



HAL
open science

Stratégies palliatives à la non-randomisation en santé mentale : score de propension et techniques d'ajustement apparentées. Méthodologie appliquée à la prise en compte des facteurs de confusion dans le cas de la schizophrénie

Emmanuelle Sarlon

► **To cite this version:**

Emmanuelle Sarlon. Stratégies palliatives à la non-randomisation en santé mentale : score de propension et techniques d'ajustement apparentées. Méthodologie appliquée à la prise en compte des facteurs de confusion dans le cas de la schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2013PA11T103 . tel-00934619

HAL Id: tel-00934619

<https://theses.hal.science/tel-00934619>

Submitted on 22 Jan 2014

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.

**UNIVERSITE PARIS SUD XI
ECOLE DOCTORALE 420**

Année : 2014

N°

THESE

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Paris-Sud 11

Spécialité : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement le : 9 janvier 2014

Par : Emmanuelle Sarlon

Née le : 14 décembre 1974

A : Marseille (13)

Stratégies palliatives à la non-randomisation en santé mentale :

score de propension et techniques d'ajustement apparentées.

Méthodologie appliquée à la prise en compte

des facteurs de confusion dans le cas de la schizophrénie.

Thèse dirigée par le Pr Bruno Falissard

Jury :

Président : Maria Melchior

Rapporteur : Pr Pascal Auquier

Rapporteur : Pr Pierre Thomas

Examineur : Pr Bruno Falissard

Directeur de thèse : Pr Bruno Falissard

Année : 2014

N°

THESE

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Paris-Sud 11

Spécialité : Épidémiologie

Présentée et soutenue publiquement le : 9 janvier 2014

Par : Emmanuelle Sarlon

Née le : 14 décembre 1974

A : Marseille (13)

Stratégies palliatives à la non-randomisation en santé mentale :

score de propension et techniques d'ajustement apparentées.

Méthodologie appliquée à la prise en compte

des facteurs de confusion dans le cas de la schizophrénie.

Thèse dirigée par le Pr Bruno Falissard

Jury :

Président : Maria Melchior

Rapporteur : Pr Pascal Auquier

Rapporteur : Pr Pierre Thomas

Examineur : Pr Bruno Falissard

Directeur de thèse : Pr Bruno Falissard

Equipe d'accueil : Unité INSERM 669

Financement : cette thèse a été réalisée en parallèle d'une activité professionnelle de praticien hospitalier à temps plein (au Groupe Hospitalier Public du Sud de l'Oise)

Remerciements

A Jean Bouyer, directeur de l'école doctorale 420, en vous remerciant cher maître pour la patience dont vous avez fait preuve à l'égard de ce travail, patience sans laquelle il n'aurait pas aboutit,

Aux Professeurs Pascal Auquier et Pierre Thomas, en vous remerciant, chers maîtres, d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse,

A Mme Maria Melchior, en vous remerciant d'avoir accepté d'être membre du jury de ce travail de recherche, et également d'en assurer la présidence,

Au Professeur Bruno Falissard, sois assuré de ma gratitude et de ma reconnaissance pour la patience dont tu as fait preuve au cours de ces longues années. Il est très appréciable d'être un de tes élèves car tu nous fais nous élever avec une bienveillance rare dans ce milieu,

A Lionel et à Lucie, en vous remerciant pour votre amour et votre soutien indéfectible,

A mes parents et à ma sœur, ce premier « premier cercle » indispensable à l'épanouissement de tout être,

A mes proches, à ma famille marseillaise et picarde de sang et de cœur,

A la mémoire de Christiane

Résumé

Objectif

L'objectif est l'étude de plusieurs méthodes de prise en compte des facteurs de confusion, mesurés ou non mesurés, ce en situation observationnelle de population de patients psychotiques ou schizophrènes.

Méthodes

Deux méthodes ont été utilisées : le score de propension (adaptés aux données mesurées) et les analyses de sensibilité (pour les informations non mesurées). Le champ d'application est celui de l'épidémiologie clinique en psychiatrie, et plus spécifiquement celui de la schizophrénie. Le développement s'appuie sur trois parties successives.

La première partie met en exergue la question de la discussion du biais résiduel. Pour cela, on s'appuie sur les résultats d'une étude transversale d'exposition à un facteur contextuel (la prison), ce dans le cadre de la présence de troubles psychotiques (au sens axe DSM IV), à partir d'une méthodologie d'ajustement conventionnelle classique.

La deuxième partie est une comparaison d'une technique d'ajustement classique à un ajustement par score de propension. Pour cela, on utilise les résultats issus d'une étude de cohorte avec la survenue d'un évènement selon l'exposition à un traitement en population schizophrène, à partir de l'utilisation du score de propension comme outil d'ajustement.

La troisième partie est une synthèse sur la modélisation de l'incertitude et des biais de confusion non mesurés multiples. Les théories et méthodes sont décrites, puis appliquées aux résultats des deux études précédentes.

Résultats

L'étude transversale, dont les résultats non montrés jusqu'à présent, permet de poser la problématique de la qualité de l'ajustement dans le cadre d'une exposition à un facteur en situation observationnelle.

L'étude de cohorte permet de comparer une technique d'ajustement classique à un ajustement par score de propension (SP). Nous avons étudié plusieurs méthodes d'ajustement (multivarié standard, avec ajustement sur SP, avec appariement sur SP). Et nous mettons en évidence que, selon la méthode d'ajustement utilisée, les résultats obtenus sont différents. La méthode de stratification sur SP semble être la meilleure.

Les méthodes de prise en compte des facteurs de confusion non mesurés sont ensuite étudiés. Une première étape fait état de l'apport des théories probabilistes et des techniques apparentées, ensuite une combinaison de ces théories est proposée avec une application pratique aux deux études présentées précédemment.

Conclusion

Dans le cas des études observationnelles, l'objectif de ce travail a été d'étudier, de décrire et d'appliquer des techniques de modélisation pour mieux prendre en compte les différences initiales, potentiellement source de confusion. C'est un travail à la frontière entre la méthodologie, les biostatistiques et l'épidémiologie. Nous nous appuyons sur des difficultés rencontrées, en pratique en épidémiologie psychiatrique (pathologies mentales à étiologies multifactorielles et interdépendantes) pour proposer une approche pragmatique de la prise en compte optimale des facteurs de confusion potentiels, mesurés ou non mesurés.

Mots-clés : schizophrénie ; étude observationnelle ; ajustement ; biais ; score de propension ; analyse de sensibilité.

Production scientifique

Articles scientifiques

Imprisonment, alcohol dependence and risk of delusional disorder: a cross sectional study. Sarlon E, Duburcq A, Neveu X, Morvan-Duru E, Tremblay R, Rouillon F, Falissard B. *RESP* 60 (2012) 197–203

Evaluation of different approaches for confounding in nonrandomised observational data: a case-study of antipsychotics treatment. Sarlon E, Millier A, Aballéa S, Toumi M. *Community Mental Health Journal* (under revision)

[Publication connexe : Relapse according to antipsychotic treatment in schizophrenic patients: a propensity-adjusted analysis. Millier A, Sarlon E, Azorin JM, Boyer L, Aballea S, Auquier P, Toumi M. *BMC Psychiatry*. 2011 Feb 11;11:24.]

A prospective study of health care resource utilisation and selected costs of schizophrenia in France. Sarlon E, Heider D, Millier A, Azorin JM, König HH, Hansen K, Angermeyer MC, Aballéa S and Toumi M. *BMC Health Services Research* 2012, 12:269

Communication orale

Evaluation in mental health: effect of incarceration on psychopathology; results from the French Prison Study 2004 - 9th International Conference on system science in health care, Lyon, 2008.

Poster

Comparison of polypharmacy vs monotherapy on occurrence of relapse in schizophrenic patients – Advantage of propensity score adjustment. Sarlon E, Millier A, Cristeau O, Toumi M. *ISPOR Paris* 2009.

