinkers et al.[27] who reported that older people in the general population using benzodiazepine were at decreased risk of death compared with nonusers, independently from a range of potential confounding factors. This result may be due to the "depletion of susceptible effect," i.e., persons at risk of presenting a well-established side effect of a drug are less likely to be prescribed this drug.[28] Indeed, subjects suffering from a life-threatening illness, such as chronic respiratory failure, are less likely to be prescribed benzodiazepines because of their sedative and myorelaxing effects. In this study, use of nonbenzodiazepine anxiolytics/hypnotics was independently associated with an increased risk of death during the heatwave.

Antipsychotic use was associated with an increased risk of death, whatever the period. Nevertheless, in the period before the heatwave, this association was restricted to the "other antipsychotic" class, mainly containing risperidone. Several studies reported an increased risk of death related to both first- and second-generation antipsychotic use in the general older population or in demented people under usual temperature conditions,[29–35] although other studies did not confirm this association.[36] It is beyond the scope of this study, which is focused on heatwave periods, to review studies exploring the risk of death associated with the use of each class of antipsychotics in older persons in usual temperature conditions. During the heatwave, all classes of antipsychotics were found to be associated with an increased risk of death with the exception of thioxanthene, probably owing to a lack of power. This finding is in accordance with that of Kilbourne et al.[15] who found that the risk of fatal heat stroke during the heatwave in Kansas City and St. Louis, MO, in 1980 was increased in users of "major tranquillizers" (i.e., phenothiazine, thioxanthene, and butyrophenone), independently from air conditioning, alcohol abuse, and autonomy level. As the study by Kilbourne et al. explored the impact of first-generation antipsychotics, it is of interest to note that in this study, first generation and second generation antipsychotics were associated with an increased risk of death.

As for antidepressants, only SSRIs were associated with an increased risk of death before the heatwave, whereas during the heatwave, the increased risk of death was found for all classes of antidepressants, tricyclics being the class most strongly associated with death. To our knowledge, no prior study has explored the impact of antidepressant use on risk of death during heatwaves. We did not explore the impact of mood stabilizers because no interaction was found between use of these drugs and the period (before and during the heatwave).

Several arguments suggest that a causal relationship might exist[37] between psychotropic drug use and increased risk of death during a heatwave. First, a specific "heatwave effect" was found, with an effect modification of the level of temperature on the risk of death associated with use of psychotropic drugs, the associations being restricted to—or stronger over—the heatwave for most classes of psychotropic drugs. Second, there was a dose-response relationship between the number of psychotropic drugs used and the risk of death. However, we cannot definitely exclude that these results are both correlational because persons who have a poor health status may tend to be prescribed more psychotropic drugs.

Lastly, this association has biological plausibility. The antidopaminergic effects of antipsychotics can alter central thermoregulation by increasing the set point of the hypothalamic thermoregulatory center.[38] The anticholinergic effects of antidepressants and antipsychotics can impair heat loss by inhibiting parasympathetic-mediated sweating.[38] Most antidepressant drugs have a serotonin effect and may interfere in the central temperature regulation, as serotonergic neurons of the raphe nuclei play a key role in central thermoregulation.[39] Also, a major clinical sign of the serotoninergic syndrome is hyperthermia.[39] All psychotropic drugs, in particular antipsychotics, anxiolytics, and hypnotics, may also indirectly disturb thermoregulation by acting on vigilance level and thermoregulatory behavior.[6,40] During a heatwave, dehydration can increase serum concentrations of drugs and thus increase their side effects.[41]

Tous droits de propriete intellectuelle reserves. Reproduction et representation interdites sans autorisation (code de la propriete intellectuelle).

Our findings should be interpreted in the light of some potential limitations. Because of the impossibility of clinical assessment at an individual level, we cannot establish whether death during the heatwave was directly linked to heat-related disorders. For the same reason, we cannot rule out that the increased risk of death associated with psychotropic drug use was confounded by indication, i.e., was partly explained by the symptoms leading to prescription of these drugs. For example, psychomotor retardation may favor unadjusted behavior during a heatwave, such as reduced water intake or inappropriate clothing. As previously mentioned, the studies exploring whether psychiatric disorder increased the risk of death during heatwaves have given conflicting results. Neither of them took into account the independent impact of psychotropic treatment and psychiatric illness. However, a study exploring the consequences of heatwaves from 1950 to 1984 showed that death rates of inpatients in New York State psychiatric hospitals were always higher during heatwaves compared with the general population, including over the prepharmacological era, suggesting a direct impact of psychiatric disorder independently of psychiatric treatment.[42] In a pragmatic perspective, knowledge about the exact underlying mechanisms is not necessarily required. As a whole, persons using antidepressants or antipsychotics have to be considered at higher risk of death during heatwaves and should be carefully monitored during such events.

We had no information on the level of physical autonomy of cases and survivors. However, this risk factor[11,43] was partly taken into account because any chronic disease leading to moderate to severe dependency gives access to the "long duration disease status." No information was available on the presence of air conditioning at home, which is a major protective factor.[11] However, the impact of such confounders, if any, is likely to be modest because only 2%–3% of French older people benefited from home air conditioning during the heatwave.[44] Lastly, although we considered that drugs dispensed in July were consumed in August, drugs can be issued and not actually taken. Conversely, they may be taken from leftover drugs. However, such a misclassification, if any, is unlikely to differ between cases and comparisons and would have contributed to decreasing rather than increasing the strengths of the associations.

In conclusion, we show that exposure to psychotropic drugs is a risk factor of death among older people, particularly during heatwaves. This is of great public health importance because these drugs are widely prescribed in this population. A clinical implication is that older people using psychotropic drugs should receive specific attention during a heatwave, particularly in case of polymedication or when the treatment includes antidepressants or antipsychotics. In such periods, the risk/benefit ratio of a psychotropic treatment should be more carefully assessed than usual in older persons, with close monitoring of the somatic state of psychotropic drug users.

The authors thank Lucien Abenhaim, M.D., Ph.D., from INSERM U657 Université Paris 5, for his comments on this article and Ray Cooke, Ph.D., Université Victor Segalen Bordeaux 2, for supervising the English of this article.

This work was supported by INSERM U657 and Direction de la Stratégie, des Etudes et des Statistiques, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

Previous presentations in congress: Encéphale, Paris, January 25, 2008; Association of European Psychiatrists, section Psychiatric Epidemiology and Social Psychiatry, Dubrovnik, June 12, 2008.

References

1. Vanhems P, Gambotti L, Fabry J: Excess rate of in-hospital death in Lyons, France, during the August 2003 heat wave. N Engl J Med 2003; 349:2077-2078
2. Haines A, Kovats RS, Campbell-Lendrum D, et al: Climate change and human health: impacts, vulnerability, and mitigation. Lancet 2006; 367:2101-2109
3. Basu R, Samet JM: Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. Epidemiol Rev 2002; 24:190-202
4. Jones TS, Liang AP, Kilbourne EM, et al: Morbidity and mortality associated with the July 1980 heat wave in St Louis and Kansas City, Mo. JAMA 1982; 247:3327-3331
5. Delaroziere JC, Sanmarco JL: [Excess mortality in people over 65 years old during summer heat waves in Marseille. Comparison before and after a preventive campaign]. Presse Med 2004; 33: 13-16
6. Bouchama A, Knochel JP: Heat stroke. N Engl J Med 2002; 346:1978-1988

Tous droits de propriete intellectuelle reserves. Reproduction et representation interdites sans autorisation (code de la propriete intellectuelle).

7. Pan WH, Li LA, Tsai MJ: Temperature extremes and mortality from coronary heart disease and cerebral infarction in elderly Chinese. Lancet 1995; 345:353-355
8. O'Neill MS, Zanobetti A, Schwartz J: Modifiers of the temperature and mortality association in seven US cities. Am J Epidemiol 2003; 157:1074-1082
9. Diaz J, Garcia R, Velazquez de Castro F, et al: Effects of extremely hot days on people older than 65 years in Seville (Spain) from 1986 to 1997. Int J Biometeorol 2002; 46:145-149
10. Vandentorren S, Bretin P, Zeghnoun A, et al: Aug 2003 heat wave in France: risk factors for death of elderly people living at home. Eur J Public Health 2006; 16:583-591
11. Bouchama A, Dehbi M, Mohamed G, et al: Prognostic factors in heat wave related deaths: a meta-analysis. Arch Intern Med 2007; 167:2170-2176
12. Kaiser R, Rubin CH, Henderson AK, et al: Heat-related death and mental illness during the 1999 Cincinnati heat wave. Am J Forensic Med Pathol 2001; 22:303-307
13. Semenza JC, Rubin CH, Falter KH, et al: Heat-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago. N Engl J Med 1996; 335:84-90
14. Naughton MP, Henderson A, Mirabelli MC, et al: Heat-related mortality during a 1999 heat wave in Chicago. Am J Prev Med 2002; 22:221-227
15. Kilbourne EM, Choi K, Jones TS, et al: Risk factors for heatstroke. A case-control study. JAMA 1982; 247:3332-3336
16. Davido A, Patzak A, Dart T, et al: Risk factors for heat related death during the August 2003 heat wave in Paris, in patients evaluated at the emergency department of the Hopital Europeen Georges Pompidou. Emerg Med J 2006; 23:515-518
17. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés: Point de conjoncture n°26-27—La consommation de psychotropes des personnes âgées en fin de vie: le cas de la canicule d'août 2003. Available at: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Point_conjoncture_26_27.pdf. Accessed November 10, 2008
18. Hémon D, Jougla E: Surmortalité liée à la canicule d'août 2003—rapport d'étape. Estimation de la surmortalité et principales caractéristiques épidémiologiques. Available at: http://ist.inserm.fr/basispresse/CPI/CPI2003/rapport_canicule1.pdf. Accessed November 10, 2008
19. World Health Organisation Regional Office for Europe: World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. About the ATC/DDD system. Available at: http://www.whocc.no/atcddd/. Accessed November 10, 2008
20. Ministère de la Santé et des Solidarités: Plan National Canicule—L'état des connaissances et recommandations pour les professionnels de santé. Available at: http://www.sante.gouv.fr/canicule/doc/PNC_2005.pdf. Accessed December 16, 2008
21. Vieweg WV, Julius DA, Fernandez A, et al: Treatment of depression in patients with coronary heart disease. Am J Med 2006; 119:567-573
22. Fouillet A, Rey G, Laurent F, et al: Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. Int Arch Occup Environ Health 2006; 80:16-24
23. Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, et al: Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. Eur J Neurol 2004; 11:315-320
24. Sink KM, Holden KF, Yaffe K: Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. JAMA 2005; 293:596-608
25. Selbaek G, Kirkevold O, Engedal K: The course of psychiatric and behavioral symptoms and the use of psychotropic medication in patients with dementia in Norwegian nursing homes—a 12-month follow-up study. Am J Geriatr Psychiatry 2008; 16:528-536
26. StataCorp: Stata Statistical Software: Release 9.0. TX, StataCorp, 2005
27. Vinkers DJ, Gussekloo J, van der Mast RC, et al: Benzodiazepine use and risk of mortality in individuals aged 85 years or older. JAMA 2003; 290:2942-2943
28. Moride Y, Abenhaim L: Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. J Clin Epidemiol 1994; 47:731-737
29. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al: Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med 2005; 353:2335-2341
30. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, et al: Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. Am J Psychiatry 2007; 164:1568-1576; quiz 1623
31. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al: Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med 2007; 146:775-786
32. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P: Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005; 294:1934-1943
33. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, et al: Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. J Clin Psychiatry 2008; 69:889-898
34. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al: Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009; 360:225-235
35. Hollis J, Grayson D, Forrester L, et al: Antipsychotic medication dispensing and risk of death in veterans and war widows 65 years and older. Am J Geriatr Psychiatry 2007; 15:932-941
36. Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, et al: Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality or hospital admissions among elderly patients with dementia: a two-year prospective study. Am J Geriatr Psychiatry 2007; 15:416-424
37. Hill AB: The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965; 58:295-300
38. Wilmore JH, Costill DL: Physiology of Sport and Exercise. Champaign, IL, Human Kinetics, 1994
39. Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1112-1120
40. Kwok JS, Chan TY: Recurrent heat-related illnesses during antipsychotic treatment. Ann Pharmacother 2005; 39:1940-1942
41. Rang HP, Dale MM: Pharmacology. New York, Churchill Livingstone, 1995
42. Bark N: Deaths of psychiatric patients during heat waves. Psychiatr Serv 1998; 49:1088-1090
43. Belmin J, Auffray JC, Berbezier C, et al: Level of dependency: a simple marker associated with mortality during the 2003 heatwave among French dependent elderly people living in the community or in institutions. Age Ageing 2007; 36:298-303
44. Institut de Veille Sanitaire: Etude des facteurs de risque de décès des personnes âgées résidant à domicile, durant la vague de chaleur d'août 2003. Available at: http://www.invs.sante.fr/publications/2004/chaleur2003_170904/index.html. Accessed December 16, 2008

ANNEXE 2

Nordon C, Rouillon F, Barry C, Gasquet I, Falissard B. **Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: results from the ESPASS study**. *Schizophr Res*. 2012 Aug; 139 (1-3):211-7. Epub 2012 Jun 16.

ARTICLE IN PRESS
SCHRES-05023; No of Pages 7

Schizophrenia Research xxx (2012) xxx–xxx

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: Results from the ESPASS study

Clementine Nordon [a,b,*], Frederic Rouillon [b], Caroline Barry [a], Isabelle Gasquet [a,c], Bruno Falissard [a,d]

[a] Paris Descartes University, INSERM unit 669 ("Paris Sud Innovation Group in Adolescent Mental Health"), Maison des Adolescents, 97 boulevard de Port Royal, 75014 Paris, France
[b] Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, Sainte Anne Hospital, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France
[c] Direction de la Politique Médicale, AP-HP, 3 avenue Victoria, 75004 Paris, France
[d] Department of Public Health, Paul Brousse Hospital, 12 avenue Paul Vaillant Couturier, 94804 Villejuif cedex, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 March 2012
Received in revised form 2 May 2012
Accepted 28 May 2012
Available online xxxx

Keywords:
Schizophrenia
Treatment satisfaction
Patient-related outcome
Second-generation antipsychotics
Psychosocial therapy

ABSTRACT

Background: Knowing the determinants of treatment satisfaction can provide better understanding of patient expectations in schizophrenia. The aim of this study was to determine which treatment-related factors were associated with treatment satisfaction, independently of patient-related or illness-related factors, in schizophrenia patients.
Methods: A cross-sectional study of data collected nationwide in France between 2005 and 2006 was conducted. 5500 adult patients with non-acute schizophrenia and requiring a switch of antipsychotic drug were included by 995 psychiatrists. Treatment satisfaction was assessed using the "PAtient SAtisfaction with Psychotropics" (PASAP) self-report questionnaire. Linear mixed model was used to explore the association between treatment satisfaction and treatment-related factors—including the current antipsychotic drug (none, first or second-generation antipsychotic) and psychosocial therapy—independently of patient-related and illness-related factors.
Findings: 3630 (66%) patients filled in the PASAP questionnaire. Main treatment-related determinants of higher levels of satisfaction were: (1) being on second-generation antipsychotics compared to first-generation antipsychotics (olanzapine: $\beta = 1.2$; CI95% = [0.5; 2.0], risperidone: $\beta = 0.9$; CI95% = [0.1; 1.6], clozapine: $\beta = 2.5$; CI95% = [0.6; 4.3] and amisulpride: $\beta = 1.2$; CI95% = [0.3; 2.1]) and (2) participating in psychosocial therapy ($\beta = 0.9$; CI95% = [0.3; 1.5]).
Conclusion: Treatment satisfaction in non-acute schizophrenia was related to the more recent antipsychotic agents and psychosocial therapy, which may reflect expectations of more pro-active care.
© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Patient-related outcomes (PROs), increasingly used in medical research, are "a report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation […] by a clinician" (Food and Drug Administration, 2009). They are designed to assess the effectiveness of individual care or public health policies and also to give physicians an insight into the patient's mind, in order to better understand how his/her illness, life and the care provided interact. Numerous PROs have been developed, including measures of quality of life, disability, life satisfaction or treatment satisfaction, all fairly closely related.

In this paper "treatment satisfaction" refers, as in (Lebow, 1982) to "the extent to which treatment fulfils the wants, wishes and desires for treatment". Indeed, by measuring treatment satisfaction, we intuitively hypothesize that satisfaction reflects the gap between the patient's underlying—and unmeasured—expectations and where he/she positions him/herself in the range of all possible health states. Measuring treatment satisfaction also involves the patient correlating this self-perceived health state to treatment. This applies to the majority of patients and health conditions. However, in psychiatric conditions entailing poor insight, such as schizophrenia (Lincoln et al., 2007), dementia or mental retardation, these hypotheses are jeopardized (Wilson-d'Almeida et al., 2011).

Schizophrenia is, in many ways, a particular health condition. First, the illness impacts all aspects of the patient's social and professional life (Thornicroft et al., 2004) and it does so both during and between acute episodes. Second, it alters perception of self and of the outside world. Third, throughout the course of the illness, the patient's treatment and his/her day-to-day life will have a highly intricate relationship. Finally, patients cannot always perceive the usefulness or necessity of treatment. For all these reasons, measuring treatment satisfaction in schizophrenia patients is not trivial and several questions remain. What are the expectations of schizophrenia patients? How do they

* Corresponding author at: Unité INSERM 669, Maison des Adolescents, 97 boulevard de Port Royal, 75679 Paris cedex 14, France. Tel.: +33 6 15 40 33 86; fax: +33 1 58 41 28 43.
E-mail address: nordon.clementine@gmail.com (C. Nordon).
URL: http://www.u669.idf.inserm.fr/ (C. Nordon).

0920-9964/$ – see front matter © 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.schres.2012.05.024

position themselves across a broad range of possible self-perceptions? How do they connect treatment to treatment satisfaction?