Sommaire

1	Introduction	9
2	Partie 1 : Méthodologie d'ajustement classique pour étudier la présence de troubles psychotiques (dont la schizophrénie) selon l'exposition à un facteur contextuel, la prison.....	39
3	Partie 2 : Techniques de prise en compte de biais de confusion mesuré. Evaluation de l'ajustement par score de propension dans l'étude des rechutes selon le traitement antipsychotique dans une population de patients schizophrènes.....	61
4	Partie 3 : Prise en compte des facteurs de confusion non mesurés : principes, méthodes et application en psychiatrie, et dans le cas de la schizophrénie	86
5	Synthèse, perspectives et conclusion	111
6	Index des tableaux.....	117
7	Index des figures.....	117
8	Références bibliographiques	118
9	Articles	127

1 Introduction

Dans son rapport annuel de 2001 (OMS 2001), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis l'accent sur le fait que la santé mentale, trop longtemps négligée, est essentielle pour le bien-être des individus, des sociétés et des pays. Selon une étude conjointement menée par l'Ecole de Santé Publique d'Harvard, la Banque Mondiale et l'OMS, les troubles mentaux et les troubles du comportement représenteraient 12% de la charge mondiale de morbidité. Au sein des dix pathologies jugées les plus préoccupantes quant à la charge de morbidité qui leur est imputées, cinq pathologies psychiatriques sont retrouvées, à savoir la dépression, les troubles bipolaires, les troubles liés à la consommation d'alcool, la schizophrénie et les lésions auto-infligées (Murray, Abraham et al. 2013; Murray, Richards et al. 2013; Murray, Vos et al. 2013).

Or, l'OMS dresse le constat que la plupart des pays continuent à consacrer à la santé mentale une faible part de leurs ressources, à savoir en moyenne moins d'1% du total de leurs dépenses de santé. Il n'y a donc aucune commune mesure entre la charge de morbidité due à ces maladies et les sommes qui sont allouées à leur prise en charge.

Fruit d'une longue gestation et d'une émergence récente, l'évolution des connaissances sur les pathologies mentales permettent d'éclairer cet état de fait.

Tout d'abord, l'objet même d'étude est singulier. En effet, dans le domaine de la recherche et de l'épidémiologie, les pathologies mentales occupent une place originale. Dans « *La maladie mentale en mutation : psychiatrie et société* » (Ehrenberg Alain 2001), l'approche sociologique d'Alain Ehrenberg et d'Anne Lovell met simplement

en lumière la complexité du phénomène à étudier : « *comment objectiver le subjectif ?* ». En effet comment quantifier, comment mesurer la subjectivité ?

Dans son ouvrage « *Mesurer la subjectivité en Santé : Perspective méthodologique et statistique* », le Pr Bruno Falissard nous invite, tout d'abord, à retourner à la définition du dictionnaire Le Robert (Falissard 2008). Le terme « *subjectif* » y est défini comme : « *ce qui concerne le sujet en tant qu'être conscient* ». Ensuite, en termes de « *mesure* », il décrit plusieurs approches. Nous retiendrons l'une d'entre elle, l'approche représentationnelle, pour laquelle : « *la mesure est la représentation numérique de faits empiriques* ». De façon simplifiée, une mesure est un outil qui permet de rendre quantifiable le phénomène que l'on étudie. Ainsi, afin de mieux connaître les pathologies mentales, il est nécessaire de disposer d'outils de mesure adaptés pour quantifier des événements subjectifs.

Or l'objet d'étude singulier, à savoir les pathologies mentales, est, si l'on peut dire, un phénomène pluriel, combinant plusieurs aspects dont la connaissance a évolué grandement récemment. En effet, l'émergence de la spécialité psychiatrique en tant que telle est récente. Et cela est probablement lié au fait que cette discipline se situe aux croisements de la psychologie, de la biologie et de l'environnemental.

Initialement dénommée « *la médecine spéciale* », la psychiatrie ne s'individualise qu'au XVIIIe siècle. Associée il y a pas moins de quarante ans à des termes tels que « *folie* » ou « *asile* », cette spécialité embrasse en fait un champ nosologique des plus vastes : de la schizophrénie au *burn-out*, en passant par la maladie maniaco-dépressive, les troubles des conduites alimentaires ou l'autisme.

Cette « *médecine spéciale* » se situe donc au croisement du médical, du social et du moral. Son cheminement historique a pour principale conséquence débats, controverses et polémiques concernant l'efficacité des thérapeutiques, les stratégies de recherche, l'étiologie et la caractérisation des pathologies. Mais ces interrogations

se font parfois plus philosophiques, notamment sur la conception même du sujet humain, interrogations qui ne s'appliquent pas à d'autres spécialités médicales (Hochmann 2011).

Le trouble mental est aujourd'hui au cœur des questions de nos sociétés modernes, notamment sur ses aspects politiques, économiques, sanitaires et sociaux. Questions intimement liées au fait, qu'au cours des quarante dernières années, de grands bouleversements ont profondément remodelés le visage de la psychiatrie moderne : la mise en lumière des niveaux de prévalence des pathologies mentales jusque là méconnus, la mise sur le marché de thérapeutiques (psychotropes, antidépresseurs et neuroleptiques) et l'évolution de leurs prescriptions, la multiplicité des modes de prises en charge et le foisonnement des acteurs du champ et, enfin, la place grandissante des neurosciences au sein de la psychiatrie actuelle.

Comme le décrit Jacques Hochmann dans son livre « *Histoire de la psychiatrie* », la mutation de la pensée psychiatrique s'est faite tout au long du XXe siècle. De l'après-guerre aux années soixante, la psychiatrie était proche de la neurologie, de la phénoménologie et de la psychanalyse. A partir des années soixante-dix, une mutation s'opère. L'approche diagnostique change aux Etats-Unis et au sein de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Enfin, son rapprochement des neurosciences biologiques et cognitives, ainsi que de l'épidémiologie médicalise un peu plus la psychiatrie.

En 1980, l'approche diagnostique des troubles mentaux est clairement modifiée avec la publication de la version III du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-III 1980). Du fait d'un manque de consensus dans le diagnostic des pathologies mentales, il a alors été proposé de s'affranchir des critères étiologiques, et de ne conserver qu'une approche syndromique. Les syndromes sont décrits et évalués à partir d'outils de mesure standardisés, ce qui permet d'obtenir une

standardisation et une comparabilité des diagnostics (Mayes and Horwitz 2005). En pratique clinique, le processus par lequel un psychiatre pose un diagnostic est plus complexe. Toutefois, cette évolution descriptive, et controversée, a contribué au développement de la recherche épidémiologique en psychiatrie (Kawa and Giordano; Sanders 2011; Fischer 2012; Kawa and Giordano 2012).

Ce changement est toutefois radical dans la conception des pathologies mentales. L'inconscient, la dimension temporelle, l'histoire et la personnalité de l'individu se retrouvent alors à une place secondaire, alors qu'historiquement, ils étaient l'essence même du diagnostic clinique psychiatrique. Comme le souligne le psychiatre et psychanalyste américain Mitchell Willson « *insister sur la description soignée nourrit la confusion entre le facilement observable et le cliniquement pertinent* » (Wilson 1993). Prenant appui sur les neurosciences, les pratiques évoluent vers une approche physiopathologique des pathologies mentales, l'observation clinique passant alors au second plan.

Et pourtant, dans une note récente (Gonon 2011), François Gonon, chercheur neurobiologiste au CNRS, fait le constat que les recherches en neurosciences n'ont abouti ni à la mise au point d'indicateurs biologiques pour le diagnostic des maladies psychiatriques, ni à de nouvelles classes de médicaments psychotropes.

François Gonon précise aussi que l'*épigénétique* consiste à étudier les mécanismes moléculaires expliquant qu'un facteur environnemental, par exemple une maltraitance sévère dans l'enfance, puisse entraîner des modifications de l'activité génique profondes, durables et parfois transmissibles à la génération suivante. Les effets de l'environnement précoce s'exerceraient en positif comme en négatif. Des soins maternels de meilleure qualité, ou bien des stress modérés, dans les premiers

jours de vie favoriseraient chez l'animal adulte la sociabilité et la résilience au stress. Les psychiatres américains soulignent que les études épigénétiques commencent à révéler les bases biologiques de ce qui était connu depuis bien longtemps par les cliniciens : les expériences précoces conditionnent la santé mentale des adultes (Murgatroyd and Spengler 2011).

Donc, les deux approches, biologique et psychopathologique, loin d'être antinomiques, seraient finalement complémentaires et indissociables. Leur complémentarité dessinerait d'ailleurs la psychiatrie de demain, abordant l'étiologie des pathologies psychiatriques en termes de facteurs de protection ou de vulnérabilité, tant héréditaire ou génétique qu'environnementaux ou familiaux.