One way of gaining a better understanding of what underpins the notion of treatment satisfaction in schizophrenia patients is to assess the determinants of this satisfaction. Observational studies reveal a large number of factors associated with treatment satisfaction (Chue, 2006), either related to the patient, the illness or the treatment itself. Among patient-related factors, unemployment (Ruggeri et al., 2003; Thornicroft et al., 2004) or being of non-white ethnic origin (Gray et al., 2005) were found to be associated with lower satisfaction. Regarding illness-related factors, clinical improvement could be related to satisfaction (Gasquet et al., 2006; Gharabawi et al., 2006). As for treatment-related determinants of satisfaction, interaction with the care team or involvement in the treatment plan were found to be related to greater satisfaction among "heavy users" of psychiatric services (Gerber and Prince, 1999). Information regarding treatment or medication side effects seems to enhance satisfaction in "psychiatric" outpatients (Barak et al., 2001). Taking part in psychosocial therapy was found to be associated with increased satisfaction in bipolar patients (Miklowitz et al., 2007). Unfortunately, none of these aspects of care has been assessed in schizophrenia patients. Nor has any previous study investigated the impact of the psychiatrist him/herself on treatment satisfaction. Regarding medication, second-generation antipsychotics (SGA) could be associated with greater satisfaction than first-generation antipsychotics (FGA), although results are conflicting (Rabinowitz et al., 2001; Watanabe et al., 2004; Fujikawa et al., 2008). The number of psychotropic drugs has also been found to be associated with satisfaction (Fujikawa et al., 2008) —satisfaction levels decrease with the number of daily medications. Unfortunately, no previous study has assessed the independent association with satisfaction of these different factors.

The aim of the present study was to determine which treatment-related factors were associated with treatment satisfaction in non-acute schizophrenia patients, independently from patient-related and illness-related factors. We hypothesized that receiving SGA, compared to FGA, would be independently associated with greater satisfaction.

2. Method

The present cross-sectional study used data from the "Enquête Sur les Prescriptions antipsychotiques et sur l'Autonomisation et la Socialisation des patients Schizophrènes" (ESPASS) study.

2.1. Study setting and participants

ESPASS was designed to assess the 6-month impact on psychosocial functioning after an antipsychotic drug switch in non-acute schizophrenia. Its rationale and design have been previously described (Limosin et al., 2008; Leguay et al., 2010). This observational study was conducted between January 2005 and April 2006 across Metropolitan and Overseas France; 995 treating psychiatrists working in public or private hospitals included 6 to 8 consecutive patients each, over an 8-month period.

Eligible patients for ESPASS were aged at least 18, diagnosed with schizophrenia on the basis of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (American Psychiatric Association, 1994) and requiring initiation or switch of antipsychotic drug in the normal course of care, according to the treating psychiatrist. No standardized interview was used to diagnose schizophrenia, in order to stick to real-life conditions and to maximize scope for generalising our results. Non-inclusion criteria were: (a) acute episode of schizophrenia, defined as having at least moderately delusional thoughts, hallucinations or conceptual disorganization, (b) co-prescription of mood stabilizer (lithium, valproate, carbamazepine), (c) refusal to participate in the study or (d) enrolment in another study. All medical changes were at the discretion of the treating psychiatrist.

This was a non-interventional study and verbal consent was obtained for all included participants. The study design was approved by the French National Medical Council ("Ordre National des Médecins") and the French commission on data collection and computerization ("Commission Nationale d'Informatique et Liberté").

2.2. Measures

Data were collected from the patient and the psychiatrist during the same visit, at baseline, and months 1, 3 and 6 (end of follow-up). In order to assess the association between treatment satisfaction and care before any change in medication, only baseline data were used.

2.2.1. Outcome measure

Outcome was treatment satisfaction assessed using the PAtient SAtisfaction with Psychotropics scale (PASAP), self-administered anonymously. Briefly, the PASAP scale measures patient opinion on psychotropic treatment and the treating psychiatrist. It was validated in the French subgroup of a European bipolar disorder cohort (Goetz et al., 2007). Psychometric evaluation suggested unidimensionality (from observation of the scree-plot) and good internal consistency (Cronbach' α coefficient = 0.85). The scale contains 9 items with a Likert 5-point response scale (see Annex), ranging from "not at all" to "very much so" with a total score ranging from [9–45], the higher the score, the greater the satisfaction. For practical reasons, the total score was converted to [0–36].

2.2.2. Treatment-related variables

Treatment-related data were collected by the treating psychiatrist: (a) main current antipsychotic drug: none, FGA or SGA (olanzapine, risperidone, clozapine, or amisulpride, which were the only SGA marketed in France at the time of data collection); (b) the number of other prescribed psychotropic drugs (including antidepressants, anxiolytics, sedative drugs, other antipsychotic drugs for sedative purpose and antiparkinson drugs); (c) participation in any psychosocial therapy (including social skills training, cognitive remediation therapy, psycho-educational therapy, cognitive-behavioural therapy, or day care); (d) current hospitalization (inpatient vs. day-care or outpatient); (e) gender and seniority of the psychiatrist.

2.2.3. Potentially confounding variables

The following data were also collected by the treating psychiatrist.

2.2.3.1. Patient-related variables. Gender, age, employment status and living situation have been found associated with both satisfaction (Ruggeri et al., 2003; Thornicroft et al., 2004; Salokangas et al., 2006; Moret et al., 2007; Fujikawa et al., 2008) and antipsychotic drug choice (Barbui et al., 2006). Having an income from any source —work or state allowances—was also considered as a potential confounding variable. Body Mass Index (BMI) has been found associated with satisfaction (Fong et al., 2006) and antipsychotic drug choice (Edlinger et al., 2009).

Age was considered continuously. Gender, living situation (alone vs. married/cohabiting) and income (any income vs. none) were dichotomous variables. BMI was categorized according to international classification: underweight (BMI < 18.5 kg/m^2), normal weight (18.5 ≤ BMI ≤ 24.9 kg/m^2), overweight (25 ≤ BMI ≤ 29.9 kg/m^2) and obese (BMI ≥ 30 kg/m^2).

2.2.3.2. Illness-related variables. Severity of illness was found associated with both treatment satisfaction (Gasquet et al., 2006; Gharabawi et al., 2006) and antipsychotic drug choice (Leucht et al., 2009). Shorter duration of schizophrenia has been found associated with

Please cite this article as: Nordon, C., et al., Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: Results from the ESPASS study, Schizophr. Res. (2012), doi:10.1016/j.schres.2012.05.024

lower life satisfaction (Salokangas et al., 2006) and increased probability of being prescribed SGA (Barbui et al., 2006; Fujikawa et al., 2008). Finally, the level of autonomy (similar to global functioning) was considered as a potential confounder.

Current severity of schizophrenia symptoms was assessed using (1) the Clinical Global Impression-Severity scale (CGI-S) (Guy, 1976) and (2) the Investigator's Assessment Questionnaire (IAQ) (Tandon et al., 2005), a questionnaire on positive, negative and cognitive symptoms, energy, mood and side-effects (somnolence, weight gain, prolactin elevation, akathisia and other extrapyramidal symptoms). Scores for the CGI-S and the IAQ scales can range from 1 to 7 and from 10 to 50 respectively, both continuous variables, with higher scores indicating greater severity of illness. Lifetime history of clozapine use (dichotomous variable) was used as a proxy for lifetime severity of schizophrenia. Duration of illness was categorized in 3 classes (<5 years, 5 to 10 years and >10 years). Autonomy was assessed using the EAS scale (Leguay et al., 1998) for Social Autonomy—the lower the score the higher the level of autonomy, a continuous variable.

2.3. Statistical analysis

All analyses were performed using SAS® 9.3 software (SAS Institute Inc., 2011). 5967 schizophrenia patients were enrolled in the ESPASS study. As the present study focused on treatment satisfaction, patients with a first-episode of schizophrenia were removed ($n=467$). PASAP questionnaire "non-completers", defined as patients who did not complete the questionnaire for whatever reason (psychiatrist's refusal, patient's refusal, patient's inability or combined reasons) and "completers", defined as those who completed it partially or fully. Completers were compared to non-completers (χ^2 tests and Student's t-test) to assess non-response bias (Mazor et al., 2002). The level of treatment satisfaction was described using fully-completed questionnaires.

To assess determinants of treatment satisfaction, bivariate analyses (Student's t-tests, ANOVA and Spearman correlations, all two-tailed) were performed, using only fully-completed questionnaires. For bivariate analyses, the significance level was set at $p<0.2$. Second, in partially-completed questionnaires, missing items were identified as not missing at random and imputed 10 times. The MCMC imputation method was used (Scheffer, 2002), with the following dataset: completed PASAP items (Peyre et al., 2011), age, gender and employment status (Peyre et al., 2010). Third, we performed multivariate linear analyses using partially and fully-completed questionnaires. Due to the hierarchical collection of data (each psychiatrist included 6 to 8 patients, giving a "psychiatrist level" and a "patient level"), we performed a multivariate linear mixed analysis with a random intercept at the "psychiatrist level" (Diez-Roux, 2000). This linear mixed regression model included: current antipsychotic drug, age, gender,

Table 1
Baseline participant characteristics and comparison between Satisfaction Questionnaire completers and non-completers.

	Total ($n=5500$)		Completers ($n=3630$)		Non-completers ($n=1870$)		
	n	%	n	%	n	%	p-Value[a]
Treatment-related variables							
Current antipsychotic drug							
No current AD	895	16.3	482	13.3	413	22.1	
Olanzapine	1295	23.6	928	25.6	367	19.7	
Risperidone	1015	18.5	679	18.7	336	18.0	
Clozapine	100	1.8	71	2.0	29	1.6	
Amisulrpide	661	12.0	447	12.3	214	11.5	
First-generation antipsychotic	1530	27.8	1021	28.1	509	27.3	<.0001
Mean number of other PD[b] (SD)	1.4 (1.3)		1.5 (1.3)		1.4 (1.3)		0.0031
Hospitalization	1754	31.9	991	27.3	763	40.8	<.0001
Psychosocial therapy	1510	27.5	1043	28.7	467	25.0	0.003
Psychiatrist female	1830	33.8	1122	31.4	708	38.6	<.0001
Mean psychiatrist seniority (SD)	16.4 (8.3)		16.5 (8.3)		16.4 (8.3)		ns
Patient-related variables							
Female gender	2109	38.4	1383	38.1	726	38.8	ns
Mean age (SD)	37.5 (11.7)		37.2 (11.5)		38.1 (12.1)		0.016
Living alone	4519	82.2	2970	81.8	1549	82.9	ns
Unemployed	4568	84.1	2973	83.1	1595	86.0	0.006
No income	629	11.6	378	10.6	251	13.5	0.002
Body mass index (kg/m^2)							
<18.5	392	7.1	230	6.3	162	8.7	
18.5–24.9	2598	47.2	1673	46.1	925	49.5	
25–29.9	1595	29.0	1085	29.9	510	27.3	
≥30	915	16.6	642	17.7	273	14.6	<.0001
Schizophrenia-related variables							
Duration of illness							
<5 years	1534	33.0	1024	32.3	510	34.6	
5–10 years	1412	30.4	971	30.6	441	29.9	
>10 years	1700	36.6	1177	37.1	523	35.5	ns
Severity of schizophrenia symptoms							
Treatment-resistant SCZ	279	5.2	180	5.1	99	5.4	ns
CGI-S[c] mean score (SD)	4.7 (1.0)		4.6 (1.0)		4.9 (1.0)		<.0001
IAQ[d] mean score (SD)	22.2 (4.3)		22.2 (4.3)		22.3 (4.5)		ns
Autonomy[e] mean score (SD)	45.1 (19.7)		43.6 (19.0)		50.4 (21.5)		<.0001

[a] p-values are from chi-square tests (when comparing percentages) or Student's t-tests (when comparing means); significance level set at $p>0.05$.
[b] Other psychotropic drugs (PD) were antidepressants, anxiolytics, sedative drugs, other antipsychotic for sedative purposes, other antipsychotic for antipsychotic purposes and antiparkinson drug.
[c] Clinical Global Impression—Severity.
[d] Investigator's Assessment Questionnaire.
[e] Based on the "Social Autonomy Scale".

Please cite this article as: Nordon, C., et al., Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: Results from the ESPASS study, Schizophr. Res. (2012), doi:10.1016/j.schres.2012.05.024

Table 2
Treatment-related determinants of treatment satisfaction (univariate analysis using fully-completed satisfaction questionnaires; $n=3277$).

	Satisfaction score		Test statistic	Correlation coefficient[a]	p-Value
	n	mean (SD)			
Current antipsychotic drug					
None	373	22.4 (7.9)			
Olanzapine	851	23.5 (7.0)			
Risperidone	635	22.7 (7.0)			
Clozapine	66	24.4 (7.4)			
Amisulpride	411	23.3 (7.6)			
First-generation antipsychotic	939	21.7 (8.1)	6.32[b]		<.0001
Number of other psychotropic drugs[c]				0.003	0.89
Hospitalization					
Full-time hospitalization	872	22.0 (8.5)			
Day hospital/outpatient	2405	22.9 (7.1)	2.92[d]		0.0035
Psychosocial therapy					
Any psychosocial therapy	952	23.2 (7.5)			
None	2325	22.7 (7.6)	−2.48[d]		0.0131
Psychiatrist gender					
Female	1006	23.1 (7.6)			
Male	2222	22.5 (7.5)	−2.02[d]		0.0433
Psychiatrist seniority				−0.061	0.0005

[a] Spearman's rank correlation coefficient.
[b] Comparison test was Fisher's test for ANOVA.
[c] Other psychotropic drugs were antidepressants, anxiolytics, sedative drugs, other antipsychotic for sedative purposes, other antipsychotic for antipsychotic purposes and antiparkinson drug.
[d] Comparison test was Students *t*-test.

and all variables significantly associated with treatment satisfaction in bivariate analyses. For each included variable, the estimated and unstandardized β parameter and its 95% confidence interval were calculated. The level of significance was set at $p<0.05$. The Intraclass correlation coefficient (ICC) ρ, was calculated ($\rho=\tau_{00}/(\tau_{00}+s^2)$ to estimate residual variance of satisfaction related to the "psychiatrist level".

3. Results

Table 1 shows the baseline characteristics of the 5500 patients. Reasons for switching were: lack of efficacy ($n=2442$; 53.1%), poor tolerance ($n=1637$; 35.6%), poor adherence ($n=313$; 6.8%) or combined reasons ($n=210$; 4.6%). Regarding co-prescription, antidepressants were prescribed to 1527 (27.8%) patients, anxiolytics to 2228 (40.5%), sedative drugs to 1431 (26.0%), other antipsychotic drugs for sedative purpose to 1025 (18.6%) and antiparkinson drugs to 1087 (19.8%) patients. Comparisons of completers ($n=3630$) and non-completers ($n=1870$) (Table 1) show that non-completers were significantly older, more frequently unemployed or without income, more severely ill and less autonomous. Non-completers were less frequently under current antipsychotic drug.

3.1. Level of treatment satisfaction

Among patients with fully-completed questionnaires ($n=3277$), treatment satisfaction was good (mean = 22.7; SD = 7.5; range = [0–36]; median = 23).

3.2. Determinants of treatment satisfaction

Crude associations between treatment satisfaction and treatment-related, patient-related and schizophrenia-related variables are detailed in Tables 2 to 4. Table 5 details results of multivariate linear mixed analyses: being on any of the four SGA (olanzapine, risperidone, clozapine or amisulpride) compared to FGA, was associated with greater treatment satisfaction. The strongest association was found for patients on clozapine. Being included in psychosocial therapy was also associated with greater treatment satisfaction. Regarding confounding variables, age, but not gender, was independently associated with treatment satisfaction. Having an income remained associated with treatment satisfaction after adjustment on employment status. Surprisingly, overweight and normal weight patients were significantly less satisfied than obese patients. More severely ill patients (CGI-S and IAQ scores) had lower levels of satisfaction. Finally, $\rho=0.15$, meaning that 15% of the variance was due to unobserved variables at the "psychiatrist level".

4. Discussion

4.1. Main findings

In this nationwide observational study including non-acute schizophrenia patients requiring an antipsychotic drug switch, we assessed treatment satisfaction in 3630 patients and confirmed our hypothesis that being treated with SGA—as opposed to FGA—is associated with higher levels of satisfaction, in accordance with previous data (Rabinowitz et al., 2001; Fujikawa et al., 2008). However, our study goes further. First, numerous potentially confounding variables were considered, including employment status, BMI, symptom severity, duration of schizophrenia or level of autonomy. Second, olanzapine, risperidone, clozapine and amisulpride were studied separately, evidencing their superiority over FGA in terms of satisfaction, with a possible superiority for clozapine. We also found that patients on FGA had the same level of satisfaction as those without any current antipsychotic, independently of symptom severity or level of autonomy. Third, we assessed the potential impact of the treating psychiatrist using a mixed linear model and showed that the random "psychiatrist" effect was moderate in explaining residual variance of satisfaction.

It was previously suggested (Fujikawa et al., 2008) that the association between SGA and treatment satisfaction could be explained by better outcome, adherence or tolerance in patients treated by SGA. In our study however, symptom severity (CGI and IAQ) and tolerance

Table 3
Patient-related determinants of treatment satisfaction (univariate analysis using fully-completed satisfaction questionnaires; $n=3277$).

	Satisfaction score		Test statistic	Correlation coefficient[a]	p-Value
	n	mean (SD)			
Gender					
Female	1247	22.7 (7.6)			
Male	2030	22.7 (7.5)	−0.04[b]		0.97
Age				0.081	<.0001
Living situation					
Living alone	2674	22.6 (7.6)			
Married/cohabitating	602	23.0 (7.3)	1.18[b]		0.24
Employment status					
Unemployed	2664	22.6 (7.6)			
Employed	566	23.3 (7.0)	−2.28[b]		0.02
Income status					
No income	342	21.3 (7.7)			
Any source of income	2888	22.9 (7.5)	−3.56[b]		0.0004
Body mass index (kg/m^2)					
<18.5	196	22.4 (7.9)			
18.5–24.9	1489	22.3 (7.5)			
25–29.9	1004	22.6 (7.4)			
≥30	588	23.9 (7.5)	6.41[c]		0.0003

[a] Spearman's rank correlation coefficient.
[b] Comparison test was Students *t*-test.
[c] Comparison test was Fisher's test for ANOVA.

Please cite this article as: Nordon, C., et al., Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: Results from the ESPASS study, Schizophr. Res. (2012), doi:10.1016/j.schres.2012.05.024

(IAQ) were assessed, suggesting that the relationship between SGA and treatment satisfaction is not confounded solely by clinical and measurable outcomes. A first hypothesis is the pharmacological profile of SGA, having 5-HT2$_A$ antagonist and 5-HT1$_A$ agonist activities (Moller, 2005). 5-HT2$_A$ antagonist activity has been found to be involved in the antidepressant effect of SGA, and 5-HT1$_A$ receptor agonism could have a key cognitive function. It is also possible that these medications enhance subjective well-being, or even change perceptions of self. Another hypothesis is that being newer, SGA may enhance "hopes for recovery", a relevant theme regarding satisfaction with care in schizophrenia patients (Lester et al., 2003). It is also possible that prescription of a newer drug prompts psychiatrists to provide better information regarding the medication and to closely monitor potential side-effects. This in turn could increase satisfaction.

Taking part in psychosocial therapy was likewise associated with greater satisfaction, independently of other aspects of care. This finding emphasizes the relevance of pro-active and patient-focused treatment strategies. Previously, (Barak et al., 2001) found that psychoeducation was highly correlated with patient satisfaction. Chue (2006) reported that "lack of involvement in treatment planning", "lack of information" or "lack of involvement of family members in the care plan" are common reasons for dissatisfaction. Clinical trials on schizophrenia patients (Kuehn, 2011; Wykes et al., 2011) have suggested that psychosocial interventions enhance global functioning, but without assessing satisfaction. One explanation for our finding is that psychological therapy could be among schizophrenia patient expectations, as previously suggested in a qualitative study (Duggins and Shaw, 2006). It is also possible that more stable, more compliant and more satisfied patients are more easily included in psychosocial therapy.

To our knowledge, this is the first study to investigate the association between characteristics of the psychiatrist and patient satisfaction. Satisfaction was found to be negatively associated with psychiatrist seniority in our sample. This possibly culture-specific finding could be explained by greater awareness among younger psychiatrists of shared decision-making procedures, as approaches to schizophrenia are tending towards less paternalistic views of care. BMI was found to be positively associated with satisfaction. Although this result is counterintuitive, it has previously been shown (Fong et al., 2006) in non-psychiatric patients that obese patients reported greater satisfaction with care than normal-weight patients. The authors suggest that obese patients have lower expectations in life and are thus more satisfied with care. Another hypothesis is that obese patients are more prone to the social desirability bias (Lissner, 2002).

4.2. Limitations

Our study has several limitations. First, despite a satisfactory response rate (66%), there was a non-response bias, as less integrated and more severely ill patients were excluded from analyses. There may also be residual confounding factors. For instance, clozapine, olanzapine and amisulpride have been found to be superior to FGA for depression symptoms in schizophrenia (Leucht et al., 2009). Satisfaction could be lower in depressed patients. Unfortunately, depression was only roughly assessed in our study, using the IAQ scale. Similarly, information regarding psychiatric co-morbidity or somatic conditions was lacking. Second, technically speaking, causal inferences cannot be made as the temporal sequence between exposure and outcome is uncertain in a cross-sectional study. Nevertheless,

Table 4
Schizophrenia-related determinants of treatment satisfaction (univariate analysis using fully-completed satisfaction questionnaires; $n = 3277$).

	Satisfaction score		Statistic of test[a] (dof)	Correlation coefficient[b]	p-Value
	n	mean (SD)			
Duration of illness					
<5 years	935	22.3 (7.4)			
5–10 years	880	23.2 (7.4)			
>10 years	1061	22.9 (7.7)	3.54 (2)		0.0293
Lifetime severity of illness					
Treatment-resistant schizophrenia	161	23.1 (8.0)			
No	3057	22.7 (7.5)	−0.60 (3216)		0.55
Current severity of symptoms					
CGI-S[c] score				−0.143	<.0001
IAQ[d] score				−0.145	<.0001
Autonomy[e] level				−0.129	<.0001

[a] Comparisons tests were Students *t*-test or Fisher's test for ANOVA (Degree of Freedom).
[b] Spearman's rank correlation coefficient.
[c] Clinical Global Impression—Severity.
[d] Investigator's Assessment Questionnaire.
[e] Based on the "Social Autonomy Scale"—the greater the score the lower autonomy level.

Table 5
Independent determinants of treatment satisfaction, in French schizophrenia patients ($n = 3630$)*.

	β coefficients	S.E.	95%CI	p-Value
Treatment-related variables				
Current antipsychotic drug (ref: FGA[a])				
None	0.08	0.48	[−0.86; 1.02]	0.87
Olanzapine	1.22	0.37	[0.50; 1.95]	0.001
Risperidone	0.86	0.40	[0.07; 1.64]	0.032
Clozapine	2.45	0.97	[0.56; 4.34]	0.011
Amisulpride	1.18	0.46	[0.28; 2.07]	0.010
Hospitalization	−0.16	0.34	[−0.83; 0.51]	0.642
Psychosocial therapy	0.87	0.31	[0.26; 1.47]	0.005
Psychiatrist female	0.50	0.36	[−0.20; 1.20]	0.162
Psychiatrist seniority	−0.06	0.02	[−0.09; −0.02]	0.006
Patient-related variables				
Female gender	0.27	0.29	[−0.30; 0.83]	0.354
Age (years)	0.06	0.01	[0.03; 0.09]	<.0001
Unemployment	−0.01	0.38	[−0.75; 0.73]	0.983
No income	−0.93	0.47	[−1.85; −0.02]	0.045
Body mass index (ref: ≥30 kg/m^2)				
<18.5	−1.50	0.64	[−2.76; −0.24]	0.019
18.5-24.9	−1.36	0.39	[−2.13; −0.59]	0.0005
25 to 29.9	−1.16	0.40	[−1.95; −0.37]	0.004
Schizophrenia-related variables				
Duration of illness (ref: >10 years)				
<5 years	0.14	0.39	[−0.63; 0.90]	0.725
5–10 years	0.41	0.35	[−0.28; 1.10]	0.240
CGI-S[b] score	−0.86	0.17	[−1.19; −0.54]	<.0001
IAQ[c] score	−0.18	0.04	[−0.26; −0.11]	<.0001
Autonomy[d] level	−0.01	0.01	[−0.03; 0.01]	0.196

*Results from mixed linear regression are: β coefficients, Standard Error, 95% Confidence Interval and related *p*-value.
[a] First generation antipsychotic.
[b] Clinical Global Impression—Severity.
[c] Investigator's Assessment Questionnaire.
[d] Based on the "Social Autonomy Scale"—the greater the score the lower autonomy level.

Please cite this article as: Nordon, C., et al., Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: Results from the ESPASS study, Schizophr. Res. (2012), doi:10.1016/j.schres.2012.05.024

we can assume that antipsychotic drugs had been prescribed long before inclusion and questionnaire completion, because patients were included when their antipsychotic drug needed to be switched. Third, assessing treatment satisfaction in patients requiring initiation or a switch of antipsychotic drug in the normal course of care may seem disputable. We decided to use a population of fairly stable patients because very ill or disorganized patients might have failed to complete a satisfaction questionnaire properly. Conversely, assessing treatment satisfaction in very stable patients could have amounted to assessing satisfaction with other aspects of life than treatment alone. Finally, although we found a statistical association between satisfaction and taking SGA, the differences between satisfaction scores were still small, the greatest difference being 2.5 points for clozapine which is 7% of the maximum score. This raises the question of the "minimum clinically important difference", which cannot be resolved by this study alone.

4.3. Conclusion

To summarize these findings, being on SGA, having psychosocial therapy or being cared for by a younger psychiatrist may reflect different aspects of pro-active care plans that involve the patient, improve trust in treatment and treatment satisfaction. Schizophrenia patients obviously expect to be implicated and motivated in care plans. Psychiatrists should thus foster involvement in treatment and motivation for their schizophrenia patients.

Role of funding source

The study was initiated and financed by Brystol-Myers Squibb and Otsuka Pharmaceuticals France (data collection and management). Data were made available to our research unit for the present study, without any particular brief. The funding source did not have any part in the design, implementation, results or publication of this paper. The authors did not receive any fee from the funding source for this work.

Contributors

Clementine Nordon participated in study conception and design, statistical analyses, interpretation of results and writing of manuscript.

Frederic Rouillon participated in study conception and critical revision of the manuscript.

Caroline Barry participated in statistical analyses and critical revision of the manuscript.

Isabelle Gasquet participated in study conception and critical revision of the manuscript.

Bruno Falissard participated in study conception and design, statistical analyses, interpretation of results and critical revision of the manuscript.

All authors read the final manuscript.

Conflict of interest

Clementine Nordon has received travel support from Bristol-Myers Squibb.

Frederic Rouillon has received research grants and honorarium from Eli Lilly, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Biocodex, Sanofi-Aventis and Servier, for conference participation, advisory board participation and participation in pharmacological and epidemiological studies.

Bruno Falissard has consulted for Eli Lilly, Sanofi-Aventis, Roche, Genzyme, Novartis, HRA Pharma, Bristol-Myers Squibb, Otzuka and Servier.

Caroline Barry and *Isabelle Gasquet* have no conflict of interest to disclose.

Acknowledgments

The authors thank Angela Verdier and Emmanuelle Smith for their help in editing.

Annex. PASAP© (PAtient SAtisfaction with Psychotropics) scale [1]

You are currently receiving care for psychological difficulties and your doctor/psychiatrist has prescribed medication. We would like to know how you feel about this medication. Tick one response per question.

1. According to you, this medication is effective in treating your symptoms

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

2. This medication is a help in your daily life

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

3. You have been experiencing unpleasant side effects

   A lot of side effects ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 No side effects

4. Taking this medication is a burden for you

   Very much so ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Not at all

5. The positive aspects outweigh the negative aspects of this medication

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

6. Overall, this medication suits you

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

Concerning the doctor who prescribed the medication:

7. This doctor gave you clear information about this medication

   Not clear at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very clear

8. You feel you can trust this doctor

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

9. You feel you have a good relationship with this doctor

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

[1] This translation from French is provided for the purpose of information on content alone. It is not derived from a full translation-adaptation procedure, and cannot therefore be assumed to be suitable for use in a patient population or for research.

References

American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington DC.

Barak, Y., Szor, H., Kimhi, R., Kam, E., Mester, R., Elizur, A., 2001. Survey of patient satisfaction in adult psychiatric outpatient clinics. Eur. Psychiatry 16 (2), 131–133.

Barbui, C., Nose, M., Mazzi, M.A., Bindman, J., Leese, M., Schene, A., Becker, T., Angermeyer, M.C., Koeter, M., Gray, R., Tansella, M., 2006. Determinants of first- and second-generation antipsychotic drug use in clinically unstable patients with schizophrenia treated in four European countries. Int. Clin. Psychopharmacol. 21 (2), 73–79.

Chue, P., 2006. The relationship between patient satisfaction and treatment outcomes in schizophrenia. J. Psychopharmacol. 20 (6 Suppl), 38–56.

Diez-Roux, A.V., 2000. Multilevel analysis in public health research. Annu. Rev. Public Health 21, 171–192.

Duggins, R., Shaw, I., 2006. Examining the concept of patient satisfaction in patients with a diagnosis of schizophrenia: a qualitative study. Psychiatrist 30, 142–145.

Edlinger, M., Hofer, A., Rettenbacher, M.A., Baumgartner, S., Widschwendter, C.G., Kemmler, G., Neco, N.A., Fleischhacker, W.W., 2009. Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia. Schizophr. Res. 113 (2–3), 246–251.

Fong, R.L., Bertakis, K.D., Franks, P., 2006. Association between obesity and patient satisfaction. Obesity (Silver Spring) 14 (8), 1402–1411.

Food and Drug Administration, 2009. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: use in medical product development to support labeling claims.

Fujikawa, M., Togo, T., Yoshimi, A., Fujita, J., Nomoto, M., Kamijo, A., Amagai, T., Uchikado, H., Katsuse, O., Hosojima, H., Sakura, Y., Furusho, R., Suda, A., Yamaguchi, T., Hori, T., Kamada, A., Kondo, T., Ito, M., Odawara, T., Hirayasu, Y., 2008. Evaluation of subjective treatment satisfaction with antipsychotics in schizophrenia patients. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 32 (3), 755–760.

Gasquet, I., Tcherny-Lessenot, S., Lepine, J.P., Falissard, B., 2006. Patient satisfaction with psychotropic drugs: sensitivity to change and relationship to clinical status, quality-of-life, compliance and effectiveness of treatment. Results from a nationwide 6-month prospective study. Eur. Psychiatry 21 (8), 531–538.

Gerber, G.J., Prince, P.N., 1999. Measuring client satisfaction with assertive community treatment. Psychiatr. Serv. 50 (4), 546–550.

Gharabawi, G.M., Greenspan, A., Rupnow, M.F., Kosik-Gonzalez, C., Bossie, C.A., Zhu, Y., Kalali, A.H., Awad, A.G., 2006. Reduction in psychotic symptoms as a predictor of patient satisfaction with antipsychotic medication in schizophrenia: data from a randomized double-blind trial. BMC Psychiatry 6, 45.

Goetz, I., Tohen, M., Reed, C., Lorenzo, M., Vieta, E., 2007. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. Bipolar Disord. 9 (1–2), 45–52.

Gray, R., Rofail, D., Allen, J., Newey, T., 2005. A survey of patient satisfaction with and subjective experiences of treatment with antipsychotic medication. J. Adv. Nurs. 52 (1), 31–37.

Guy, W., 1976. CGI: Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Rockville, MD.

Kuehn, B.M., 2011. Cognitive therapy may aid patients with schizophrenia. JAMA 306 (16), 1749.

Lebow, J., 1982. Pragmatic decisions in the evaluation of consumer satisfaction with mental health treatment. Eval. Program Plann. 5 (4), 349–356.

Leguay, D., Cochet, A., Matignon, G., Hairy, A., Fortassin, O., Marion, J.M., 1998. Social Autonomy Scale. First validation data. Encéphale 24 (2), 108–119.

Leguay, D., Rouillon, F., Azorin, J.M., Gasquet, I., Loze, J.Y., Arnaud, R., Dillenschneider, A., 2010. Evolution of social autonomy scale in schizophrenia patients depending on their management. Encephale 36 (5), 397–407.

Lester, H., Tritter, J.Q., England, E., 2003. Satisfaction with primary care: the perspectives of people with schizophrenia. Fam. Pract. 20 (5), 508–513.

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R.R., Li, C., Davis, J.M., 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 373 (9657), 31–41.

Limosin, F., Gasquet, I., Leguay, D., Azorin, J.M., Rouillon, F., 2008. Body mass index and prevalence of obesity in a French cohort of patients with schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 118 (1), 19–25.

Lincoln, T.M., Lullmann, E., Rief, W., 2007. Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. Schizophr. Bull. 33 (6), 1324–1342.

Lissner, L., 2002. Measuring food intake in studies of obesity. Public Health Nutr. 5 (6A), 889–892.

Mazor, K.M., Clauser, B.E., Field, T., Yood, R.A., Gurwitz, J.H., 2002. A demonstration of the impact of response bias on the results of patient satisfaction surveys. Health Serv. Res. 37 (5), 1403–1417.

Miklowitz, D.J., Otto, M.W., Frank, E., Reilly-Harrington, N.A., Kogan, J.N., Sachs, G.S., Thase, M.E., Calabrese, J.R., Marangell, L.B., Ostacher, M.J., Patel, J., Thomas, M.R., Araga, M., Gonzalez, J.M., Wisniewski, S.R., 2007. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. Am. J. Psychiatry 164 (9), 1340–1347.

Moller, H.J., 2005. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 255 (3), 190–201.

Moret, L., Nguyen, J.M., Volteau, C., Falissard, B., Lombrail, P., Gasquet, I., 2007. Evidence of a non-linear influence of patient age on satisfaction with hospital care. Int. J. Qual. Health Care 19 (6), 382–389.

Peyre, H., Coste, J., Leplege, A., 2010. Identifying type and determinants of missing items in quality of life questionnaires: application to the SF-36 French version of the 2003 Decennial Health Survey. Health Qual. Life Outcomes 8 (16), 1–6.

Peyre, H., Leplege, A., Coste, J., 2011. Missing data methods for dealing with missing items in quality of life questionnaires. A comparison by simulation of personal mean score, full information maximum likelihood, multiple imputation, and hot deck techniques applied to the SF-36 in the French 2003 decennial health survey. Qual. Life Res. 20 (2), 287–300.

Rabinowitz, J., Bromet, E.J., Davidson, M., 2001. Short report: comparison of patient satisfaction and burden of adverse effects with novel and conventional neuroleptics: a naturalistic study. Schizophr. Bull. 27 (4), 597–600.

Ruggeri, M., Lasalvia, A., Bisoffi, G., Thornicroft, G., Vazquez-Barquero, J.L., Becker, T., Knapp, M., Knudsen, H.C., Schene, A., Tansella, M., 2003. Satisfaction with mental health services among people with schizophrenia in five European sites: results from the EPSILON Study. Schizophr. Bull. 29 (2), 229–245.

Salokangas, R.K., Honkonen, T., Stengard, E., Koivisto, A.M., 2006. Subjective life satisfaction and living situations of persons in Finland with long-term schizophrenia. Psychiatr. Serv. 57 (3), 373–381.

SAS Institute Inc., 2011. SAS® 9.3, Cary, NC, USA.

Scheffer, J., 2002. Dealing with missing data. Res. Lett. Inf. Math. Sci 3, 153–160.

Tandon, R., Devellis, R.F., Han, J., Li, H., Frangou, S., Dursun, S., Beuzen, J.N., Carson, W., Corey-Lisle, P.K., Falissard, B., Jody, D.N., Kujawa, M.J., L'Italien, G., Marcus, R.N., McQuade, R.D., Ray, S., Van Peborgh, P., 2005. Validation of the Investigator's Assessment Questionnaire, a new clinical tool for relative assessment of response to antipsychotics in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Psychiatry Res. 136 (2–3), 211–221.

Thornicroft, G., Tansella, M., Becker, T., Knapp, M., Leese, M., Schene, A., Vazquez-Barquero, J.L., 2004. The personal impact of schizophrenia in Europe. Schizophr. Res. 69 (2–3), 125–132.