Après trois décennies de recherche des causes génétiques des troubles psychiatriques, ce nouvel axe de recherche de la psychiatrie biologique a paradoxalement le mérite de remettre sur le devant de la scène les facteurs de risque environnementaux des périodes pré et post-natales. De ce fait, les études épidémiologiques, qui ont mis en évidence les facteurs de risques sociaux et économiques, retrouvent du crédit, ainsi que les actions préventives en direction des jeunes enfants et de leurs parents.

1.1 La schizophrénie

La schizophrénie résume à elle seule toute la complexité des propos liminaires. Qualifiée cliniquement de psychose à début précoce, elle toucherait environ 1% de la population générale, soit une prévalence de près 600 000 personnes en France avec une incidence de 10 000 nouveaux cas par an.

En effet, dans les revues les plus récentes, le taux de prévalence varie de 2,7 à 8,3 pour 1 000 habitants, quand le taux annuel d'incidence varie de 0,1 à 0,7 pour

1 000 habitants par an, les estimations de ce dernier étant très variable selon le pays (Messias, Chen et al. 2007; Stilo and Murray 2010).

L'âge au début de la maladie diffère selon le sexe, les premières manifestations sont observées plus précocement chez l'homme que chez la femme. Le pic d'incidence se situe entre 15 et 24 ans. Il est plus marqué chez les jeunes hommes, et on décrit un second pic plus tardif chez les femmes entre 55 et 64 ans. Les études suggèrent que les hommes ont plus de risque de développer une schizophrénie sur leur vie entière, deux méta-analyses chiffrant ce risque de 30 à 40% (Aleman, Kahn et al. 2003). Une revue reprenant les données de 31 études estime un sexe ratio homme/femme de 1,4 /1 (McGrath 2005).

Enfin, quatre-vingt-dix pour cent (90%) des patients traités ont entre 15 et 55 ans (Goldner, Hsu et al. 2002; Hautecouverture, Limosin et al. 2006).

A l'instar de la psychiatrie, cette pathologie soulève de nombreuses questions cliniques, étiologiques, thérapeutiques, économiques et donc épidémiologiques ; questions pour certaines encore demeurées sans réponses...

1.1.1 Genèse clinique de la schizophrénie

Depuis toujours, il existe des divergences dans la perception et donc la description de la schizophrénie en tant que pathologie.

En s'appuyant sur le livre de l'historien et psychiatre, Jean Garrabé (Garrabé 1992), un rappel historique permet d'illustrer les différentes manières d'appréhender cette maladie. Nous devons les premières descriptions cliniques des manifestations comportementales apparentées à la schizophrénie à un physicien français nommé Philippe Pinel (1745-1829). En 1809, il caractérise des sujets qui sont des cas typiques de schizophrénie. Durant les décennies suivantes, il publie plusieurs monographies pertinentes de la maladie mais attribue à chacune d'entre elles des noms différents. Il

faudra attendre plusieurs décennies pour trouver dans l'histoire une description clinique valable de cette pathologie et voir apparaître le terme de « *démence précoce* ». La paternité de la description de la « *démence précoce* » est souvent disputée par les historiens qui, tantôt l'accordent au français Bénédicte Augustin Morel (1809-1873), tantôt à l'allemand Emile Kraepelin (1856-1914). D'un point de vue chronologique, l'utilisation du terme « *démence précoce* » revient à Morel qui a été le premier à l'utiliser. Mais, c'est dans la cinquième édition de son traité intitulé *Dementia Praecox and Paraphrenia*, qui parut en 1896, que le psychiatre allemand Emile Kraepelin applique le terme de « *démence précoce* » à un groupe de maladies qui débutent à l'adolescence et progressent vers la démence. Il retient pour la première fois, comme critère fondamental, le critère évolutif de la maladie. Selon lui, les signes extérieurs de la maladie doivent être relégués au second plan devant les conditions d'apparition, d'évolution et de terminaison de celle-ci. Il met également en avant l'aspect déficitaire de la maladie. Des pathologies pouvant être décrites isolément par certains comme la catatonie, l'hébéphrénie ou l'héboïdophrénie vont ainsi être diagnostiquées sous une unique dénomination.

Un peu plus d'une décennie plus tard, en 1911, un psychiatre suisse du nom d'Eugène Bleuler applique la psycho-analyse naissante à la démence précoce et utilise pour la première fois le terme de « *schizophrénie* » pour désigner celle-ci. Il publie, cette année-là, une monographie des démences précoces, résultat de plusieurs années de recherche, qui est considérée comme l'acte de naissance de la schizophrénie moderne. Comme c'est souvent la tradition dans le monde médical, Bleuler utilise des racines grecques pour former le terme schizophrénie qui illustre mieux, selon lui, la séparation de certaines fonctions psychiques. D'un point de vue étymologique, « schizo » vient du grec *skhizein* qui signifie fendre, séparer et « phrénie » de *phrên* qui veut dire esprit. Le terme « *schizophrénie* » doit être compris au sens de fractionnement

de l'esprit avec le réel et non pas comme une dissociation de l'esprit en plusieurs entités. Ainsi, la schizophrénie ne doit pas être confondue avec le phénomène de personnalités multiples, qui concernent les troubles dissociatifs de l'identité. L'introduction du terme « *schizophrénie* » rend compte de la symptomatologie dissociative. Il diminue ainsi l'importance de l'aspect déficitaire pour mettre en avant littéralement la « scission de l'esprit ». Cette dissociation sera, par exemple, celle qui peut être observée entre une émotion et la pensée (une pensée triste qui n'entraîne pas une tristesse). L'aspect déficitaire devient alors secondaire à la dissociation.

L'aspect important du travail de d'Eugène Bleuler est notamment la classification qu'il propose des différents symptômes de la schizophrénie : le groupe des symptômes fondamentaux et celui des symptômes accessoires (Arieti 1974). Il regroupe sous le vocable « fondamentaux » les symptômes qui sont présents dans tous les cas de schizophrénie, qu'ils soient latents ou manifestes. Bleuler y inclut le désordre du processus d'association qu'il considère comme la caractéristique la plus importante de la schizophrénie et aussi un désordre de l'affectivité et un type particulier de pensée et de comportement qu'il nomme autisme. Quant aux symptômes « accessoires », ce sont ceux qui peuvent ou non se produire et qui, d'une certaine façon, caractérisent les manifestations schizophréniques qui sont propres à un individu sans être une composante essentielle pour poser un diagnostic. Parmi ce groupe de symptômes, il inclut les manifestations plus aiguës de la psychose comme les délires, les hallucinations, les postures catatoniques et plusieurs autres. Il précise, finalement, que les symptômes accessoires peuvent être présents dans le portrait clinique d'autres désordres que la schizophrénie (Bleuler 1950).

1.1.2 Diversités et évolution des formes cliniques

La schizophrénie est une pathologie mentale caractérisée par une dissociation de la personnalité, affectant le rapport du malade avec la réalité. Elle se manifeste principalement par des hallucinations auditives, des délires paranoïaques, un discours déconstruit et des schémas de pensée désorganisés. Elle engendre des dysfonctionnements cognitifs, sociaux et comportementaux, allant parfois jusqu'au repli autistique.

Cliniquement, se pose la question de l'unité de la maladie. Est-ce une maladie unique avec des formes diverses ou des maladies différentes, regroupées par méconnaissance sous l'appellation unique de schizophrénie ? Se pose aussi le problème plus pratique des frontières diagnostiques. Il existe des formes frustrées avec peu de symptômes (schizophrénie simple), ou des formes pseudo-névrotiques sans signe net en faveur d'un trouble psychotique.

La classification du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV 1994) regroupe les psychoses sous le titre « schizophrénies et autres troubles psychotiques », ainsi que dans les « troubles de l'humeur ». Cette section inclut « schizophrénie » et « troubles schizophréniformes », « trouble bipolaire », « troubles délirants » (anciennement délires chroniques paranoïaques), « troubles psychotiques brefs » (anciennement considérés comme des bouffées délirantes aiguës sans évolution vers une maladie chronique), « troubles psychotiques secondaires » (toxiques, affection médicale générale) et « troubles psychotiques non spécifiés », au sein desquels, peuvent notamment être perçues, certaines formes de psychose puerpérale.