Watanabe, A., Shibata, I., Kato, T., 2004. Differences of satisfaction with medication between patients with schizophrenia treated with typical antipsychotics and atypical antipsychotics. Psychiatry Clin. Neurosci. 58 (3), 268–273.

Wilson-d'Almeida, K., Karrow, A., Bralet, M.C., Bazin, N., Hardy-Bayle, M.C., Falissard, B., 2011. In patients with schizophrenia, symptoms improvement can be uncorrelated with quality of life improvement. Eur. Psychiatry [Epub ahead of print].

Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S.R., Czobor, P., 2011. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. Am. J. Psychiatry 168 (5), 472–485.

Please cite this article as: Nordon, C., et al., Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: Results from the ESPASS study, Schizophr. Res. (2012), doi:10.1016/j.schres.2012.05.024

ANNEXE 3

Nordon C, Rouillon F, Azorin JM, Barry C, Urbach M, Falissard B. **Trajectories of antipsychotic response in drug-naive schizophrenia patients: results from the 6-month ESPASS follow-up study**. Soumis à *Acta Psychiatrica Scandinavica* (en révision)

Acta Psychiatrica Scandinavica

Trajectories of antipsychotic response in drug-naive schizophrenia patients: results from the 6-month ESPASS follow-up study

Journal:	*Acta Psychiatrica Scandinavica*
Manuscript ID:	ACP-2012-3523.R1
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	12-Dec-2012
Complete List of Authors:	Nordon, Clementine; INSERM, INSERM 669 Rouillon, Frédéric; Sainte Anne Hospital Center, Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale Azorin, Jean-Michel; Sainte-Marguerite University Hospital, Department of Adult Psychiatry Barry, Caroline; INSERM, INSERM 669 Urbach, Mathieu; André-Mignot Hospital, Department of Adult Psychiatry Falissard, Bruno; INSERM, INSERM 669
Keywords:	Schizophrenia, Antipsychotics, Pharmacoepidemiology, First episode

SCHOLARONE™
Manuscripts

Title

Trajectories of antipsychotic response in drug-naive schizophrenia patients: results from the 6-month ESPASS follow-up study

Running title

Antipsychotic response in drug-naive schizophrenia

Authors

Clementine Nordon[1,2], Frederic Rouillon[2], Jean Michel Azorin[3], Caroline Barry[1], Mathieu Urbach[4], Bruno Falissard[1,5]

[1] INSERM 669, Paris-Sud University and Paris-Descartes University, Paris, France

[2] Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, Sainte Anne Hospital Center, Paris, France

[3] Department of Adult Psychiatry, Sainte-Marguerite University Hospital, Marseille, France

[4] Department of Adult Psychiatry, André-Mignot Hospital, Le Chesnay, France

[5] Public Health Department, Paul Brousse Hospital, AP-HP, Villejuif, France

Corresponding author

Dr Clementine Nordon.

Phone number: +33 1 58 41 28 48.

Email: nordon.clementine@gmail.com.

Postal address: INSERM 669, Maison des Adolescents, 97 boulevard de Port Royal, 75014 Paris, France

Abstract

Objective The aim of the present study was to explore any heterogeneity in the 6-month clinical response in antipsychotic drug-naive schizophrenia patients, and to determine predictors of that outcome.

Method 467 antipsychotic drug-naive schizophrenia patients were included in France nationwide and followed up over 6 months. In order to identify trajectories of clinical response, a latent class growth analysis was performed using the Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scores at baseline, 1, 3 and 6 months. Regression models were used to identify predictors of trajectory membership.

Results Five trajectory groups were identified: a rapid response group (n=45), a gradual response group (n=204), patients remaining mildly ill (n=133), patients remaining very ill (n=23) and a group with unsustained clinical response (n=62). Predictors of the 6-month clinical response were baseline CGI-S score (odds ratio 3.1; 95% confidence interval, 2.1-4.4) and negative symptoms (OR 1.5; 95%CI, 1.2-1.9). The sole predictor of rapid response as compared to gradual response was employment (OR 2.5; 95%CI, 1.2-4.9).

Conclusion Clinical response in schizophrenia patients 6 months after a first-ever antipsychotic drug initiation is heterogeneous. Therapeutic strategies in first episode should take account of symptoms severity and of early clinical response, in order to maximize the chances of recovery.

Keywords

Schizophrenia. Antipsychotic agents. Drug response. Heterogeneity. Trajectories.

Significant outcomes

- In drug-naive schizophrenia patients, drug response at 6 months is heterogeneous;
- Among patients showing drug response, employment was predictive of belonging to the rapid response group;
- Higher baseline levels of overall severity of schizophrenia symptoms and negative symptoms are predictive of poorer 6-month outcome;

Limitations

- Assessment of the outcome (CGI-S) was performed by the treating psychiatrist, who may have overestimated drug response;
- Duration of untreated psychosis and substance use disorders could not be assessed, which might have led to residual confounding;

Introduction

Research on schizophrenia has focused on patients with a first episode in order to gain understanding of the early evolution of the disorder, without the confounding effect of medication or possible neurodegenerative processes related to the disorder (1). Extensive information has thus been provided on predictors of outcome in first-episode schizophrenia patients in the short or long term (1-7). For instance, longer duration of untreated psychosis (DUP), more severe negative symptoms and poorer premorbid functioning at initiation of treatment were found to predict worse symptom outcomes. In these studies, different definitions of outcome were used with authors choosing either to dichotomize outcome (treatment response/non-response) or considering outcome as a continuum, taking psychopathology as well as social and occupational functioning into account. In either case, the practical impact of the results may be limited. Indeed, contrasting treatment response and non-response is a simplification of reality. Schizophrenia patients may follow different patterns of evolution after a first antipsychotic drug initiation: some may respond well and quickly to care, others may respond more slowly or even not at all. In addition, dichotomizing clinical outcomes has led to the ongoing debate about finding the right "cut-off" (8). In the other hand, using a continuous measure of outcome is not operational.

Latent Class Growth Analysis (LCGA) (9) is increasingly used in psychiatry (10, 11) to identify relatively homogeneous groups of patients in an operational manner. Several studies have explored the heterogeneity of clinical response in schizophrenia patients, in particular patients already receiving treatment. The majority of studies used data from randomized controlled trials (RCTs) and thus highly selected patients (12-14). Recently, Schennach et al. (15) published results from a real-life setting study, including patients hospitalized for broadly defined schizophrenia who were followed up for 20 weeks. They identified five groups: three

groups of patients with early response (one "considerable", one "dramatic" and one "satisfactory"), one group with gradual response and one with partial response. In addition, the authors were able to determine that three variables differed across groups, namely depressive symptoms, level of functioning and illness chronicity. Unfortunately, the authors did not explore the differences across groups further to identify predictors of early response.

Regarding clinical response in first-episode psychotic patients, Levine and Rabinowitz have provided information on trajectory groups, using data from RCTs. In a first study (16), including 497 first-episode psychotic patients followed up during 6 months, they identified five clinical trajectories: two groups of mildly ill patients at baseline with little improvement, one group including patients with no improvement, and two groups of initially very ill patients, of which one experienced a dramatic improvement over the 6-month period. In a second study (17), including 263 patients with recent-onset psychosis – not restricted to schizophrenia – they identified five clinical trajectories: a group with the "most improvement", a group with a "dramatic treatment response", a group with "the least improvement" and two groups with intermediate evolution. These results on recent-onset schizophrenia patients need to be replicated in a real-life setting.

The aims of the present study were (a) to identify distinct clinical response trajectories in antipsychotic drug-naive schizophrenia patients, 6 months after a first antipsychotic drug initiation and (b) to determine their correlates.

Methods

Study setting

The "Study of antipsychotic drug prescriptions and social autonomy in schizophrenia patients" ("*Enquête Sur les Prescriptions antipsychotiques et sur l'Autonomisation et la Socialisation des patients Schizophrènes*" – ESPASS – in French) is an observational cohort

study, designed to assess psychosocial functioning in schizophrenia patients, after antipsychotic drug change. Its rationale and design have been previously described (18, 19). The study was conducted between January 2005 and April 2006, in 995 psychiatric care settings (649 public and 69 private hospitals and 277 private practices) across Metropolitan and Overseas France.

Participants

Inclusion criteria were: (a) age ≥ 18, (b) diagnosis of schizophrenia on the basis of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) (20) and (c) requiring initiation or a change of antipsychotic drug, in the normal course of care and according to decision by the treating psychiatrist. No standardized interview was used to diagnose schizophrenia, in order to stick to real-life conditions and to maximize scope for generalising the results. All medical changes were at the discretion of the treating psychiatrist. Non-inclusion criteria were: (a) severe acute episode defined as having at least moderately delusional thoughts, hallucinations or conceptual disorganization, (b) co-prescription of mood stabilizer (lithium, valproate or carbamazepine), (c) refusal to participate or (d) being enrolled in another study. In all, 5967 schizophrenia patients were included.

For the present study, we used data for antipsychotic drug-naive patients, defined as patients who had never been treated with antipsychotic drugs for their schizophrenia symptoms. Our sample comprised 467 antipsychotic drug-naive patients.

After the study had been described and a letter of information had been given to the patient, verbal consent was required for inclusion. The verbal consent procedure was enough to fulfil requirements from the French Law on Bioethics, as this was an observational (i.e. non-interventional) study, with data being collected in the normal course of care. The study protocol and computerization of data were approved by the French ethics committees

(National Order of Physicians and French commission on data computerization and personal freedoms).

Assessments

All data were collected by the patient's treating psychiatrist during visits within the normal course of care. Assessments were performed at baseline (inclusion visit), 1, 3 and 6 months.

Baseline socio-demographic data were age, gender, employment and marital status (single vs. married/cohabiting). Baseline clinical data were duration of psychiatric care (for whatever reason), DSM-IV schizophrenia subtype, current hospitalization and prescription of psychotropic drugs. The Investigator's Assessment Questionnaire (IAQ) (21) was used to assess schizophrenia positive, negative and cognitive symptoms, as well as depressive mood. The IAQ comprises 10 items which include "positive symptoms", "negative symptoms", "cognitive impairment" and "mood symptoms". Item scores range from 1 to 5, with higher scores indicating greater severity of symptoms. Autonomy was assessed using the Social Autonomy Scale (SAS) (22) – the lower the score the higher the level of autonomy. In addition, at each follow-up visit, the psychiatrist indicated whether a change in antipsychotic drug was made during follow-up and estimated whether the patient had "adherence problems" (yes/no).

Schizophrenia symptom severity was assessed using the Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scale (23) at baseline and at each follow-up visit. CGI-S scores can range from 1 ("not ill") to 7 ("among the most severely ill patients"). This scale was used rather than the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) or the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) for several reasons: (a) to stick to real-life conditions of psychiatric assessment of patients and (b) the CGI-S is quicker to complete. In addition, the scale has been found to

correlate well with PANSS and BPRS (24). Also, CGI-S could provide better understanding of patients clinical state than does the PANSS (25).

Definitions

One-month and 6-month "clinical improvement" were defined as the difference between 1-month CGI-S and baseline CGI-S, and between 6-month CGI-S and baseline CGI-S, respectively. One-month and 6-month "percentage of improvement" were defined as the degree of clinical improvement from baseline (100 x "clinical improvement" / baseline CGI-S).

"Antipsychotic drug response" was defined based on Green et al. (26). Antipsychotic drug "responder" groups were groups of patients with a mean end-point CGI-S score < 4 and a mean percentage of improvement at 6-month ≥ 30%. Rapidity of response to antipsychotic drugs was defined based on Kinon et al. (27). A group with "rapid response" was a group of patients with a mean percentage of improvement at 1-month ≥ 20%.

Statistical analysis

All analyses were performed using SAS® 9.3 (28) and R (29) software.

First, trajectories of schizophrenia symptom severity, as measured by the CGI-S, were estimated using LCGA (9). Using the "Proc Traj" procedure, several models of quadratic order were compared, namely with 2, 3, 4, 5 and 6 trajectory groups. The model with the best fit was determined according to three criteria: (a) the Bayesian Information Criterion (BIC) being the lowest in absolute value, (b) all mean posterior probabilities (MPP) of group-membership over 0.7 and (c) the smallest possible number of groups with less than 30 patients. For the model with the best fit, the best polynomial order was subsequently determined. In each trajectory group, patient characteristics were described.

Second, in order to determine the predictors of membership in these schizophrenia symptom severity trajectories, logistic regressions were used. In line with recommendations by Hosmer & Lemeshow (30): (a) univariate analyses were used to identify potential candidates for the multivariate model at an alpha level=0.25, (b) a first multivariate logistic regression model was fitted, with a significance level set at alpha=0.1, in order to (c) include all variables independently associated with the outcome in a final multivariate logistic regression model; (d) goodness of fit was also checked.

Results

The baseline characteristics of our sample are detailed in Table 1.

CGI-S score trajectory groups

The CGI-S scale was rated in 399 (85.4%) patients at 1 month, 361 (77.3%) patients at 3 months and 363 (77.7%) patients at end-point, and 294 (63%) patients underwent all CGI-S assessments. The LCGA model that provided the best description of the patients' CGI-S evolution over the first 6 months of antipsychotic drug treatment was a five-trajectory group model (Figure 1) including a group with "gradual response" (204 patients, 43.7%), a group with "rapid response" (45 patients, 9.6%), a group of patients "remaining mildly ill" (133 patients, 28.5%), a group of patients "remaining very ill" (23 patients, 4.9%) and a group of patients with "unsustained clinical improvement" (62 patients, 13.2%). Table 2 details the CGI-S mean scores and the incremental changes at baseline and each follow-up visit, as well as percentages of improvement at 1 and 6 months, in each group.

According to our definition, the "gradual response" and "rapid response" groups were considered as antipsychotic drug responder groups (n=249; 53.3%). Groups of patients "remaining mildly ill" and "remaining very ill" were considered as antipsychotic drug non-responder groups (n=156; 33.4%). In the "unsustained clinical improvement" group, mean

CGI-S score was low at baseline, slightly decreased at 1 month, but tended to increase slightly afterwards. This group of patients was neither responder nor non-responder, according to our definition.

Table 1 details characteristics and comparisons of patients from each trajectory group. The "gradual response" and "rapid response" groups contained the highest proportion of paranoid patients, over 42%. Patients from the "rapid response" group were more frequently female and had the highest rate of employment. Patients "remaining very ill" were more frequently single and without any income. Baseline characteristics were significantly different across groups for severity of symptoms (CGI-S and IAQ) and level of autonomy.

Predictors of evolution

The non-responder groups (defined as a mean 6-month CGI-S score ≥ 4 and a mean 6-month percentage of improvement < 30%; n=156) were compared to the responder groups (n=249 patients). Table 3 details the crude associations with non-response and results of the final multivariate model. Three baseline predictors of antipsychotic drug non-response at 6 months were identified: the CGI-S score, the IAQ-negative symptoms score and, to a lesser extent, the IAQ-mood score. Results were unchanged after adjustment on antipsychotic drug treatment initiated at baseline (First-Generation Antipsychotics – FGA – vs. Second-Generation Antipsychotics – SGA). This model accounted for 22% of the variance (R^2=0.22) and correlation between CGI-S score and IAQ-negative symptoms was low (Spearman's coefficient r=0.21, p<.0001).

The two responder groups were compared (45 patients with "rapid response" vs. 204 patients with "gradual response"). Table 3 details the crude odds of being a "rapid responder" as compared to a "gradual responder", and the final multivariate model. Current employment

significantly predicted membership in the “rapid response” group, with a 150% increased probability of membership.

From observation of our trajectories, we hypothesized that the extent of immediate response would predict the subsequent extent of response. Using the whole sample, we thus performed linear regression analyses to test whether the 6-month clinical improvement would be predicted by the first-month clinical improvement, independently from the two predictors of non-response found above. The multivariate model confirmed that the extent of clinical improvement at one month (β=0.59; p<.0001) was a strong predictor of the extent of improvement at 6 months, independently from baseline CGI-S score (β=0.48; p<.0001) and baseline negative symptoms (β=-0.18; p=.0015). This model explained 36% of the total variance (R^2=0.36).

Attitude towards medication

At baseline, 14 patients were on anxiolytics and 11 on antidepressants. At the end of the inclusion visit, 250 (53.5%) patients were prescribed aripiprazole, 95 (20.3%) risperidone, 79 (16.9%) olanzapine, 29 (6.2%) amisulpride, 13 patients were prescribed a FGA and 1 patient was prescribed clozapine.

Figure 2 shows the frequency of antipsychotic drug change and of adherence problems, in each trajectory group, during follow-up. Antipsychotic drug change occurred in 80 (20.1%) patients between baseline and 1 month, 56 (15.5%) patients between 1 and 3 months and 42 (11.6%) patients between the 3 month and end-point visits. Antipsychotic drug change was the most frequent in the “remaining very ill” group, with nearly 40% changing between baseline and 1 month and still 20% between the 3-month and end-point visits. The frequency of adherence problems increased over time but remained low, concerning less than 8% of patients at end-point. “Rapid response” and “gradual response” groups had a similar pattern of

adherence problems. At 1 month, patients “remaining mildly ill” and “remaining very ill” had about the same frequency of adherence problems, but evolved differently, patients “remaining mildly ill” having increasing adherence problems and patients “remaining very ill” exhibiting decreasing rates of adherence problems.

Discussion

The aims of this nationwide observational study including 467 antipsychotic drug-naive schizophrenia patients were to identify distinct trajectories of clinical evolution 6 months after the first antipsychotic drug initiation and to determine the characteristics and predictors of outcome.

Main results

In terms of clinical response 6 months after a first-ever antipsychotic drug treatment, schizophrenia patients exhibit five distinct trajectories. The five groups identified were “rapid response”, “gradual response”, patients “remaining mildly ill”, patients “remaining very ill” and patients with “unsustained clinical improvement”. This result confirms and emphasizes the heterogeneity of clinical response within the first six months of treatment, in a real-life setting and using a sample of antipsychotic drug-naïve patients with strictly defined schizophrenia and no severe psychotic symptoms. A group of good (or rapid) responders had been previously identified (13, 15, 16), almost in the same proportion as in our study. We also identified a group of patients with unsustained response to treatment, as in the work by Case et al. (13) and Schennach et al. (15). These patients seemed to be better integrated socially, more autonomous and they had a lower CGI-S score than other patients. It is thus intriguing why they did not improve on antipsychotic drug therapy. Unfortunately, it is outside the scope of this study to sort this out.

Although our trajectory model was based on a 6-month follow-up, our results show that patterns of clinical response diverge rapidly after antipsychotic drug initiation. Indeed, at one month, CGI-S scores and percentages of improvement already differed across groups. In addition, the one-month percentage of improvement strongly predicted end-point outcome, regardless of trajectory group membership and independently from baseline severity of symptoms. It has been previously suggested that in some patients, the antipsychotic effect starts in the first week of drug initiation (31). In addition, previous studies have shown that early response was predictive of subsequent outcomes (remission or response), defined in dichotomous fashion (8, 32-34). Our study confirms this result, but using a continuum in outcome, i.e. the degree of improvement. In the clinical practice, there may be relevant implications of being able to detect at an early stage, how a patient is likely to evolve. For instance, antipsychotic drug change could be envisaged in the first four weeks, according to clinical response. Interestingly, this did not seem to actually occur in our study. Indeed, antipsychotic drug change at one month was twice as frequent in patients "remaining very ill" as in those "remaining mildly ill", although neither group was actually responding to drug therapy. This suggests that what led psychiatrists to change antipsychotic drugs at one month was the current severity of symptoms rather than the evolution of symptoms.

One half of the patients had responded to drug therapy six months after drug initiation. This proportion is strictly comparable to that of the 6-month clinical response in another European observational cohort, the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO), including drug-naive and non-naive patients (35).

Another main result was that a higher baseline level of negative symptoms predicted non-response at 6 months, independently from baseline overall severity of symptoms (CGI-S), these two variables being weakly correlated. The association between negative symptoms and outcome has already been reported (2, 5-7, 36, 37) but we also found that in treatment

responders, the level of negative symptoms was associated with the rapidity of treatment response, the “rapid response” group of patients having a lower level of negative symptoms at baseline compared to the “gradual response” group. However, this association did not reach significance in the multivariate analysis, possibly due to a lack of statistical power. The baseline level of negative symptoms is thus of particular interest because it predicts the patient’s probability of treatment response and possibly the rapidity of the response. Patients with higher levels of negative symptoms may experience greater difficulty taking the medication regularly, hence the poorer treatment response. Another explanation could be provided by pharmacogenetic studies, on the hypothesis of the existence of common genetic factors between high initial level of negative symptoms and treatment responsiveness (38). A practical implication of this finding is the possibility for a clinician to anticipate non-response in patients with higher levels of negative symptoms, to provide adequate information to care-givers and family and to adapt non-drug treatment. For instance, psychosocial interventions could be prescribed since the first month of treatment for patients showing high level of negative symptoms, thus allowing a better prognostic (39). Also, some authors consider that early use of clozapine, as another therapeutic option, should be assessed (40).

Although premorbid adjustment was not assessed as such, we used proxy variables, namely employment, marital status and level of autonomy. In our study, patients with “rapid response” as opposed to “gradual response” were more frequently married (or cohabiting) or employed, had a higher level of autonomy and a lower level of negative symptoms. Overall, this suggests that “rapid” responders had better premorbid social functioning than other responders. This result is in line with Levine & Rabinowitz (16) who found that good premorbid functioning predicted membership in the “best treatment response” group at 6 months. It also supports what has already been evidenced regarding premorbid functioning,

namely that poor premorbid functioning may be predictive of relapse (3) and poor long-term outcome (6).

Overall, it was interesting to note that as regards clinical response (its heterogeneity, global rate and predictors) this population of antipsychotic drug-naïve patients was not very different from a non-naïve population, in contrast to what has been previously suggested (41). This finding could suggest that patterns of therapeutic response are stable throughout the evolution of the disorder.

Strengths and limitations

Our sample was similar to those in other studies in terms of gender, employment rate (42, 43) and marital status (5). However, the mean age of our patients was older compared to previous studies on first-episode schizophrenia patients, indicating mean ages between 25 (1, 5) and 27 (6, 7). Indeed, we included antipsychotic drug-naïve patients and not strictly defined "first-episode" patients, who are younger because the first episode occurs a few years before first antipsychotic drug initiation. However, the aim of our study was to focus on the follow-up of patients after their first-ever antipsychotic drug treatment. Further to this, the response rate was in line with that of a previous cohort study including fist-episode schizophrenia patients (1). Our sample was representative of antipsychotic drug-naïve schizophrenia patients.

Several limitations to our study should be raised. First, the outcome (CGI-S) was assessed by the treating psychiatrists who may have overestimated clinical response. However, in real-life conditions, it is the same psychiatrist who assesses the patient and makes the related therapeutic decisions. As mentioned above, the rates of therapeutic response were realistic. Second, the lack of information regarding DUP, which is the time from first psychotic symptoms to initiation of adequate antipsychotic treatment, or regarding substance use disorder may have led to residual confounding in the association between baseline level of

negative symptoms and non-response. Indeed, a longer DUP has been found to be associated with both poorer outcome (36, 44, 45) and baseline severity of negative symptoms, although this association was found to be moderate (45). Also, alcohol use disorder has been found to be associated with lower antipsychotic drug response in first-episode psychosis (26) and it could be associated with negative symptoms. Regarding cannabis use, the results on outcome after first-episode psychosis are more conflicting (46, 47). However, there is no reason to believe that this confounding effect modified our results regarding the trajectories, based only on the CGI-S scores. Further studies are required to replicate these finding, with a more complete assessment of comorbidity and history of symptoms. Third, the naming of our trajectory groups was subjective and only aimed at making the present article easier to read. Thus, any extrapolation of the naming of the groups should be avoided. Finally, rates of adherence problems were much lower to what is usually observed. This may be due to the poor reliability of the measure ("does the patient have adherence problems?").

Conclusion

We demonstrated the heterogeneity of clinical response in schizophrenia patients, 6 months after a first-ever antipsychotic drug initiation. We also found that the greater the first-month improvement, the greater the 6-month improvement, regardless of baseline severity of overall symptoms. Another predictor of good clinical improvement was a lower baseline level of negative symptoms. In patients responding to treatment, the best predictor of early response was employment. Therapeutic strategies should take these parameters into account from the outset, in order to maximize the chances that the patient will recover from the first episode.

Acknowledgments

The authors acknowledge help from Leyla Depret-Bixio, Anne Filipovics, Rosine Arnaud, Jean-Yves Loze and Anne Dillenschneider in providing support in data management and Angela Verdier for her help in editing.

Declaration of interest

The study was initiated and financed by Brystol-Myers Squibb and Otsuka Pharmaceuticals France (data collection and management). Data were made available to our research unit for the present study, without any particular brief. The funding source did not have any part in the design, implementation, statistical analyses, results or publication of this paper. The authors did not receive any fee from the funding source for this work.

Conflict of interest

Clementine Nordon, Caroline Barry and *Mathieu Urbach* have no conflict of interest to disclose.

Frederic Rouillon has received research grants and honorarium from Eli Lilly, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Biocodex, Sanofi-Aventis and Servier, for conference participation, advisory board participation and participation in pharmacological and epidemiological studies.

Jean Michel Azorin has undertaken consultancy work for Lilly, Janssen, Sanofi-Aventis, Lundbeck, AstraZeneca, and Bristol-Myers-Squibb; and has received honoraria from Lilly, Janssen, Lundbeck, Sanofi-Aventis, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer, and Novartis in relation to conference presentations.

Bruno Falissard has consulted for Eli Lilly, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Roche, Genzyme, Novartis, HRA Pharma, Bristol-Myers Squibb, Otzuka and Servier.

References

1. ROBINSON DG, WOERNER MG, ALVIR JM et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 1999;**156**:544-549.

2. GASQUET I, HARO JM, NOVICK D, EDGELL ET, KENNEDY L, LEPINE JP. Pharmacological treatment and other predictors of treatment outcomes in previously untreated patients with schizophrenia: results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. Int Clin Psychopharmacol 2005;**20**:199-205.

3. UCOK A, POLAT A, CAKIR S, GENC A. One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006;**256**:37-43.

4. HUBER CG, NABER D, LAMBERT M. Incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis: definition, prevalence and predictors. Expert Opin Pharmacother 2008;**9**:2027-2038.

5. WHITTY P, CLARKE M, MCTIGUE O et al. Predictors of outcome in first-episode schizophrenia over the first 4 years of illness. Psychol Med 2008;**38**:1141-1146.

6. WHITE C, STIRLING J, HOPKINS R et al. Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. Psychol Med 2009;**39**:1447-1456.

7. SIMONSEN E, FRIIS S, OPJORDSMOEN S et al. Early identification of non-remission in first-episode psychosis in a two-year outcome study. Acta Psychiatr Scand 2010;**122**:375-383.

8. SCHENNACH-WOLFF R, SEEMULLER FH, MAYR A et al. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. Br J Psychiatry 2010;**196**:460-466.

9. NAGIN DS. Group-Based Modeling of Development. Harvard University Press, Massachusetts USA, 2005.

10. PINGAULT JB, COTE SM, GALERA C et al. Childhood trajectories of inattention, hyperactivity and oppositional behaviors and prediction of substance abuse/dependence: a 15-year longitudinal population-based study. Mol Psychiatry 2012; [Epub ahead of print].

11. COLE VT, APUD JA, WEINBERGER DR, DICKINSON D. Using latent class growth analysis to form trajectories of premorbid adjustment in schizophrenia. J Abnorm Psychol 2012;**121**:388-395.

12. LEVINE SZ, LEUCHT S. Elaboration on the early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: treatment response trajectories. Biol Psychiatry 2010;**68**:86-92.

13. CASE M, STAUFFER VL, ASCHER-SVANUM H et al. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. Psychol Med 2011;**41**:1291-1300.

14. STAUFFER V, CASE M, KOLLACK-WALKER S et al. Trajectories of response to treatment with atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia pooled from 6 double-blind, randomized clinical trials. Schizophr Res 2011;**130**:11-9.

15. SCHENNACH R, MEYER S, SEEMULLER F et al. Response trajectories in "real-world" naturalistically treated schizophrenia patients. Schizophr Res 2012;**139**:218-224.

16. LEVINE SZ, RABINOWITZ J. Trajectories and antecedents of treatment response over time in early-episode psychosis. Schizophr Bull 2010;**36**:624-632.

17. LEVINE SZ, RABINOWITZ J, CASE M, ASCHER-SVANUM H. Treatment response trajectories and their antecedents in recent-onset psychosis: a 2-year prospective study. J Clin Psychopharmacol 2010;**30**:446-449.

18. LIMOSIN F, GASQUET I, LEGUAY D, AZORIN JM, ROUILLON F. Body mass index and prevalence of obesity in a French cohort of patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2008;**118**:19-25.

19. NORDON C, ROUILLON F, BARRY C, GASQUET I, FALISSARD B. Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: Results from the ESPASS study. Schizophr Res 2012;**139**:211-217.

20. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fourth edition - revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

21. TANDON R, DEVELLIS RF, HAN J et al. Validation of the Investigator's Assessment Questionnaire, a new clinical tool for relative assessment of response to antipsychotics in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Psychiatry Res 2005;**136**:211-221.

22. LEGUAY D, COCHET A, MATIGNON G, HAIRY A, FORTASSIN O, MARION JM. [Social Autonomy Scale. First validation data]. Encephale 1998;**24**:108-119.

23. GUY W. CGI: Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Department of Health, Education, and Welfare. Rockville MD, USA, 1976.

24. LEUCHT S, KANE JM, ETSCHEL E, KISSLING W, HAMANN J, ENGEL RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. Neuropsychopharmacology 2006;**31**:2318-2325.

25. LEUCHT S, KANE JM, KISSLING W, HAMANN J, ETSCHEL E, ENGEL RR. What does the PANSS mean? Schizophr Res 2005;**79**:231-238.

26. GREEN AI, TOHEN MF, HAMER RM et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. Schizophr Res 2004;**66**:125-135.

27. KINON BJ, CHEN L, ASCHER-SVANUM H et al. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res 2008;**102**:230-240.

28. SAS INSTITUTE INC. SAS® 9.3. Cary NC, USA, 2011.

29. R CORE TEAM. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2012.

30. HOSMER DW, LEMESHOW S. Applied Logistic Regression – second edition. In Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics eds. John Wiley & Sons, 2000.

31. AGID O, KAPUR S, ARENOVICH T, ZIPURSKY RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. Arch Gen Psychiatry 2003;**60**:1228-1235.

32. CORRELL CU, MALHOTRA AK, KAUSHIK S, MCMENIMAN M, KANE JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. Am J Psychiatry 2003;**160**:2063-2065.

33. KINON BJ, CHEN L, ASCHER-SVANUM H et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2010;**35**:581-590.

34. SCHENNACH R, RIESBECK M, MAYR A et al. Should early improvement be re-defined to better predict the maintenance of response in first-episode schizophrenia patients? Acta Psychiatr Scand 2012; [Epub ahead of print].

35. HARO JM, EDGELL ET, NOVICK D et al. Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. Acta Psychiatr Scand 2005;**111**:220-231.

36. VERMA S, SUBRAMANIAM M, ABDIN E, POON LY, CHONG SA. Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. Acta Psychiatr Scand 2012;**126**:282-289.

37. SHRIVASTAVA A, SHAH N, JOHNSTON M, STITT L, THAKAR M. Predictors of long-term outcome of first-episode schizophrenia: A ten-year follow-up study. Indian J Psychiatry 2010;**52**:320-326.

38. REYNOLDS GP. The pharmacogenetics of symptom response to antipsychotic drugs. Psychiatry Investig 2012;**9**:1-7.

39. LEWIS SW, TARRIER N, DRAKE RJ. Integrating non-drug treatments in early schizophrenia. Br J Psychiatry Suppl 2005;**48**:s65-71.

40. AGID O, ARENOVICH T, SAJEEV G et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. J Clin Psychiatry 2011;**72**:1439-1444.

41. SILVESTRI S, SEEMAN MV, NEGRETE JC et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. Psychopharmacology (Berl) 2000;**152**:174-180.

42. SINGH SP, CROUDACE T, AMIN S et al. Three-year outcome of first-episode psychoses in an established community psychiatric service. Br J Psychiatry 2000;**176**:210-216.

43. GASQUET I, HARO JM, TCHERNY-LESSENOT S, CHARTIER F, LEPINE JP. Remission in the outpatient care of schizophrenia: 3-year results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study in France. Eur Psychiatry 2008;**23**:491-496.

44. MARSHALL M, LEWIS S, LOCKWOOD A, DRAKE RJ, JONES P, CROUDACE T. Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients. Arch Gen Psychiatry 2005;**62**:975-983.

45. PERKINS DO, GU H, BOTEVA K, LIEBERMAN JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. Am J Psychiatry 2005;**162**:1785-1804.

46. HIDES L, DAWE S, KAVANAGH DJ, YOUNG RM. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. Br J Psychiatry 2006;**189**:137-143.

47. GONZALEZ-PINTO A, ALBERICH S, BARBEITO S et al. Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. Schizophr Bull 2011;**37**:631-639.

Table 1. Baseline characteristics of antipsychotic drug-naive schizophrenia patients (n=467) and comparison between trajectory groups; results are numbers and percentages, unless stated otherwise

	Total sample (n=467)		Gradual response (n=204)		Rapid response (n=45)		Remaining mildly ill (n=133)		Remaining very ill (n=23)		Unsustained response (n=62)		*p*-value
Female gender	171	36.6	74	36.3	18	40.0	51	38.4	6	26.1	22	35.5	0.820**
Age [a] (years)	31.3	(11.0)	30.7	(10.1)	32.2	(11.4)	31.5	(11.8)	31.3	(9.5)	32.1	(12.3)	0.955*
Single (vs. married/cohabiting)	399	85.4	178	87.3	33	73.3	118	88.7	21	91.3	49	79.0	0.058†
Currently employed	104	22.3	41	20.3	17	37.8	24	18.1	5	21.7	17	27.4	0.061**
No income	157	33.8	67	33.2	13	28.9	51	38.3	9	39.1	17	27.4	0.530**
Psychiatric care duration [a] (years)	2.7	(5.8)	3.0	(6.5)	2.4	(5.6)	2.7	(5.5)	3.8	(6.9)	1.7	(3.5)	0.778*
Schizophrenia paranoid subtype	191	40.9	94	46.1	19	42.2	51	38.4	7	30.4	20	32.3	0.230**
Symptoms severity at baseline													
CGI-S [b] total score [a]	4.7	(0.9)	4.8	(0.6)	4.7	(0.8)	5.1	(0.6)	6.1	(0.5)	3.3	(0.6)	<.0001*
IAQ [c] positive symptom score [a]	3.2	(1.1)	3.3	(1.0)	3.2	(1.0)	3.3	(1.1)	3.6	(1.3)	2.4	(0.9)	<.0001*
IAQ negative symptom score [a]	3.0	(1.1)	2.9	(1.0)	2.6	(0.9)	3.3	(1.0)	3.8	(1.0)	2.4	(1.0)	<.0001*
IAQ cognitive impairment score [a]	2.7	(1.0)	2.6	(0.9)	2.5	(0.8)	3.0	(0.9)	3.1	(1.1)	2.2	(0.9)	<.0001*
IAQ mood score [a]	2.1	(1.1)	2.2	(1.1)	2.5	(1.2)	2.0	(1.0)	2.2	(1.3)	2.1	(0.9)	0.279*
Autonomy [d] score [a]	44.3	(19.1)	44.1	(18.4)	38.1	(17.5)	48.7	(18.4)	60.0	(20.0)	34.4	(17.0)	<.0001*
Psychiatric care at baseline													
FGA [e]	13	2.8	4	2.0	1	2.2	5	3.8	2	8.7	1	1.6	0.313†
Hospitalization	202	43.3	91	44.6	26	57.8	57	43.2	10	43.5	18	29.0	0.058**