Selon le DSM IV, la psychose se caractérise par des troubles, transitoires ou permanents, de la personnalité liés à une altération du « sens de la réalité et de soi », et associe des symptômes dit positifs (délires, hallucinations), négatifs (apathie, aboulie, émoussements des affects...) et dysexécutifs (attention, mémoire de travail...). Ainsi définis, les psychoses comprendraient deux grands groupes : les schizophrénies et les psychoses délirantes. Le terme de psychose est souvent utilisé avec un adjectif qui indique la nature, l'étiologie ou un caractère dominant de la pathologie. Selon les courants psychiatriques et le système psychopathologique auquel il se réfère, le mot peut prendre plusieurs sens : on parlera de structure psychotique, de pôle, d'organisation ou de personnalité psychotique...

Selon le Dictionnaire de la Psychiatrie (Juillet 2000), en France, il est habituel de décrire les formes cliniques suivantes :

- La forme paranoïde, la plus fréquente, où domine le délire paranoïde ;
- La forme hébéphrénique, de type dissocié ;
- La forme catatonique, avec prévalence de la catatonie ;
- La forme hébéphréno-catatonique, associant les deux formes précédentes ;
- La forme dysthymique, avec coexistence de signes maniaques ou mélancoliques périodiques ou intermittents ;
- La forme pseudonévrotique souvent masquée par là-même ;
- La forme héboïdophrénique, de type surtout pseudopsychopathique ;
- La forme simple, souvent résiduelle, peu différente de la personnalité ou trouble schizotypique.

L'évolution dans le temps des tableaux cliniques est variable. En simplifiant, on peut décrire :

- Des formes avec une évolution déficitaire progressive avec une perte régulière de l'autonomie. Elles sont une éventualité fréquente.
- Des formes avec des périodes d'éclosion délirante pouvant nécessiter une hospitalisation. La plupart du temps, une adaptation sociale suffisante permet des soins ambulatoires.

- Au contraire, des formes très délirantes avec des hallucinations envahissantes, résistantes aux traitements neuroleptiques (schizophrénie résistante).
- Des formes avec une bonne autonomie, peu de délire et peu de déficit (par exemple quelques voix facilement critiquées, un isolement affectif relatif). Elles peuvent ne jamais nécessiter d'hospitalisation et des soins ambulatoires suffisent au maintien d'une bonne insertion sociale.

1.1.3 Etiopathogénie de la schizophrénie

Le processus schizophrénique serait la résultante de plusieurs facteurs : biologiques, psychosociaux et psychologiques. Les théories étiologiques sont diverses, encore discutées et non élucidées. En effet, à l'heure actuelle, l'origine de la schizophrénie reste inconnue, et il réside beaucoup d'incertitudes. Les hypothèses des uns et des autres influencent les descriptions cliniques et les approches thérapeutiques. Rappelons que l'unité de la maladie n'est pas établie et pour certains cela pourrait expliquer qu'il n'existe pas encore aujourd'hui un modèle étiologique décisif.

Les facteurs connus pour être liés à la schizophrénie sont multiples. Des études indiquent que des facteurs génétiques, environnementaux, psychologiques, neurobiologiques et sociaux jouent un rôle dans l'apparition de la maladie (Sawa and Snyder 2002; Iritani 2013). Certaines drogues ou médicaments pourraient également causer l'apparition ou l'aggravation de certains symptômes (Ferretjans, Moreira et al. 2012). Les nombreuses combinaisons de symptômes observés chez les patients schizophrènes ont ouvert un débat pour savoir si ce diagnostic représentait une seule et même maladie ou plusieurs syndromes distincts.

Un immense chantier de recherche a été ouvert depuis une dizaine d'années pour démembrer ce syndrome plurifactoriel extrêmement complexe qui, à l'instar du diabète, de l'asthme ou de l'hypertension artérielle, est vraisemblablement irréversible. Toutefois, citant François Gonon, dans un éditorial paru le 12 octobre

1990 dans la revue Science, on pouvait lire : « *La schizophrénie et les autres maladies psychiatriques ont probablement une origine polygénétique. Le séquençage du génome humain sera un outil essentiel pour comprendre ces maladies* ». Et pourtant, si ce séquençage a été achevé plus vite que prévu, l'analyse du génome entier de près de sept cent cinquante schizophrènes n'a pas suffi pour mettre en évidence des anomalies génétiques (Abbott 2008). Elle n'a même pas retrouvé le gène défectueux pourtant identifié dans une famille écossaise.

L'origine neuro-développementale

L'hypothèse neuro-développementale de l'étiologie de la schizophrénie s'appuie sur la mise en évidence fréquente d'anomalies neuro-anatomiques, fonctionnelles ou cognitives chez les patients. En effet, certaines anomalies structurelles cérébrales ont été observées dans le cortex, plus particulièrement dans le cortex frontal, dont le rôle est essentiellement associatif (Fitzsimmons, Kubicki et al. 2013; Iritani 2013).

Selon des études épidémiologiques rétrospectives, ces anomalies seraient des séquelles de perturbations précoces du développement cérébral intervenues lors de la vie fœtale ou périnatale et seraient à l'origine d'une désorganisation importante des connexions synaptiques. Cette hypothèse est notamment suggérée par la mise en évidence de plusieurs facteurs bio-environnementaux potentiellement impliqués dans la pathogénie du neuro-développement : un facteur viral (grippe lors du second trimestre de la grossesse) ; un facteur nutritionnel (carences vitaminiques précoces) ; un facteur d'origine inconnue lié aux complications obstétricales (Benros, Mortensen et al. 2012; Benros, Nielsen et al. 2012; Scherr, Hamann et al. 2012; Hida, Mouri et al. 2013). Ces anomalies se traduiraient, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, par l'émergence d'un trouble schizophrénique. Cette approche fait aujourd'hui l'objet de

recherches sur des modèles animaux visant à identifier la protéine impliquée dans ces désorganisations structurelles synaptiques.

D'autre part, l'utilisation de l'imagerie cérébrale est fondamentale dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la schizophrénie. Elle éclaire sur la façon dont certaines régions sont liées à des symptômes précis, et aussi sur un modèle de compréhension de la maladie qui serait une anomalie du développement d'un ensemble de régions du cerveau. L'imagerie fonctionnelle permet d'abord de mieux étudier et comprendre les trois groupes de symptômes de la schizophrénie que sont les troubles du langage, les troubles des fonctions cognitives et les troubles de l'affectivité. En outre, l'imagerie de la morphologie du cerveau a révélé l'existence d'anomalies anatomiques discrètes chez les schizophrènes (Fitzsimmons, Kubicki et al. 2013). Cependant, même si ces examens peuvent facilement être réalisés, ils n'ont aujourd'hui aucun rôle en pratique clinique. Les corrélations statistiques retrouvées dans les études scientifiques ne sont pas suffisantes pour aider au diagnostic clinique.

Un modèle de la schizophrénie peut toutefois être évoqué : les anomalies anatomiques apparaîtraient pendant la petite enfance, alors que les anomalies fonctionnelles des régions corticales, dont la maturation est tardive, apparaîtraient à l'adolescence. L'association de ces deux groupes d'anomalies semble spécifique de la schizophrénie.

L'origine génétique

Certaines études scientifiques plaident en faveur de facteurs génétiques (Martin, Robinson et al. 2013; O'Tuathaigh, Moran et al. 2013). Les études familiales montrent l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie dans laquelle la génétique intervient entre 50% et 80%, le risque global d'occurrence de cette maladie dans la fratrie étant de 10% (contre 1% dans la population générale). La

survenue d'une schizophrénie chez les deux jumeaux homozygotes (« vrais jumeaux ») est nettement plus fréquente que s'il s'agit de jumeaux hétérozygotes. Toutefois les facteurs génétiques ne sont pas suffisants pour expliquer la schizophrénie, et le mode de transmission demeure inconnu. Ainsi, chez des jumeaux homozygotes (même patrimoine génétique), l'absence de la maladie chez l'un alors que l'autre est atteint est observée dans 50% des cas (Gejman, Sanders et al. 2010; Gejman, Sanders et al. 2011). En pratique les résultats des études scientifiques ne permettent pas de proposer un conseil génétique et les antécédents familiaux ne sont pas un argument très fiable pour accrédi­ter un diagnostic.

Il est donc peu probable qu'un gène majeur explique la majorité des cas de schizophrénie. L'hypothèse que la maladie soit la conséquence de l'effet interactif de gènes mineurs et de facteurs environnementaux est à présent exploitée. Les modèles de vulnérabilité tentent de faire la synthèse en proposant que des facteurs génétiques et organiques créent des conditions de vulnérabilité aux stress psychologiques et environnementaux avec le développement de symptômes schizophréniques. L'identification de ces facteurs, en améliorant la compréhension des anomalies du fonctionnement cérébral qui sous-tendent la schizophrénie et en identifiant la manière dont les facteurs environnementaux interagissent avec les facteurs génétiques est une nouvelle voie de recherche. Aujourd'hui, le temps du « tout génétique » ou du « tout environnemental » est révolu, celui de la complexité psychiatrique s'ouvre maintenant (Roth, Lubin et al. 2009; Dempster, Viana et al. 2013).

Les théories non organiques

Les théories familiales et les théories de la communication avancent le rôle des interactions de la famille sur l'enfant dans la genèse de la schizophrénie. Les

fonctionnements familiaux qui peuvent être observés en pratique sont peut-être une cause ou une conséquence de la pathologie ou peuvent ne rien avoir à voir avec elle. Les apports théoriques de la psychanalyse sont riches, complexes et contradictoires selon les courants de pensée. Les modèles les plus simples et les plus classiques avancent un trouble du développement psychique précoce. Les théories cognitivo-comportementales proposent des modèles cliniques et descriptifs de la maladie compatibles avec un substrat organique du trouble.

En résumé, aujourd'hui, il n'y a aucun modèle explicatif capable de s'affirmer, soit avec des preuves scientifiques, soit avec des conséquences thérapeutiques décisives. Il existe plusieurs théories, modèles et explications, dont aucune n'a encore pris le pas sur les autres.

1.1.4 A pathologie polyfactorielle, arsenal thérapeutique et prises en charge multiples

La schizophrénie est couramment traitée par la prise d'antipsychotiques, qui réduit ou supprime l'activité des récepteurs à la dopamine et parfois à la sérotonine. La psychothérapie et la réinsertion sociale ou professionnelle prennent également une part importante dans la prise en charge des patients. Dans les cas les plus sévères, lorsque l'individu présente un risque pour lui-même ou pour les autres, une hospitalisation forcée peut être nécessaire (Stahl, Morrissette et al. 2013).

Les traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux symptomatiques de la schizophrénie s'appuient sur un arsenal pharmacologique constitué en premier lieu par les neuroleptiques, mais également par d'autres psychotropes comme les

antidépresseurs, les thymorégulateurs et les tranquillisants. En atténuant ou supprimant les symptômes les plus pénalisants pour les patients sur le plan relationnel, ces traitements permettent de mettre en place, de façon individualisée, un ensemble de mesures associant psychothérapies individuelles ou de groupe et réhabilitation institutionnelle ou socio-professionnelle.

Les neuroleptiques restent encore aujourd'hui les médicaments de référence pour le traitement symptomatologique de la schizophrénie. Leurs effets sur les systèmes neurotransmetteurs de la dopamine ont été découverts en 1952 avec la mise à jour, par hasard, des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine, sans que l'on puisse expliquer les mécanismes d'action de ce produit. Ils ont une action sur les symptômes de la schizophrénie. Ils agissent sur le délire et les hallucinations mais aussi sur les signes déficitaires. Ils ne permettent pas une guérison de la maladie. Depuis, de nombreux neuroleptiques ont été mis sur le marché, dont les propriétés vont des plus sédatifs, destinés à diminuer l'agitation et l'angoisse, aux plus antiproductifs destinés à amender les hallucinations et les délires. Bien que devenus la pierre angulaire en matière de traitement pharmacologique de la schizophrénie, leur efficacité est partielle. Ils aideraient d'une manière très satisfaisante dans seulement un quart des cas (Lieberman, Stroup et al. 2005). Souvent leur efficacité reste incomplète avec la persistance de nombreux signes et parfois ils n'ont aucune efficacité. Ce sont des traitements qui doivent être pris au long cours, avec des posologies importantes pendant les décompensations de la maladie et une posologie d'entretien plus faible dans les cas favorables où une rémission de la phase aiguë permet une atténuation significative des troubles. Pour éviter les nombreux effets secondaires, la plus petite dose efficace est prescrite (Correll, Malhotra et al. 2003; Leucht, Busch et al. 2007; Morrissette and Stahl 2012; Thomas 2013).

Cette classe de médicaments a des effets secondaires importants qui vont d'un effet hypotenseur (comme l'hypotension orthostatique) sur le système cardiovasculaire pour les sédatifs, à des effets neurologiques sévères (comme un syndrome de type parkinsonien) pour les antiproductifs. Le syndrome malin des neuroleptiques (pâleur, sueurs, raideur, hyperthermie, troubles de la conscience), ainsi que les dyskinésies tardives (troubles dans l'accomplissement des mouvements), souvent définitif, sont les deux risques majeurs des traitements neuroleptiques (Newcomer 2005; Rummel-Kluge, Komossa et al. 2010; Almandil, Liu et al. 2013; Shulman, Jennifer Njoku et al. 2013). Enfin, le syndrome métabolique a une prévalence plus élevée chez les patients schizophrènes qu'en population générale (35,8% chez les patients schizophrènes pour 9 à 27% en population générale ; (McEvoy, Meyer et al. 2005; Meyer, Koro et al. 2005; Meyer, Pandina et al. 2005)). Aux facteurs de risque liés à une alimentation mal équilibrée et axée sur les matières grasses, à l'absence de pratique sportive, au tabagisme accru et à une certaine sédentarité s'ajoutent les effets métaboliques de certains traitements antipsychotiques. Le syndrome métabolique est un facteur de risque cardio-vasculaire qui prédispose au développement d'un diabète non insulino-dépendant et/ou d'une coronaropathie.

Les antidépresseurs sont également souvent indiqués dans une pathologie où la dépression peut être une complication grave, en particulier du fait du risque suicidaire qui y est souvent associé. Ils sont utilisés dans le cours évolutif de la maladie, ainsi que lors des épisodes dépressifs qui ponctuent les troubles schizo-affectifs.

D'autres médicaments peuvent être associés à ces traitements de référence. Ainsi, les tranquillisants amendent-ils les formes très anxieuses en cas d'insomnies persistantes (Gaillard, Ouanas et al. 2006; Bayle, Blanc et al. 2011), les

thymorégulateurs permettent de réguler le tonus de l'humeur et les désinhibiteurs sont actifs pour pallier les déficits causés par la schizophrénie.

Malgré tout, 10 à 20% des schizophrènes restent totalement résistants aux médicaments disponibles (Englisch and Zink 2012) et très peu deviennent totalement asymptomatiques.

Psychothérapies

Les traitements médicamenteux doivent toujours être associés à des psychothérapies de soutien, pratiquées par des thérapeutes spécialement formés, visant à aider les patients à s'adapter à la réalité et à trouver des modes relationnels satisfaisants (Stahl, Morrissette et al. 2013). Ainsi il existe plusieurs formes de psychothérapies :

- Les thérapies comportementales visent à maintenir l'adaptation sociale du malade. Elles ont une approche pédagogique et elles visent l'apprentissage d'habilités sociales (parler, communiquer, éviter les comportements inadaptés, gérer le traitement...);
- Les thérapies familiales d'orientation systémique, et de plus en plus souvent, des thérapies familiales d'orientation cognitivo-comportementales visant à aider l'entourage, à identifier et à mieux réagir aux situations difficiles, sont également réalisables ;
- Les soins en groupe (thérapie de groupe) sont assez fréquents dans les structures hospitalières (hospitalisation temps plein, hôpitaux de jour). Les objectifs sont simples et pragmatiques : favoriser la communication, l'intégration, la cohésion, tenir compte de la réalité, réduire l'isolement ;
- Les psychothérapies individuelles classiques d'orientation analytique (psychanalyse) sont parfois réalisables. Elles ne sont cependant pas classiques dans cette indication. Elles sont réservées à des psychothérapeutes expérimentés, habitués aux patients schizophrènes.

Les prises en charge psychosociales

Les risques de désinsertion sociale, professionnelle et affective associés à la schizophrénie rendent la prise en charge socio-thérapeutique également indispensable pour ces patients très vulnérables, particulièrement exposés aux aléas du contexte économique. C'est pourquoi la construction d'un projet socio-professionnel ou occupationnel au travers d'un suivi en hôpitaux de jour ou de nuit, en foyers thérapeutiques, en centres d'accueil thérapeutique à temps partiel, en centres d'aide par le travail, en ateliers protégés ou sur la base d'emplois protégés est de la plus grande importance. Dans cette perspective, l'accompagnement personnalisé de chaque patient est essentiel, afin de lui offrir des perspectives d'évolution parfaitement adaptées à ses capacités et à ses besoins, évitant à la fois le renoncement et les ambitions démesurées. Dans cet accompagnement coordonné au long cours, le médecin généraliste est un interlocuteur privilégié du malade et de ses proches, notamment pour fournir soutien, informations et conseil, ainsi qu'un médiateur institutionnel. Des associations de parents comme l'Union nationale des amis et familles de malades mentaux (UNAFAM) peuvent également représenter une aide utile aux familles.