** Chi^2 test; * Kruskal-Wallis test; † Exact Fisher test
[a] Mean (standard deviation);
[b] Clinical Global Impression-Severity scale;
[c] Investigator Assessment Questionnaire;
[d] Assessed by the Social Autonomy Scale;
[e] First-Generation Antipsychotic drug

Table 2. Symptoms severity at baseline and each follow-up visit, incremental mean change from the last follow-up visit and percentage of clinical improvement at 1 month and 6 months, in each trajectory group of antipsychotic drug-naive schizophrenia patients (n=467); results are means (standard deviation), unless stated otherwise

	Baseline	**1 month**			**3 months**		**6 months**		
	CGI-S[a] score (n=467)	**CGI-S[a] score (n=399)**	**Δ[b] from baseline**	**% of improvement[c] from baseline**	**CGI-S[a] score (n=361)**	**Δ[b] from 1 month**	**CGI-S[a] score (n=363)**	**Δ[b] from 3 months**	**% of improvement[c] from baseline [c]**
Total sample (n=467)	4.7 (0.9)	4.1 (1.0)	0.6 (0.9)	12%	3.8 (1.2)	0.4 (0.9)	3.5 (1.3)	0.3 (0.8)	26%
Responder groups									
Gradual response (n=204)	4.8 (0.6)	4.1 (0.6)	0.7 (0.9)	14%	3.7 (0.6)	0.4 (0.9)	3.3 (0.6)	0.5 (0.8)	31%
Rapid response (n=45)	4.7 (0.8)	3.6 (0.9)	1.4 (1.1)	28%	1.8 (0.6)	1.5 (1.0)	1.5 (0.5)	0.4 (0.7)	67%
Non-responder groups									
Remaining mildly ill (n=133)	5.1 (0.6)	4.9 (0.5)	0.2 (0.6)	4%	4.7 (0.6)	0.1 (0.7)	4.7 (0.6)	0.1 (0.8)	8%
Remaining very ill (n=23)	6.1 (0.5)	6.0 (0.2)	0 (0.4)	1%	5.6 (0.6)	0.5 (0.6)	5.4 (0.8)	0.2 (0.6)	11%
Unsustained response (n=62)	3.32 (0.6)	2.76 (0.5)	0.6 (0.8)	15%	2.82 (0.5)	0 (0.6)	2.85 (0.9)	0 (0.8)	14%

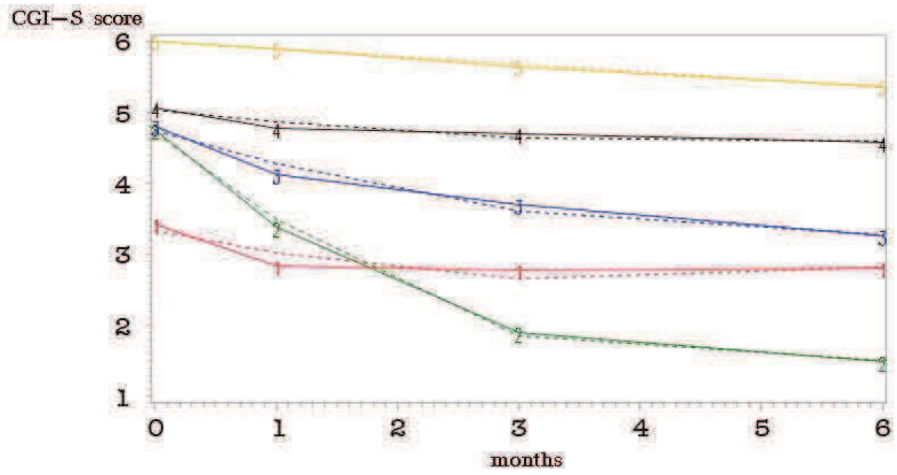
[a] Clinical Global Impression-Severity;
[b] Δ: incremental mean change was calculated as the difference between CGI-S at the present visit and CGI-S at the last follow-up visit;
[c] 1-month and 6-month percentages of improvement from baseline were calculated using: 100 x ("clinical improvement" / baseline CGI-S), where clinical improvement is the difference between 1-month CGI-S and baseline CGI-S, and 6 month CGI-S and baseline CGI-S respectively;

Table 3. Baseline predictors of treatment response at 6 months (as opposed to non-response) and of rapid response (as opposed to gradual response), in antipsychotic-naive schizophrenia participants (n=405); results are the Odds Ratio (OR), its 95% Confidence Interval (95%CI) and the *p*-value from the Wald Chi^2 test

	Predictors of non-response compared to response						**Predictors of rapid response compared to gradual response**					
	Univariate logistic models			Final multivariate logistic model (R^2=0.22)			Univariate logistic models			Final multivariate regression model (R^2=0.06)		
	OR	95%CI	*p*-value	OR	95%CI	*p*-value	OR	95%CI	*p*-value	OR	95%CI	*p*-value
Female gender	0.98	0.65-1.49	0.93				1.17	0.61-2.27	0.64			
Age (years)	1.00	0.99-1.02	0.65				1.01	0.98-1.04	0.38			
Single (vs. married/cohabiting)	1.47	0.80-2.71	0.21				0.40	0.18-0.88	0.02			
Currently employed	0.74	0.45-1.23	0.25				2.38	1.19-4.77	0.01	2.46	1.22-4.94	0.012
No income	0.77	0.50-1.17	0.21				1.22	0.60-2.48	0.58			
Psychiatric care duration (years)	1.00	0.97-1.03	0.99				0.98	0.93-1.04	0.58			
Schizophrenia paranoid subtype	0.71	0.47-1.07	0.10				0.86	0.45-1.64	0.64			
Symptom severity at baseline												
CGI-S [a] total score	3.10	2.20-4.37	<.0001	3.06	2.14-4.36	<.0001	-	-	-			
IAQ [b] positive symptom score	1.07	0.89-1.29	0.47				0.97	0.70-1.33	0.85			
IAQ-negative symptom score	1.61	1.31-1.97	<.0001	1.53	1.24-1.89	<.0001	0.72	0.52-1.00	0.05			
IAQ-cognitive impairment score	1.64	1.31-2.06	<.0001				0.81	0.57-1.16	0.25			
IAQ-mood score	0.85	0.70-1.03	0.09	0.82	0.66-1.00	0.054	1.29	0.97-1.72	0.08			
Autonomy score [c]	1.02	1.01-1.03	0.0002				0.98	0.96-1.00	0.05			
Hospitalization	0.86	0.57-1.29	0.46				1.70	0.89-3.26	0.11	1.74	0.89-3.37	0.103

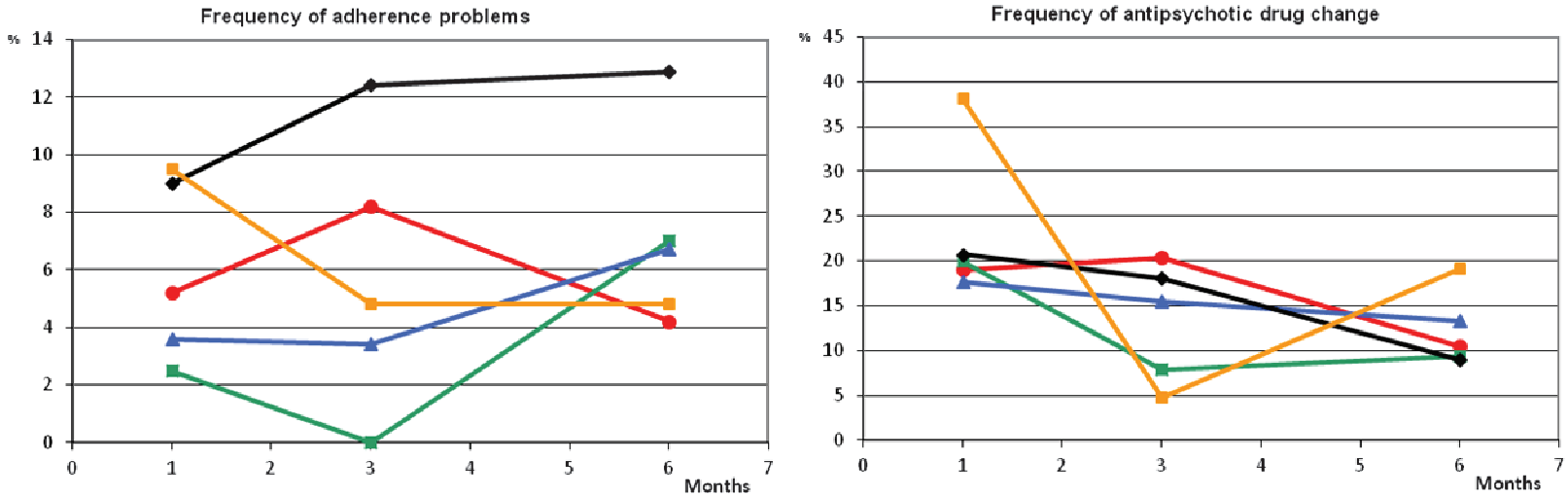
[a] Clinical Global Impression-Severity scale;
[b] Investigator Assessment Questionnaire;
[c] Assessed by the Social Autonomy Scale

Figure 1. Trajectory groups of clinical evolution as assessed by the Clinical Global Impression-Severity scale, over a 6-month follow-up, in antipsychotic drug-naive schizophrenia patients (n=467)



1=Unsustained clinical improvement (n=62)
2=Rapid response (n=45)
3=Gradual response (n=204)
4=Remaining mildly ill (n=133)
5=Remaining very ill (n=23)

Figure 2. Frequency of "adherence problems" and antipsychotic drug change, in each trajectory of clinical evolution – as assessed by the Clinical Global Impression-Severity scale – over a 6-month follow-up, in antipsychotic drug-naive schizophrenia patients (n=467). The legend shows the numbers (%) in each group.



Unsustained response (n=62)	3 (5.2)	4 (8.2)	2 (4.2)	11 (19.0)	10 (20.4)	5 (10.4)
Rapid response (n=45)	1 (2.5)	0 (0.0)	3 (7.0)	8 (20.0)	3 (7.9)	4 (9.3)
Gradual response (n=204)	6 (3.6)	5 (3.4)	10 (6.7)	30 (17.8)	23 (15.5)	20 (13.3)
Remaining mildly ill (n=133)	10 (9.0)	13 (12.4)	13 (12.9)	23 (20.7)	19 (18.1)	9 (8.9)
Remaining very ill (n=23)	2 (9.5)	1 (4.8)	1 (4.8)	8 (38.1)	1 (4.8)	4 (19.1)

Annexe 4

Nordon C, Falissard B, Gérard S, Angst J, Azorin JM, Luquiens A, Reed C, Lukasiewicz M, Gasquet I. **Patient satisfaction with psychotropic drugs: validation of the PAtient SAtisfaction with Psychotropic (PASAP) scale in patients with bipolar disorder**. Soumis à *European Psychiatry* (en révision)

Title

Patient satisfaction with psychotropic drugs: validation of the PAtient SAtisfaction with Psychotropic (PASAP) scale in patients with bipolar disorder

Authors, affiliations and adresses

Clementine Nordon[1] (nordon.clementine@gmail.com; +33 6 15 40 33 86)
Bruno Falissard[1] (falissard_b@wanadoo.fr; +33 6 81 82 70 76)
Stephanie Gerard[2] (gerard_stephanie@lilly.com; +33 1 55 49 30 99)
Jules Angst[3] (jules.angst@bli.uzh.ch; +41 1 384 24 46)
Jean-Michel Azorin[4] (Jean-michelRoch.AZORIN@ap-hm.fr; +33 4 91 74 40 82)
Amandine Luquiens[1, 5] (amandineluquiens@yahoo.fr; +33 1 45 59 40 18)
Catherine Reed[6] (reed_catherine@lilly.com; +44 127 648 32 43)
Michael Lukasiewicz[1] (michael.lukasiewicz@gmail.com; + 33 1 41 29 45 19)
Isabelle Gasquet[1, 7] (isabelle.gasquet@gmail.com; +33 1 40 27 31 85)

1 INSERM 669 and Paris-Sud University and Paris-Descartes University
Maison des Adolescents, 97 boulevard de Port Royal, 75014 Paris, France
2 PRA Structure - Economie de la Sante, Lilly France
17, rue Pagès, 92150 Suresnes, France
3 Zurich University Psychiatric Hospital
Lenggstr. 31, Mail Box 68, CH-8029 Zurich, Switzerland
4 Service de psychiatrie adulte, Sainte Marguerite University Hospital Centre
270, boulevard de Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France
5 Département de Psychiatrie et d'Addictologie, Paul Brousse Hospital
12, avenue Paul-Vaillant Couturier, 94804 Villejuif cedex, France
6 Lilly Research Centre, Eli Lilly and Company Limited
Erl Wood Manor, Sunninghill Rd, Windlesham, Surrey, GU20 6PH, United Kingdom
7 Direction de la Politique Médicale, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
3, avenue Victoria 75004 Paris, France

Corresponding author

Clementine Nordon

INSERM U669, "Paris Sud Innovation Group in Adolescent Mental Health"

Maison des Adolescents, 97 boulevard de Port Royal, 75014 Paris, France

nordon.clementine@gmail.com

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the study team, all the French investigators of EMBLEM and patients participating to the PASAP addendum. The authors also thank Caroline Barry (INSERM 669) for re-reading the manuscript.

Conflict of interest

Bruno Falissard has consulted for Eli Lilly, Sanofi, Roche, Genzyme, Novartis, HRA Pharma, Bristol-Myers Squibb, Otsuka and Servier.

Stephanie Gerard is an employee at Eli Lilly and Company Limited.

Jules Angst has served on the advisory board for Lilly, Janssen, Lundbeck and Sanofi, on the speaker's bureau for Lilly, Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca, and was a consultant for Sanofi.

Jean-Michel Azorin has undertaken consultancy work for Lilly, Janssen, Sanofi, Lundbeck, AstraZeneca, and Bristol-Myers-Squibb; and has received honoraria from Lilly, Janssen, Lundbeck, Sanofi, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer, and Novartis in relation to conference presentations.

Catherine Reed is an employee and minor stockholder at Eli Lilly and Company Limited

Michael Lukasiewicz is a former employee of Lilly and is currently employed by AstraZeneca.

Clementine Nordon, *Amandine Luquiens* and *Isabelle Gasquet* have no conflict of interest to disclose.

Abstract

Purpose. The PAtient SAtisfaction with Psychotropic (PASAP) scale is a self-completed questionnaire measuring satisfaction with psychotropic medication. The aim of the study was to describe its development in French and its psychometric properties.

Materials and methods. Scale construction was based on an extensive search of the literature. The item reduction process required semi-structured interviews of psychiatric outpatients (n=30). The final version of the PASAP is a 9-item, 5-point Likert-type scale, covering the scope of effectiveness and adherence. To assess the psychometric properties of the scale, French patients with an acute manic episode (n=314) from a large European observational cohort completed the PASAP scale 3 months after psychotropic treatment initiation/change. Internal validity and reliability were assessed using principal component analysis (PCA). Concurrent validity was assessed using comparisons to physician-rated satisfaction with life, illness severity, mood relapse, compliance and side-effects.

Results. Participation rate was 68.4%. PCA was in favour of uni-dimensionality. Cronbach's α coefficient was 0.85 (95%CI 0.83-0.88). All five concurrent measures were significantly associated with the PASAP score.

Conclusion. The PASAP scale showed good psychometric properties in a large bipolar population and thus seems adequate for evaluating treatment satisfaction. Its short length and good acceptability makes it suitable for clinical research.

Key words: Psychometry and assessments in psychiatry; patient-reported outcomes; patient satisfaction; psychotropic drugs; validation study.

1. Introduction

Treatment satisfaction is "the extent to which treatment fulfils the wants, wishes and desires for treatment" [32]. Treatment must be understood as a concept that encompasses not only medication, but also health services, including the physician and the staff. Measuring satisfaction with health services thus consists of assessing a very broad range of service aspects, from the availability of medical visits, social worker or therapy, to the professional's behaviour or the service costs [44] and also, trust in the physician, information provided or any other aspect of patient-physician relationship [30]. Regarding satisfaction with medication, it is not only limited to self-perceived efficacy of treatment. It encompasses a host of other dimensions including effectiveness, tolerability, convenience, compliance and information on treatment.

In psychiatric patients, treatment satisfaction is an increasingly used patient-reported outcome [35], first and foremost because it was shown that treatment satisfaction is related to adherence [15, 30], quality of life [52] and long-term outcomes [23]. Several instruments have been validated to assess treatment satisfaction in psychiatric patients [35]. The Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) [3] was developed to assess effectiveness, side-effects, convenience and global satisfaction, in psychiatric or non-psychiatric patients. In schizophrenia patients, several scales have been developed [52] to assess either attitude towards antipsychotics, for instance the Drug Attitudes Inventory (DAI) [26] and the Attitudes towards Neuroleptic Treatment questionnaire [28], or the subjective effects of antipsychotics [37]. These scales are focused on one disorder or one type of medication, which does not allow comparisons between different types of medication (e.g., mood stabilizers and antipsychotics are both used to treat bipolar disorder). Also, in all the scales, including TSQM, only satisfaction with medication is explored and not the therapeutic relationship for which additional scales have been developed [35]. It is very important to take

into account both dimensions together as they may be intricate notions. In order to enhance adherence, both trust in the physician and satisfaction with medication may influence the patient's adherence to care. Another important issue regarding satisfaction scales is how to find a good balance between a very accessible and quick-to-complete questionnaire and a more exhaustive one, encompassing the whole range of concepts that have been described. Currently available scales are long, with more than 10 or 20 items, which may lead to lower participation or completion rates. Hence the development of "short versions" [35, 52] of the DAI (from 30 to 10 items), the Verona Service Satisfaction Scale (from 82 to 54 and then 32 items) [43] and more recently, the TSQM (from 14 to 9 items). Conversely, single-item scales may fail to account for important aspects of patient satisfaction with medication [20].

For these reasons, we developed a short but multi-item self-administered questionnaire, to assess satisfaction with psychotropic medication in patients, regardless of their disorder. The PASAP (PAtient SAtisfaction with Psychotropic) scale covers the entire scope of effectiveness and adherence: efficacy, tolerability, convenience, therapeutic relationship and global satisfaction.