Le parcours du patient évoluera en fonction de son état clinique et de sa situation sociale : hospitalisation temps plein, Centre Médico-Psychologique, hôpital de jour, appartement thérapeutique, accueil familial thérapeutique. Des dispositifs non médicaux participent à l'aide possible. Citons, les mesures de protection juridique pour incapable majeur (tutelle, curatelle), l'Allocation Adulte Handicapée (AAH) souvent unique source de revenus du patient schizophrène, les milieux de travail protégés en particulier les Centres d'Aide par le Travail (CAT).

1.1.5 Pronostic

En termes de pronostic, il existe des cas de rémissions complètes (environ 20% des patients (Moller 1995) ou au contraire de résistance et de persistance des symptômes (20-30%) (Englisch and Zink 2012; Emsley, Chiliza et al. 2013), mais la schizophrénie évolue plus souvent de manière tantôt continue, tantôt épisodique (par accès psychotiques).

À l'origine, l'évolution défavorable était considérée comme un des symptômes permettant le diagnostic : le schizophrène semblait inexorablement sombrer dans un état d'hébétéude. Les progrès de la pharmacologie et de la prise en charge clinique et sociale ont néanmoins permis une amélioration du pronostic dans certains cas. Il existe toutefois une très grande diversité dans l'évolution des cas. Il est à noter que le risque de mortalité par suicide est élevé chez les schizophrènes, notamment celui de mortalité prématurée (selon les estimations de 5 à 13% des patients décèderaient par suicide, pour 20 à 40% de tentatives de suicide ; (Meltzer 1998; Casadebaig and Philippe 1999; Melle and Barrett 2012). Les facteurs identifiés comme étant de bon pronostic sont le sexe féminin, une situation sociale, professionnelle et familiale installée lorsque se déclenche le premier accès psychotique, une conscience du trouble et la volonté de coopérer avec les médecins. Les facteurs induisant en revanche un pronostic plus réservé sont le sexe masculin, l'isolement social et le célibat, les antécédents familiaux, l'absence de symptômes positifs et la rapide progression des symptômes négatifs (retrait), un QI faible, une longue période de négligence avant les premiers soins (Balhara and Verma 2012).

La mortalité des malades mentaux est beaucoup plus élevée que celle de la population générale, alors même que leurs pathologies sont rarement létales. La

schizophrénie est une maladie mentale coûteuse pour la société car handicapante pour les personnes qui en sont atteintes.

Une étude de cohorte de 3 500 patients schizophrènes français suivis en secteurs psychiatriques, examinés chaque année, a visé à évaluer l'état de santé et l'accès aux soins de ces patients, ainsi que les causes de leur mortalité, en se comparant aux données nationales de mortalité de l'INSEE et de l'Inserm et aux résultats des enquêtes en population générale de l'IRDES (Inserm Unité 513 ; (Casadebaig, Philippe et al. 1997; Casadebaig and Philippe 1999). Concernant l'état de santé, plusieurs pathologies sont surreprésentées chez les schizophrènes : le diabète de type II et l'obésité (mauvaise hygiène alimentaire), les maladies respiratoires (consommation de tabac), les maladies circulatoires (surconsommation de médicaments), le Sida (rapports sexuels non protégés), l'épilepsie (non expliquée). Concernant la mortalité, les résultats confirment les hypothèses : la mortalité de ces patients, tous âges, sexes et causes confondus, est de 4,5 fois supérieure à celle de la population générale, ce qui constitue un risque relatif très important. Par ailleurs, le taux de mortalité par suicide diminue avec le vieillissement des patients ; 50% des décès étaient des suicides en 1993, versus 20% (ce qui est très élevé) en 1998 pour cette cohorte, ce qui suggère un risque très important en début de maladie (Casadebaig and Philippe 1999).

1.1.6 Epidémiologie et coût médico-économique de la schizophrénie

Comme nous l'avons vu, la schizophrénie est une psychose chronique, qui survient à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, avec une prévalence globale d'environ 1% de la population adulte (Goldner, Hsu et al. 2002). (Messias, Chen et al. 2007; Stilo and Murray 2010)

La prévalence de la schizophrénie est stable, et ce quelle que soit l'origine ethnique et la classe sociale. Chez les familles dans lesquelles on met en évidence des

antécédents de syndromes schizophréniformes, l'agrégation familiale est de l'ordre de 30%. Chez les jumeaux monozygotes, le risque d'avoir les deux jumeaux atteints d'une schizophrénie est de l'ordre de 50% (mis en évidence par des études de jumeaux et d'adoption). Les patients schizophrènes présentent davantage de risques d'être atteints de comorbidités, tels que la dépression ou des troubles de l'anxiété (Lancon, Auquier et al. 2001; Braga, Reynolds et al. 2013; Hendrie, Tu et al. 2013; Tsai and Rosenheck 2013). Ils sont également fortement susceptibles de développer des addictions et de souffrir de problèmes sociaux comme le chômage de longue durée, la pauvreté et le fait d'être sans abri (Browne and Courtney 2007). L'espérance de vie des personnes touchées est estimée inférieure de 10 à 12 ans à l'espérance de vie moyenne (Newman and Bland 1991), à cause du risque plus élevé de problèmes de santé et d'un plus fort taux de suicide (de 5 à 13% selon les études ; (Meltzer 1998; Auquier, Lancon et al. 2007; Melle and Barrett 2012).

Les schizophrènes ne sont pas plus dangereux que les autres en matière d'homicide ou de grands délits. Le taux de schizophrènes en prison est supérieur à celui observé dans la population générale, mais il s'agit plutôt de petite délinquance à mettre en rapport avec la précarité sociale, les abus de substances illicites ((Assadi, Noroozian et al. 2006; Fazel, Gulati et al. 2009; Fazel, Langstrom et al. 2009).

La schizophrénie touche donc près de 600 000 personnes en France. La prévalence de la schizophrénie est nettement inférieure à celles observées dans les pathologies névrotiques ou anxieuses. Toutefois, cette prévalence est loin d'être négligeable en termes de Santé Publique pour une maladie chronique fréquemment invalidante. Comme nous venons de le voir, ce véritable problème de Santé Publique, particulièrement dévastateur pour les jeunes entre 16 et 30 ans, est encore très discuté sur le plan fondamental, psychopathologique et clinique. Ses mécanismes complexes

restent non élucidés, ses formes multiples peuvent varier d'un individu à l'autre, et d'un stade à un autre pour un même individu, ses traitements partiels n'améliorent que certains symptômes. Le pronostic est réservé ; on enregistre, par exemple, un taux de suicide plus élevé qu'en population générale.

En parallèle, les coûts sociaux et économiques de cette pathologie sont colossaux. En effet, la schizophrénie constitue la cause principale des séjours de longue durée dans les établissements de soins psychiatriques. Ce qui en fait le poste de coût direct le plus élevé. Elle affecte, à elle seule, le deux tiers des personnes hospitalisées (Duguay et al. 1984). 90% des patients en traitement sont âgés entre 15 et 55 ans (Kaplan et Sadock. 1998).

Même si le taux de prévalence vie entière n'est pas parmi les plus élevés des pathologies psychiatriques, la schizophrénie reste parmi les pathologies les plus lourdes et coûteuses. Dans une étude transversale, en 1992, Rouillon et al. (Rouillon, Toumi et al. 1997) ont estimé le coût annuel direct et indirect de la prise en charge médicale de la schizophrénie en France : respectivement 12 400 millions de francs (soit 2 340 US\$) et 5 200 millions de francs (970 US\$).

Plus récemment, cette estimation a été actualisée (Sarlon, Heider et al. 2012). Au sein d'un échantillon de 288 patients âgés de 18 à 64 ans, le coût moyen total annuel est estimé à 3 534 €, constitué principalement par le coût de l'hospitalisation (1 390 €), celui de l'accueil de jour (1 331 €) et celui des thérapeutiques (587 €). En France, le coût direct annuel est estimé à 1 581 millions d'euros, incluant 621 millions d'euros pour l'hospitalisation et 595 millions d'euros pour l'accueil de jour (soit 77% du coût direct total). Le coût des thérapeutiques représente 16% du coût annuel direct, soit 255 millions d'euros. Les 7% restants incluent la consommation de soins externes dont les consultations (psychiatre, médecin généraliste, psychologue). Le chômage est identifié comme un coût indirect majeur de la schizophrénie.

La présence de symptômes schizophréniques, positifs ou dépressifs, au début de l'étude, et la survenue d'une rechute au cours du suivi, sont significativement associées avec un coût du traitement plus élevé. Un état de santé perçue satisfaisant ou la présence de symptômes schizophréniques négatifs au début du suivi sont significativement associés à des coûts moins élevés.

1.2 Méthodologie de la recherche en population observationnelle schizophrénique

Les différents aspects développés précédemment impactent considérablement les études menées et la recherche qui peuvent être produites dans ce champ. Quelle que soit la pathologie, la méthodologie est un support de ces (r)évolutions. Dans le cadre de la schizophrénie, la méthodologie s'adapte progressivement aux évolutions conceptuelles, à l'évolution des connaissances cliniques et/ou biologiques et également aux besoins en termes de recherche clinique, de pharmaco-épidémiologie et d'évaluation des médicaments.

Le développement de l'épidémiologie psychiatrique a largement été facilité par la standardisation des diagnostics du DSM III, puis IV, rendant des diagnostics portés par différents intervenants, comparables et fiables (au sens de l'accord inter-juge). Rappelons que le diagnostic de la schizophrénie se base principalement sur l'observation du comportement et des expériences rapportées par le patient.

Il est également nécessaire de développer de nouveaux concepts méthodologiques et des outils de calculs puissants pour rendre compte et étudier la complexité et le caractère multifactoriel des maladies mentales, dont la schizophrénie est un exemple type.

Toutefois, les connaissances méthodologiques dans ce domaine sont à approfondir. En effet, les fondements mêmes de la pathologie schizophrénique sont encore non élucidés, les formes cliniques et leur évolution au cours de la vie sont variables et multiples, l'évaluation des thérapeutiques est encore en cours notamment en population observationnelle, et, enfin, les conséquences économiques pour la société en font un enjeu de santé publique élevé.

Bref, compte tenu de la complexité étiologique, évolutive et thérapeutique de cette pathologie, il apparaît que l'utilisation d'outils statistiques adaptés aidant

notamment à la prise en compte des facteurs dits de confusion est pertinente. C'est l'objet principal de notre travail de recherche. En effet, les études utilisées dans ce domaine sont principalement des études observationnelles (réalisées en vie réelle), notamment des études de cohorte observationnelle. Car, le plus souvent, les expositions (étiologiques, thérapeutiques) sont impossibles à affecter expérimentalement par tirage au sort ; la connaissance dans ce domaine passe donc principalement par des observations bien conduites.

En 1965, Cochran (Cochran 1965) définit une étude observationnelle comme une étude empirique au cours de laquelle « *l'objectif est de comparer des groupes de patients traités et d'élucider les relations entre causes et effets, en sachant qu'il n'est pas possible d'utiliser un groupe témoin expérimental, car nous ne sommes pas capable d'attribuer le traitement au hasard* ». Ainsi, une étude observationnelle a comme objectif d'évaluer un effet causal, comme un essai contrôlé randomisé. Toutefois, l'allocation de l'intervention n'est pas due au hasard.

Les études observationnelles sont donc exposées à des biais de confusion. Le biais de confusion est une distorsion de l'effet estimé de l'intervention par un facteur mesuré pendant l'étude, ou un facteur non mesuré pendant l'étude mais lié à l'exposition (Bouyer 1997). Le biais de confusion est donc un facteur important à prendre en compte, notamment dans l'interprétation des résultats de ces études.

Les études observationnelles correctement construites et dont, les résultats s'appuient sur des analyses statistiques robustes, permettent d'améliorer les connaissances de la pathologie et de son évolution selon le contexte. Cela influe ensuite directement sur la prise en charge des patients et, donc sur le coût de la pathologie pour la société.

En études observationnelles, les instruments diagnostiques les plus fréquemment utilisés sont :

- le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (élaboré par des psychiatres américains et paru au milieu des années 1970, il en est à sa 4^{ème} édition : DSM IV),
- la Classification internationale des maladies (élaborée par l'organisation mondiale de la santé – OMS -, qui en est à sa 10^e édition : CIM 10).

Ces approches diagnostiques « objectives » et reproductibles ont notamment permis de distinguer la psychose maniacodépressive de la schizophrénie. Parallèlement, des échelles d'appréciation des symptômes ont été créées pour homogénéiser le recueil d'informations cliniques.

Parmi les études épidémiologiques observationnelles réalisées chez des patients schizophrènes, une des difficultés méthodologiques principale est la prise en compte des multiples facteurs de confusion. En effet, les analyses statistiques conventionnelles ne reflètent pas toutes les sources d'incertitudes. Même si elles sont rigoureusement conduites, l'étude de la validité des résultats se fonde le plus fréquemment sur une discussion qualitative de l'impact de potentiels biais de confusion.

Comme le décrit Sander Greenland (Greenland 2000), les analyses statistiques conventionnelles des données observationnelles peuvent être décrites selon une procédure à deux étapes :

- Première étape : on réalise des analyses statistiques de type fréquentiste, fondées sur les hypothèses suivantes :
 - L'exposition dans l'étude est répartie de façon aléatoire entre les différents niveaux des covariables d'ajustement (équivalent à « il n'existe pas de biais de confusion non mesuré »)

- La sélection, la participation et les données manquantes sont réparties de façon aléatoire entre les différents niveaux des covariables d'ajustement.
- Seconde étape : on vérifie la validité des hypothèses précédentes, ce à partir de discussions sur la possibilité de chacune d'avoir biaisé, ou pas, les résultats obtenus. Schématiquement, Sander Greenland résume, à sa façon, cette discussion en : « *Si les chercheurs apprécient les résultats statistiques de la première étape, ils vont argumenter que les biais sont inconsistants, sans réelle preuve quantifiée de cet effet. Cependant, s'ils n'apprécient pas les résultats, les chercheurs vont se focaliser sur de possibles biais et parfois même centrer leurs articles dessus, toujours sans réelle preuve quantifiée de cet effet.* »

Même si cette description est quelque peu réductrice pour le travail des épidémiologistes, il est bien réel que des discussions existent entre méthodologistes, statisticiens, économétriciens, sociologues et épidémiologistes sur ces questions de prise en compte de l'incertitude globale (mesurée et non mesurée), ce en situation observationnelle.

Certains défendent fermement les analyses statistiques dites conventionnelles ou fréquentistes comme étant la méthode pour obtenir le « *gold result* » ou le meilleur cas de minimisation de l'incertitude, d'autres argumentent que c'est la meilleure façon de quantifier l'erreur aléatoire, ou encore que ce sont des analyses dites « objectives ». Ces éléments ont progressivement aboutit à une tendance actuelle, pour certains, à l'obsession de la « significativité statistique » ou du « petit p » en pratique épidémiologique.

Or, s'il existe bien un domaine en évolution, c'est bien celui de la méthodologie d'analyses statistiques en situation observationnelle, et notamment l'amélioration de la prise en compte des biais de confusion inhérents à la construction de ces études.

D'une part, la prise en compte des biais mesurés dans l'étude peut, dans certaines situations, être améliorée à l'aide d'outils statistiques tels que le score de propension, définissant la probabilité d'un sujet de recevoir une intervention sachant les caractéristiques initiale du sujet. Dans certaines situations, ce score de probabilité permet initialement d'apparier ou de stratifier, voire simplement d'ajuster son échantillon, et donc gagner en précision de l'estimation.

Pour les biais non mesurés, l'abord princeps de type fréquentiste a notamment partiellement occulté l'intérêt d'autres approches, telles que les analyses de sensibilité ou les inférences statistiques bayésiennes, qui sont des outils complémentaires, utiles et pertinents pour, respectivement, jauger la sensibilité des résultats à un biais ou quantifier l'impact du biais sur les résultats.

1.3 Objet de la recherche

L'objectif de ce travail de recherche est donc l'étude de plusieurs méthodes de prise en compte des biais de confusion, mesurés ou non mesurés, ce en situation observationnelle de population de patients psychotiques et/ou schizophrènes.