The aim of the present paper is to describe the development of the PASAP scale in French and its psychometric properties.

2. Material and methods

2.1. PASAP scale development and content validity

The scale was developed in 2004 by Dr Gasquet (IG), a psychiatrist with extensive expertise in patient satisfaction with health services [20-22, 36, 45].

To begin with, a PUBMED search was performed on validated French and English instruments, from the existing literature. More than 50 articles were examined (complete list available upon request to authors). In order to capture references from the broad medical field,

where extensive research had occurred, we searched for articles on “general satisfaction” [13], “treatment satisfaction” [3, 9, 10, 51], “satisfaction with care” [12, 27] and “patients expectations” [34]. In order to capture relevant references from the psychiatry field, we searched for articles on “satisfaction with services” [24, 40, 44], “compliance” [4, 26], “subjective experience” [5, 16], “subjective well-being” [17, 39], “subjective effects” [37] or “attitudes towards” medication [28] and “subjective tolerability” [50]. In parallel to this search, we used the results of a previous study where a structural equation model of patients’ satisfaction [20] suggested the existence nine relevant dimensions: “subjective perception of (1) effectiveness on symptoms and (2) global functioning” (i.e., non-clinical aspects), (3) subjective perception of “side effects”, (4) attitude towards side effects, (5) “attitude toward the actual idea of treatment”, (6) global impression on the medication and lastly, three items regarding satisfaction with the physician: (7) “relationship with the physician, (8) information given on the treatment and (9) confidence in the prescriber”. The literature produced multiple formulations for each dimension, hence an item reduction phase using semi-structured interviews of patients.

Individual semi-structured interviews were conducted by three practitioners (including IG) working at the Paul Guiraud psychiatric hospital (Villejuif, France), with 30 volunteer outpatients suffering from various psychiatric disorders (schizophrenia, mood or anxiety disorders). The objectives of the interviews were (a) to ensure that the scale captured the important aspects of psychotropic treatment, (b) to assess and optimize item formulation by choosing between different possible formulations and (c) to ensure a good understanding of each item.

Eventually, the scale was made of 9 items on current psychotropic treatment (items 1 to 6) and on the psychiatrist (items 7 to 9). A 5-point Likert type scale was used for each item, from

"not at all" to "very much so" (see Appendix). The PASAP scale is a self-administrated questionnaire that takes about three minutes to fill-in.

2.2. PASAP scale validation study participants

The PASAP scale validation study was performed on the French subgroup of an observational study cohort. Briefly, the "European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM)" study was a European study designed to assess the 2-year outcomes of bipolar disorder patients after psychotropic drug initiation/change during a manic/mixed episode [25]. The study started in December 2002. Patients inclusion criteria were: (1) age >18, (2) acute manic or mixed episode according to DSM-IV [1] or ICD-10, (3) a need for initiation or switch of psychotropic medication (lithium, anticonvulsants or antipsychotics) in the normal course of care and (4) participant consent.

The psychiatrist assessed illness severity at baseline, 3 and 6 months using the Clinical Global Impression for Bipolar disorder (CGI-BP) [48]. He also assessed at 3 and 6 months:

- presence of a mood relapse;
- adverse events, by rating (1: present; 2: present but not interfering with the patient's functioning and 3: present and interfering) each possible effect (dystonia, akathisia, Parkinsonism, tardive dyskinesia, sedation, memory loss/concentration difficulties, dizziness, gastro-intestinal problems, tremor, sexual dysfunction, polyuria/nocturia, insomnia and menstrual disturbance);
- compliance over the past four weeks, by assessing whether the patient took the medication "almost always", "about half the time" or "almost never";
- work functioning and life satisfaction during the previous year, using the LIFE questionnaire [29].

The patient completed the Drug Attitude Inventory (DAI-10) [26] at 3 and 6 months.

In parallel to EMBLEM study, all of the 126 French investigators were informed via mail about the PASAP scale validation study and were requested to ask their patients to fill-in the PASAP scale at 3 and 6 months after psychotropic drug change (i.e., baseline). The PASAP scale was mailed to the patient at home and was to be returned in a prepaid envelope, directly to the study management team. Data were collected and managed anonymously.

2.3. Validation

Validation analyses were performed using data at 3 months, to assess internal validity, reliability and concurrent validity. Data at 3 and 6 months were used to assess sensitivity to change. All analyses were performed using the SAS® 9.2 software package [47]. The sample size was calculated according to Falissard et al. [18, 42] and estimated at n=200. All tests were two-tailed with a type 1 error set at α=5%.

PASAP scale "responders" were patients who filled-in the PASAP scale at 3 months and sent it back to the study management team. In order to assess the non-participation bias, baseline characteristics of the PASAP scale "responders" and of the French EMBLEM participants were described and compared using χ^2 tests and Student's t-tests. Response rate to each item was detailed. Also, distributions of answer to each item were calculated in order to detect a potential ceiling or floor effect.

2.3.1. Internal validity and reliability

Dimensionality and factorial structure were investigated using explanatory factor analysis (PROC FACTOR). Observation of the scree-plot (observed clear elbow) [11] was used, rather than Kaiser's eigenvalues-greater-than-one rule which tends to overestimate dimensionality [53]. The proportion of variance explained by each principal component was calculated. The factorial structure of the scale was studied using a varimax rotation performed on a 3-factor basis. Items were considered as related to each factor if they revealed loadings greater than 0.4. To complete internal validity evaluation, "inter-item" and "item-total score" Pearson's

correlation coefficients were calculated. The total score was the sum of each item, the higher the score, the better the satisfaction. The range was thus (5–45), which was subsequently standardized ($Score_{std}$) into a range (0–100), using the following formula: $Score_{std}$=[(100(Score-a)/(b-a)], where a=5 and b=45. Internal consistency reliability was assessed by calculating Cronbach's α coefficient [14] (a coefficient of at least 0.7 was expected).

2.3.2. Concurrent validity

We hypothesized that at 3 months, treatment satisfaction measured with the PASAP scale would be associated with: (a) satisfaction with life (LIFE), (b) illness severity (CGI-BP), (c) presence (yes/no) of a mood relapse, (d) compliance over the past 4 weeks and (e) adverse events. The associations were estimated using Kruskall-Wallis non-parametric tests for non independent samples.

2.3.3. Responsiveness (sensitivity to change)

Effect sizes were computed using the standardized response mean (SRM=mean change/standard deviation of change) [33] between 3 and 6 months, for treatment satisfaction (PASAP), severity of symptoms (CGI-BP) and attitude toward medication (DAI-10). According to previous authors [46], an effect size of at least 0.2 was considered as supporting sensitivity to change. However, a moderate change was expected, because the first assessment occurred 3 months after treating a manic/mixed episode when most of the clinical improvement has usually already occurred.

3. Results

3.1. Sample and response rate

The PASAP scale was sent to 459 French EMBLEM patients. From this group, 314 returned the PASAP scale to the study management team (responders), giving a response rate of 68.4%. Characteristics of responders are detailed in Table 1. Responders and the whole

French EMBLEM group only differed regarding the proportion of inpatients at baseline, which was greater in the French EMBLEM subgroup (32.0% vs. 19.8%, $p<.001$). Response rate to each item (Table 2) was high, with non-response rates lower than 0.4%. There was no floor or ceiling effect.

3.2. Validation data

3.2.1. Internal validity

Observation of the scree-plot was in favour of uni-dimensionality (Figure 1), 43.4% of the variance was contained in the first principal component (Factor 1). Factorial analysis performed after varimax rotation (Table 3) on the 3 factors was also supporting uni-dimensionality. Indeed, in the first dimension (Factor 1), items loadings were all greater than 0.4 except for item 3 ("Experiencing problems") whose loading was 0.38. Also, loadings with Factor 1 were all higher than those with Factors 2 or 3, except for item 3.

Regarding “inter-item” correlation (Table 3), all Pearson’s coefficients were between 0.25 and 0.82, except for item 3. High “item-total score” correlation coefficients were observed for all items (between 0.56 and 0.80) again, except for item 3 (0.36). The internal consistency of the PASAP scale was good with a Cronbach’s α coefficient=0.85 and 95% CI=0.83-0.88.

3.2.2. Satisfaction score and concurrent validity

Three months after inclusion, satisfaction was good in responders, with a mean PASAP score of 74.6 (SD=17.1) and a range of (11.1-100.0). Lower quartile, median and upper quartile were 63.9, 75.0 and 88.9, respectively.

At 3 months, PASAP score was significantly associated with illness severity (CGI-BP Overall), compliance and relapse of bipolar disorders (Table 4). Regarding satisfaction with life over the previous year, patients who were reported as “satisfied” by the clinician had a mean PASAP score=80.6 (SD=14.0), compared to PASAP score=67.3 (SD=18.7) for patients who were reported as “dissatisfied” by the clinician. Finally, regarding clinician evaluation of

adverse events (Table 5), for each adverse event, the PASAP score was superior when it was "not present", compared to "present but not interfering".

3.2.3. Responsiveness between 3 and 6 months

The PASAP sensitivity to change measured as an effect size over a 12-week period (Table 6) was higher than the effect size of the other measured scales (CGI-BP Overall, CGI-BP mania, CGI-BP depression and DAI-10).

4. Discussion

PASAP scale was specifically designed to assess treatment satisfaction in psychiatric patients.

4.1. Psychometric properties and usefulness of the PASAP scale

4.1.1. Representativeness and acceptability

The present validation study utilised data from a large observational study (EMBLEM) including bipolar patients with manic or mixed episodes and requiring a change of medication. Observational studies provide better conditions than clinical trials to assess effectiveness [49] or satisfaction due to the real-life setting, when patients and physicians follow the standard course of care. Participants of the present study were taken from the French subgroup of EMBLEM study and were shown to be representative of all participating French patients [6]. The 68.4% participation rate was good and formed a large sample of 314 patients. The PASAP scale is made of only 9 items and its mean completion time is rather short (3 minutes) which may have contributed to good participation. Response rate to each item was very high, which is also in favour of good acceptability.

4.1.2. Psychometric properties

Firstly, the explanatory factor analysis showed good internal consistency and uni-dimensionality of the PASAP scale. The PASAP scale thus allows assessment of global patient opinion on both the treatment and the physician as two components of the overall satisfaction with treatment. In mental health it is of particular importance to assess the

relationship with the prescriber, skills of the prescriber and information provided by the prescriber on treatment. Secondly, concurrent validity was fairly good. In the present study, bipolar patients who did not relapse within the first 3 months of follow-up, declared higher level of treatment satisfaction. Also, there were significant associations between treatment satisfaction and illness severity, compliance and tolerability, which is in line with previous studies [4, 8, 20, 38]. We also found a significant association between patients' satisfaction with life over the previous year, as assessed by the clinician, and self-reported treatment satisfaction. This is an important result because previous studies assessing the relation between quality of life and treatment satisfaction gave conflicting results: quality of life was found correlated to treatment satisfaction in the general medical field [2, 41] but such was not the case in a previous psychiatric study [31]. Regarding the association between treatment satisfaction and each possible adverse event, we found that treatment satisfaction was always superior when the side-effect was "not present" according to the clinician. The non significance of the association between treatment satisfaction and extrapyramidal symptoms (dystonia, akathisia, Parkinsonism and tardive dyskinesia) was probably due to the very small number of patients in the "present and is interfering" group. Thirdly, sensitivity to change was high, although assessed between 3 and 6 months, i.e. during an interval of time when clinical improvement was possibly less dramatic than just after treatment adaptation.

4.2 Limitations

Regarding the scale, a number of possible limitations can be raised. Firstly, two pairs of items may seem redundant owing to the high "inter-item" correlation: (1) "Abilities of the physician" and "Relationship with the physician", and (2) "Medication is effective on symptoms" and "Medication helps in daily life". However, all items were kept in the questionnaire because they seemed to provide specific information, according to previous studies. For the former pair of items, technical and interpersonal skills of physicians are

considered as different aspects of satisfaction in the literature [7, 19] even if they were previously found statistically correlated [7]. Ben-Sira et al. [7] have studied general practitioner-patient relationships and have found that patient satisfaction with medical care was related to the perceived affective qualities of the physicians' communicative behaviour (patient-physician relationship) rather than its content (abilities). Similarly, for the latter pair of items, "Medication is effective on symptoms" is related to a clinical aspect (symptoms of disease) whereas "Medication helps in daily life" refers to daily quality of life. The two items are thus of different semantic contents. Secondly, the correlations between "Experiencing problems" and other items were modest, probably due to the ambiguity of the sentence. This item thus requires rewording and we suggest the use of "experiencing unpleasant side effects" instead. This reformulated item would need to be validated in a further study.

Regarding the study itself, some limitations may be noted. Firstly, there may be a non-participation bias as only 20% of participants to the PASAP validation study were hospitalized at baseline (compared to 32% in the French EMBLEM cohort). Indeed, the PASAP validation study was designed for outpatients (mailed questionnaire) and thus, patients who were still hospitalized 3 months after inclusion were not included. These patients were potentially more severe bipolar patients. However, baseline severity of symptoms (CGI-BP) did not differ between the two groups. Secondly, only patients with manic or mixed episode were included and not bipolar patients with depressive episode. Thirdly, overweight or obesity was not assessed among potential adverse events and thus our study did not allow assessment of the impact of weight on patient satisfaction. Fourthly, the minimum clinically important difference (MCID) of the PASAP score could not be tested using data of the EMBLEM study. Indeed, score interpretation tests require an anchor scale, filled-in by the same person as the target scale (here, the patient) and of a large scope (e.g. a visual analogue scale). Unfortunately, no such scale had been used in the EMBLEM study. Finally and most

importantly, no test-retest was performed due to practical reasons. The PASAP scale was sent at home and it would have been complicated to mail the questionnaire two times - for instance at 3 months - and ensure that the patient did not fill in the two versions at the same time. A further study should be performed to determine the most appropriate MCID value of the PASAP score and the scale reliability over time.

4.3 Conclusion

Patient satisfaction with treatment is a complex concept especially in mental health. However, the PASAP scale showed good psychometric properties (good internal consistency and concurrent validity) in a population of bipolar patients experiencing a manic or mixed episode and change of medication. It provides a good estimate of patients' opinion on treatment. Further studies should replicate these findings to other psychiatric disorders and also assess reproducibility using test-retest. Also, the PASAP scale could be compared with other indicators of healthcare quality in psychiatric settings.

References

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fourth edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.

[2] Asadi-Lari M, Packham C, Gray D. Patients' satisfaction and quality of life in coronary artery disease. Health Qual Life Outcomes 2003;1:57-63.

[3] Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes 2004;2:12-24.

[4] Awad AG, Voruganti LN. New antipsychotics, compliance, quality of life, and subjective tolerability--are patients better off? Can J Psychiatry 2004;49:297-302.

[5] Awad AG, Voruganti LN, Heslegrave RJ, Hogan TP. Assessment of the patient's subjective experience in acute neuroleptic treatment: implications for compliance and outcome. Int Clin Psychopharmacol 1996;11 Suppl 2:55-9.

[6] Azorin JM, Luquiens A, Aubrun E, Reed C, Gasquet I, Lukasiewicz M. [Management of patients with acute manic or mixed episodes and outcome at three months]. Encephale 2010;36:226-35.

[7] Ben-Sira Z. Affective and instrumental components in the physician-patient relationship: an additional dimension of interaction theory. J Health Soc Behav 1980;21:170-80.

[8] Bos A, Vosselman N, Hoogstraten J, Prahl-Andersen B. Patient compliance: a determinant of patient satisfaction? Angle Orthod 2005;75:526-31.

[9] Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. Diabetes Care 1999;22:530-2.

[10] Cappelleri JC, Cefalu WT, Rosenstock J, Kourides IA, Gerber RA. Treatment satisfaction in type 2 diabetes: a comparison between an inhaled insulin regimen and a subcutaneous insulin regimen. Clin Ther 2002;24:552-64.

[11] Cattell RB. The scree test for the number of factors. Multivariate Behavioral Research 1966;1:245-76.

[12] Cherkin D, Deyo RA, Berg AO. Evaluation of a physician education intervention to improve primary care for low-back pain. II. Impact on patients. Spine (Phila Pa 1976) 1991;16:1173-8.

[13] Clotet B, Carmena J, Pulido F, Luque I, Rodriguez-Alcantara F. Adherence, quality of life, and general satisfaction with co-formulated zidovudine, lamivudine, and abacavir on antiretroviral-experienced patients. HIV Clin Trials 2004;5:33-9.

[14] Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. Psychometrika 1951;16:297-334.

[15] Day JC, Bentall RP, Roberts C, Randall F, Rogers A, Cattell D, et al. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. Arch Gen Psychiatry 2005;62:717-24.

[16] Day JC, Bentall RP, Warner S. Schizophrenic patients' experiences of neuroleptic medication: a Q-methodological investigation. Acta Psychiatr Scand 1996;93:397-402.

[17] de Haan L, Weisfelt M, Dingemans PM, Linszen DH, Wouters L. Psychometric properties of the Subjective Well-Being Under Neuroleptics scale and the Subjective Deficit Syndrome Scale. Psychopharmacology (Berl) 2002;162:24-8.

[18] Falissard B. [Mesurer la subjectivité en santé : perspective méthodologique et statistique]. Paris: Masson; 2001.

[19] Fitzpatrick R. Surveys of patients satisfaction: I--Important general considerations. BMJ 1991;302:887-9.

[20] Gasquet I, Tcherny-Lessenot S, Lepine JP, Falissard B. Patient satisfaction with psychotropic drugs: sensitivity to change and relationship to clinical status, quality-of-life, compliance and effectiveness of treatment. Results from a nation-wide 6-month prospective study. Eur Psychiatry 2006;21:531-8.

[21] Gasquet I, Villeminot S, Dos Santos C, Vallet O, Verdier A, Kovess V, et al. [Cultural adaptation and validation of questionnaires measuring satisfaction with the French health system]. Sante Publique 2003;15:383-402.

[22] Gasquet I, Villeminot S, Estaquio C, Durieux P, Ravaud P, Falissard B. Construction of a questionnaire measuring outpatients' opinion of quality of hospital consultation departments. Health Qual Life Outcomes 2004;2:43.

[23] Gharabawi GM, Greenspan A, Rupnow MF, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, Zhu Y, et al. Reduction in psychotic symptoms as a predictor of patient satisfaction with antipsychotic medication in schizophrenia: data from a randomized double-blind trial. BMC Psychiatry 2006;6:45.

[24] Gigantesco A, Morosini R, Bazzoni A. Quality of psychiatric care: validation of an instrument for measuring inpatient opinion. Int J Qual Health Care 2003;15:73-8.

[25] Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. Bipolar Disord 2007;9:45-52.

[26] Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. Psychol Med 1983;13:177-83.

[27] Kalda R, Polluste K, Lember M. Patient satisfaction with care is associated with personal choice of physician. Health Policy 2003;64:55-62.

[28] Kampman O, Lehtinen K, Lassila V, Leinonen E, Poutanen O, Koivisto A. Attitudes towards neuroleptic treatment: reliability and validity of the attitudes towards neuroleptic treatment (ANT) questionnaire. Schizophr Res 2000;45:223-34.

[29] Keller MB, Lavori PW, Friedman B, Nielsen E, Endicott J, McDonald-Scott P, et al. The Longitudinal Interval Follow-up Evaluation. A comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry 1987;44:540-8.

[30] Kerse N, Buetow S, Mainous AG, 3rd, Young G, Coster G, Arroll B. Physician-patient relationship and medication compliance: a primary care investigation. Ann Fam Med 2004;2:455-61.

[31] Koivumaa-Honkanen HT, Honkanen R, Antikainen R, Hintikka J, Viinamaki H. Self-reported life satisfaction and treatment factors in patients with schizophrenia, major depression and anxiety disorder. Acta Psychiatr Scand 1999;99:377-84.

[32] Lebow J. Pragmatic decisions in the evaluation of consumer satisfaction with mental health treatment. Eval Program Plann 1982;5:349-56.

[33] Liang MH, Fossel AH, Larson MG. Comparisons of five health status instruments for orthopedic evaluation. Med Care 1990;28:632-42.

[34] Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, Britten N. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. BMJ 1997;315:1211-4.

[35] McCabe R, Saidi M, Priebe S. Patient-reported outcomes in schizophrenia. Br J Psychiatry Suppl 2007;50:s21-8.

[36] Moret L, Nguyen JM, Pillet N, Falissard B, Lombrail P, Gasquet I. Improvement of psychometric properties of a scale measuring inpatient satisfaction with care: a better response rate and a reduction of the ceiling effect. BMC Health Serv Res 2007;7:197.

[37] Naber D. A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. Int Clin Psychopharmacol 1995;10 Suppl 3:133-8.

[38] Naber D, Karow A. Good tolerability equals good results: the patient's perspective. Eur Neuropsychopharmacol 2001;11 Suppl 4:S391-6.

[39] Naber D, Moritz S, Lambert M, Pajonk FG, Holzbach R, Mass R, et al. Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. Schizophr Res 2001;50:79-88.

[40] Perreault M, Rogers WL, Leichner P, Sabourin S. Patients' requests and satisfaction with services in an outpatient psychiatric setting. Psychiatr Serv 1996;47:287-92.

[41] Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GE, Wolffenbuttel BH, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:458-63.

[42] Rouquette A, Falissard B. Sample size requirements for the internal validation of psychiatric scales. Int J Methods Psychiatr Res 2011;20:235-49.

[43] Ruggeri M, Dall'Agnola R, Bisoffi G. Factor analysis of the Verona service satisfaction scale-82 and development of reduced versions Intern J Meth Psychiatr Res 1996;6:23-38.

[44] Ruggeri M, Lasalvia A, Dall'Agnola R, van Wijngaarden B, Knudsen HC, Leese M, et al. Development, internal consistency and reliability of the Verona Service Satisfaction Scale--European Version. EPSILON Study 7. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. Br J Psychiatry Suppl 2000;s41-8.

[45] Salomon L, Gasquet I, Mesbah M, Ravaud P. Construction of a scale measuring inpatients' opinion on quality of care. Int J Qual Health Care 1999;11:507-16.

[46] Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. Pharmacoeconomics 1999;15:141-55.

[47] SAS. SAS 9.2 Software. 9.2 ed. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc; 2002-2008.

[48] Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. Psychiatry Res 1997;73:159-71.

[49] Verdoux H, Begaud B. Pharmaco-epidemiology: what do (and don't) we know about utilisation and impact of psychotropic medications in real-life conditions? Br J Psychiatry 2004;185:93-4.

[50] Voruganti LN, Awad AG. Personal evaluation of transitions in treatment (PETiT):a scale to measure subjective aspects of antipsychotic drug therapy in schizophrenia. Schizophr Res 2002;56:37-46.

[51] Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. Diabet Med 2001;18:619-25.

[52] Wolters HA, Knegtering H, van den Bosch RJ, Wiersma D. Effects and side effects of antipsychotic treatment in schizophrenia: pros and cons of available self-rating scales. Schizophr Res 2009;112:114-8.

[53] Zwick WR, Velicer WF. Comparison of five rules for determining the number of components to retain. Psychological Bulletin 1986;99:432-42.

Table 1. Baseline characteristics and comparisons of PASAP scale responders[1] and overall EMBLEM French participants

	PASAP scale "responders"[1] (N=314)		EMBLEM French participants (N=795)	
	n	**%**	**n**	**%**
Socio-demographic data				
Age[2]	46.3	13.4	45.7	13.7
Female gender	171	56.3	450	58.4
Highest education level	73	23.3	190	24.1
Independent residence	252	80.3	611	77.0
History of Bipolar Disorder				
No. of manic/mixed episode in the last 12 months				
1	177	56.6	453	57.3
2	84	26.8	218	27.6
3	16	5.1	45	5.7
>3	18	5.8	27	3.4
Unknown	18	5.8	48	6.1
No. of depressive episodes in the last 12 months				
0	127	40.6	323	40.8
1	115	36.7	282	35.6
2	37	11.8	88	11.1
3	17	5.4	36	4.6
>3	5	1.6	12	1.5
Unknown	12	3.8	51	6.4
At least 1 lifetime suicide attempt	122	39.7	285	36.7
Age <20 at 1st bipolar symptoms	32	12.3	97	15.3
Age[2] at 1st admission for psychiatric symptoms	32.0	11.6	32.0	12.0
Age[2] at 1st contact with psychiatric services	32.3	11.3	31.7	11.5
Current severity of symptoms				
Hospitalization	62	19.8	254	32.0**
CGI-BP overall score[2]	2.9	1.6	2.8	1.5
CGI-BP hallucination/delusion sub-score[2]	1.4	0.9	1.5	1.0
HAMD-5 score[2]	2.8	2.9	2.7	2.8
YMRS score[2]	8.0	8.6	7.9	8.3

[1]: "Responders" were PASAP scale validation study participants with at least 1 of the 9 items completed

[2]: mean, Standard Deviation (SD)

**: Chi^2 test *p*-value <0.001

Table 2. PASAP items response rate among the PASAP scale completers (n=314) at 3 months

	Short heading[1]	non-response	"not at all" 1	2	3	4	"very much so" 5
		%	%	%	%	%	%
I1	Medication effective on symptoms	0.3	1.9	7.6	20.4	34.1	35.7
I2	Medication helps in daily life	0	1.6	8.6	22.9	31.9	35.0
I3	Experiencing problems[2]	0	27.4	33.1	21.3	14.7	3.5
I4	Medication is a burden[2]	0.3	25.5	22.9	24.2	18.5	8.6
I5	More positive aspects than negative	0	34.4	23.6	23.3	15.9	2.9
I6	Overall satisfaction	0	1.6	7.0	20.4	40.5	30.6
I7	Information given by physician	0.3	1.3	2.9	10.8	35.7	49.0
I8	Abilities of the physician	0	0.6	1.6	6.4	28.3	63.1
I9	Relationship with the physician	0	0.3	1.3	6.7	24.5	67.2

[1]: see Appendix for exact wording of the items
[2]: inverse rating, where 1 corresponds to "very much so" and 5 corresponds to "not at all"

Table 3. Inter-item Pearson correlation coefficients and factors loading, computed after varimax rotation regarding data at 3 months

	"Item-item" correlation									"Item-total score" correlation	Rotated factorial analysis		
	I1	**I2**	**I3**	**I4**	**I5**	**I6**	**I7**	**I8**	**I9**		**Factor 1**	**Factor 2**	**Factor 3**
I1 Medication effective on symptoms	1	0.78	0.26	0.34	0.44	0.64	0.33	0.45	0.40	0.78	0.72	-0.06	0.58
I2 Medication helps in daily life		1	0.25	0.40	0.44	0.63	0.37	0.46	0.40	0.80	0.72	-0.10	0.44
I3 Experiencing problems[1]			1	0.56	0.30	0.31	0.16	0.13	0.08	0.36	0.38	-0.46	-0.10
I4 Medication is a burden[1]				1	0.43	0.51	0.34	0.33	0.31	0.56	0.66	-0.61	-0.30
I5 More positive aspects than negative					1	0.41	0.33	0.35	0.28	0.56	0.53	-0.18	0.09
I6 Overall satisfaction						1	0.38	0.43	0.35	0.74	0.68	-0.21	0.24
I7 Information given by physician							1	0.69	0.63	0.60	0.66	0.24	-0.20
I8 Abilities of the physician								1	0.82	0.69	0.82	0.44	-0.20
I9 Relationship with the physician									1	0.63	0.74	0.40	-0.20

[1]: inverse rating, where 1 corresponds to "very much so" and 5 corresponds to "not at all"

Table 4. Relationship between PASAP score and compliance, illness severity and relapse, among the PASAP scale responders (n=314) at 3 months

		PASAP score		
	n	**mean**	**SD**	**p-value**[1]
Items of the LIFE questionnaire[2]				
Work impairment over the previous year				
Unable to work	51	72.9	18.5	
Severe impairment	25	69.4	16.0	
Moderate impairment	72	72.6	16.5	
Mild impairment	50	72.8	15.7	
No impairment	100	79.5	16.0	
Not applicable	17	71.7	21.6	0.021
Satisfaction with life over the previous year				
Satisfaction	157	80.6	14.0	
No opinion	97	69.7	17.2	
Dissatisfaction	60	67.3	18.7	<0.001
Illness Severity (CGI-BP Overall)				
≤ 2	155	78.2	15.2	
3-5	136	69.2	18.4	
≥ 6	23	81.3	11.9	<0.0001
Relapse of bipolar disorder since baseline				
Yes	38	62.5	17.1	
No	274	76.3	16.3	<0.0001
Compliance in the past 4 weeks				
Almost always	276	75.8	16.6	
About half the time	32	67.3	18.0	
Almost never	4	56.3	13.7	0.001

[1]: *p*-value from Kruskall-Wallis test

[2]: the LIFE questionnaire was completed by the physician

Table 5. Relationship between PASAP score and adverse events among the PASAP scale responders (n=314) at 3 months

	Not present		Present but not interfering[1]		Present and interfering[1]		
	PASAP score						
	n	mean (SD[2])	n	mean (SD)	n	mean (SD)	p-value[3]
Any adverse event	132	79.3 (18.2)	151	72.4 (15.0)	32	65.1 (15.8)	<0.001
Dystonia	300	75.0 (17.1)	13	63.7 (13.5)	1	86.1	0.028
Akathisia	299	75.0 (16.9)	15	65.6 (18.9)	0	-	0.045
Parkinsonism	288	75.1 (17.1)	26	68.1 (15.8)	0	-	0.032
Tardive dyskinesia	305	74.8 (17.2)	8	65.6 (11.4)	0	-	0.097
Sedation	234	76.7 (17.3)	72	67.5 (15.2)	9	75.6 (11.9)	0.001
Memory/concentration difficulties	195	78.1 (17.7)	107	69.9 (13.6)	12	58.1 (17.4)	<0.001
Dizziness	289	75.0 (16.9)	25	69.6 (18.4)	0	-	0.109
Gastro-intestinal problems	284	75.1 (17.1)	26	68.7 (17.4)	4	69.4 (8.2)	0.138
Tremor	263	75.6 (17.1)	44	69.1 (16.7)	6	67.6 (10.8)	0.020
Sexual dysfunction	255	76.4 (17.1)	50	68.1 (14.3)	8	57.6 (14.3)	<0.001
Polyuria/Nocturia	306	74.7 (17.1)	8	66.3 (15.7)	0	-	0.182
Insomnia	283	75.6 (17.1)	24	63.7 (13.1)	7	65.7 (12.1)	0.001
Menstrual disturbance	309	74.7 (17.0)	4	63.2 (20.7)	0	-	0.264

[1]: "interfering with the patient functioning", according to physician

[2]: Standard Deviation

[3]: *p*-value from Kruskall-Wallis test

Table 6. Sensitivity to change between 3 and 6 months

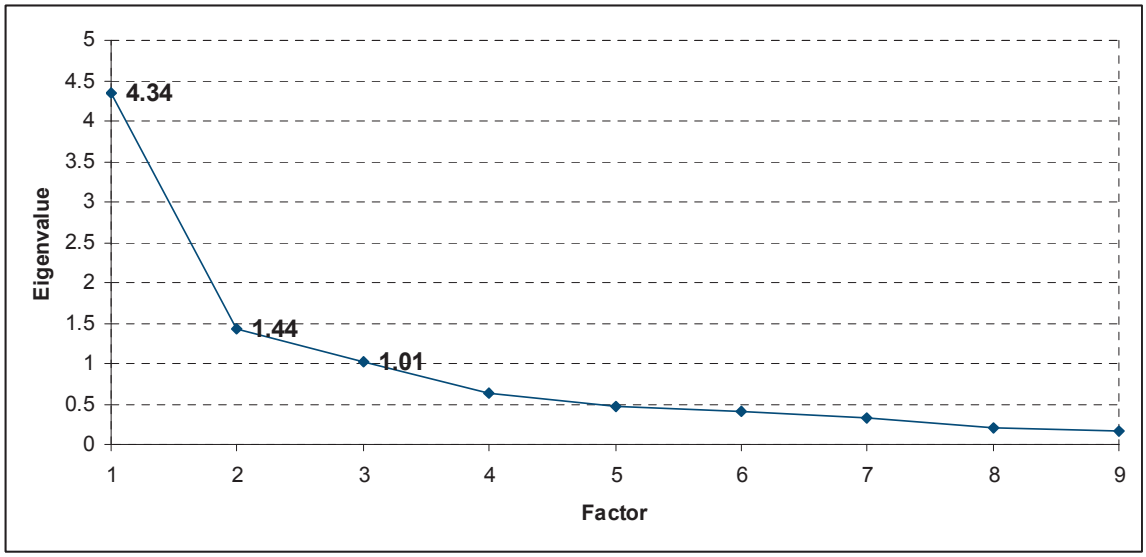
	Change in mean score[1]	SD[2] at 3 months	Effect size[3]
PASAP (n=275)	2.47	6.03	0.41
CGI–BP mania (n=270)	-0.28	1.65	-0.17
CGI–BP depression (n=271)	-0.01	1.10	-0.01
CGI–BP overall (n=270)	-0.19	1.63	-0.11
DAI-10 (n=270)	-0.02	1.37	-0.01

[1]: Mean change between 3 months and 6 months ($score_{3m} – score_{6m}$)

[2]: Standard Deviation

[3]: Effect size=[($score_{3m} – score_{6m}$)/SD($score_{3m}$)]

Figure 1. Scree-plot with eigenvalues for 9 items of the PASAP scale, on data at 3 months



Appendix

PASAP© (PAtient SAtisfaction with Psychotropics) scale,[1]

You are at present receiving care for psychological difficulties, and your doctor/psychiatrist prescribed medication. We would like to know how you feel about this treatment. Tick one response per question.

1. This medication is effective in treating your symptoms

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

2. This medication is a help in your daily life

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

3. You have been experiencing problems

   A lot of side effects ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 No side effects

4. Taking this medication is a burden for you

   Very much so ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Not at all

5. The positive aspects outweigh the negative aspects of this medication

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

6. Overall, this medication suits you

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

Concerning the physician who prescribed the medication:

7. The physician gave you clear information about this medication

   Not clear at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very clear

8. You feel you can trust in the abilities of the physician who prescribed this medication

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

9. You feel you have a good relationship with the physician who prescribed this medication

   Not at all ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 Very much so

[1] This English translation from French is provided for pedagogic purpose but no forwards backwards translation was provided and thus is not recommended for English use.

Résumé

Contexte Les neuroleptiques sont souvent prescrits chez les sujets âgés et les patients souffrant de schizophrénie qui sont des personnes vulnérables. Notre objectif était d'étudier l'impact des NLP en situation réelle de prescription, dans ces deux populations.

ETUDE 1. Consommation de neuroleptiques et décès en période de canicule chez les sujets âgés.
A partir de données de l'Assurance Maladie, nous avons comparé les prescriptions de NLP chez des sujets âgés décédés pendant la canicule d'août 2003 (n=11624) aux prescriptions de témoins non décédés. Nous avons mis en évidence une association entre risque de décès et consommation de neuroleptiques, que ce soit juste avant ou pendant le pic de canicule et indépendamment d'autres médicaments, d'une démence ou d'une pathologie cardiaque.

ETUDE 2. Efficacité réelle des NLP chez les patients souffrant de schizophrénie.
A partir de données d'une cohorte observationnelle ayant inclus en France entière des schizophrènes adultes, nous avons montré que chez les patients déjà traités par NLP (n=5500), il y avait une association entre traitement par antipsychotique atypique (*vs*. NLP classique) et une meilleure satisfaction avec les soins et ce, pour tous les AA pris en compte et indépendamment du niveau de symptomatologie. Par ailleurs, chez les patients naïfs vis-à-vis de tout NLP et pour qui un traitement était introduit pour la première fois (n=467), un tiers des patients ne s'améliorait pas. Les facteurs prédictifs d'une meilleure réponse clinique étaient une moindre sévérité initiale globale des symptômes et des symptômes négatifs de schizophrénie. Au total, il existait cinq types de trajectoires d'évolution clinique.

Mots-clés : pharmaco-épidémiologie ; neuroleptiques ; antipsychotiques ; sujets âgés ; mortalité ; canicule ; schizophrénie ; efficacité ; satisfaction.