Nous appuierons notre développement sur 3 parties successives :

- Une étude transversale d'exposition à un facteur contextuel (la prison), ce dans le cadre de la présence de troubles psychotiques (au sens axe DSM IV), à partir d'une méthodologie d'ajustement conventionnelle et classique. L'objectif sera de mettre en exergue la question de la discussion du biais résiduel.
- Une étude de cohorte avec la survenue d'un évènement selon l'exposition à un traitement en population schizophrène, à partir de l'utilisation du score de

propension comme outil d'ajustement. L'objectif sera de comparer une technique d'ajustement classique à un ajustement par score de propension.

- Une analyse générale sur la modélisation de l'incertitude et des biais de confusion non mesurés multiples, avec un focus sur la faisabilité en psychiatrie notamment en population schizophrène. L'objectif sera de présenter les théories, décrire les méthodes et les appliquer aux résultats des études précédentes.

Enfin, ce travail se prolongera par une synthèse, l'ouverture de perspectives de développement ultérieurs, ce avant de conclure.

2 Partie 1: Méthodologie d'ajustement classique pour étudier la présence de troubles psychotiques (dont la schizophrénie) selon l'exposition à un facteur contextuel, la prison

A partir d'une étude transversale d'exposition à un facteur, nous nous intéressons à la présence de troubles psychotiques en utilisant une méthodologie d'ajustement classique. Cette étude transversale analyse la survenue (ou la régression) de pathologies mentales avant et après exposition à un facteur contextuel, l'emprisonnement. On s'intéresse plus précisément à la présence, ou pas, de troubles psychotiques au sens DSM IV du terme (« schizophrénie », « trouble psychotique bref », « trouble schizoaffectif » et « trouble délirant ») (DSM-IV 1994).

Le choix de cette population n'est pas anodin. En effet, dans les pays occidentaux, les taux de prévalence des troubles mentaux en prison sont significativement plus élevés que ceux estimés en population générale. En 2002, une revue systématique de 62 études épidémiologiques a été réalisée par Fazel et al. (de 1987 à 1999 ; dans 12 pays du nord). Cette revue a montré que les détenus avaient 2 à 4 fois plus de risque de présenter des troubles psychotiques ou une dépression majeure par rapport à la population générale américaine ou britannique du même âge (Fazel and Danesh 2002).

Depuis cette revue, quelques études ont donné des estimations représentatives de la fréquence des troubles mentaux en prison. Par exemple, la

prévalence des troubles psychotiques dans les prisons britanniques a été estimée à 5% (4,2-5,7) (Brugha, Singleton et al. 2005).

En 2004, le premier volet de l'étude française sur la santé mentale en prison a permis d'estimer la prévalence des troubles mentaux (Falissard, Loze et al. 2006). Une procédure diagnostique innovante a été utilisée. Elle consistait en une association d'entretiens structurés et libres réalisés par deux cliniciens. Cette étude a permis de montrer que 6,2% (4,5-7,9) des hommes détenus en France souffraient de schizophrénie, 24% (21-27) d'épisode dépressif majeur et 14,1% (11,6-16,6) de dépendance à l'alcool et aux substances (Falissard, Loze et al. 2006).

Mais comment peut-on interpréter ces taux de prévalence élevés ?

D'une part, certaines pathologies mentales, dont les troubles psychotiques, pourraient favoriser les comportements délictueux voire même criminels, et donc être un facteur de risque d'emprisonnement.

Les relations entre troubles mentaux, violence et crime doivent cependant être envisagées avec précaution ((de) Beaurepaire 1997; Arboleda-Florez, Holley et al. 1998). Quelques études ont montré une possible association entre troubles mentaux et violence. Ce lien semble être limité aux personnes qui ne reçoivent pas de traitement alors qu'ils ont des troubles mentaux avérés, qui ont un passé de violences et qui abusent de l'alcool et des substances illicites (Swartz, Swanson et al. 1998).

Le sujet est particulièrement sensible du fait de la forte médiatisation des homicides commis par des sujets souffrant de schizophrénie. Il existe néanmoins des études sérieuses faites sur le sujet, particulièrement sur la population suédoise grâce à l'existence de registres bien documentés en matière de santé et de criminalité.

La Suède possède plusieurs bases de données sur sa population permettant le croisement de données diagnostiques et criminologiques sur plus de trois décennies entre 1973 et 2006 ce qui permet de s'intéresser à la part respective de la

schizophrénie et de l'abus de substances toxiques dans la sur-représentation des sujets souffrants de schizophrénie parmi les auteurs de crimes violents.

L'interprétation des données montre que cette maladie est corrélée avec la violence criminelle mais que cette corrélation est fortement atténuée si les différentes addictions associées sont prises en compte (Fazel, Langstrom et al. 2009).

D'après le même registre et sur 13 ans (Fazel and Grann 2006; Fazel, Grann et al. 2009), 45 crimes ont été commis pour 1 000 habitants dont 2,4 sont attribuables aux sujets souffrants de schizophrénie ou autres psychoses, soit 5 %. Ces conclusions sont retrouvées dans d'autres études (Fazel, Gulati et al. 2009; Richard-Devantoy, Olie et al. 2009) : le risque de violence chez les personnes atteintes de toxicomanie (mais sans psychose) est similaire à ceux des individus souffrant de psychose avec toxicomanie.

Le risque est plus important pour les sujets souffrant de toxicomanie que pour les sujets souffrant de psychoses, indépendamment de la comorbidité. Les personnes souffrant de schizophrénie développent ainsi fréquemment une dépendance à une substance psychotrope (autour de 30 %), ce qui peut les pousser plus facilement vers la criminalité (Schnell, Neisius et al. 2010).

Le risque de passage à l'acte criminel est donc réel mais semble essentiellement en rapport avec une toxicomanie associée et équivalent à celui du toxicomane non atteint de schizophrénie.

L'association de troubles psychotiques et de comportements violents est aussi source de nombreux débats. Les pathologies de l'addiction à l'alcool ou aux drogues représentent un facteur de comorbidité important chez les détenus souffrant de troubles psychiatriques sévères. Cette comorbidité est bien supérieure à celle retrouvée dans la population générale.

D'autre part, il a souvent été considéré que l'enfermement, la privation de liberté et toutes leurs conséquences sur l'individu, pouvaient être à l'origine de pathologies mentales. Quelques études ont montré que l'emprisonnement à long terme conduisait à des déficiences cognitives (Lapornik, Lehofer et al. 1996) ou à la modification de certains traits de personnalité (Guy 1976; Lapornik, Lehofer et al. 1996; Sheehan, Lecrubier et al. 1998; Loze, Falissard et al. 2002).

La relation entre incarcération et troubles mentaux, bien que complexe, fournit des pistes d'interprétation. Comme les personnes ayant des troubles mentaux avérés sont plus fréquemment arrêtées et sont surreprésentées en prison, les troubles mentaux ont donc été « criminalisés ».

De plus, les détenus qui sont sans abri et qui ont une pathologie mentale associée à un trouble des conduites sont significativement incarcérés plus longtemps en prison que ceux qui sont arrêtés pour des crimes identiques (McNiel, Binder et al. 2005). Bien que plusieurs études occidentales aient rapportées des taux de prévalence de pathologies psychiatriques plus élevés en comparaison de la population générale, on ne retrouve pas d'élément validant le fait que les troubles mentaux soit un facteur de risque d'emprisonnement, une conséquence ou une combinaison des deux.

Malgré ces travaux, les lieux d'incarcération continuent à manquer des ressources psychiatriques nécessaires pour la prise en charge des personnes incarcérées. Mises à part les travaux sur le choc carcéral (Lhuillier and Lemiszewska 2001; Manzanera and Senon 2004), aucune étude n'a évalué « rigoureusement » l'impact de l'emprisonnement sur la psychopathologie des détenus. Par « rigoureusement », on entend le choix et l'utilisation d'une méthodologie appropriée, basée sur des estimations robustes et validées.

La présente étude est donc construite pour apporter des éléments de réponse à ces interrogations. Son objectif est de déterminer quels sont les troubles mentaux

qui tendent à se développer, ou à régresser, à l'entrée en prison et selon la durée d'incarcération. L'hypothèse initiale était que la prison pouvait induire des troubles mentaux. La méthodologie consiste à comparer la fréquence des troubles mentaux, notamment des troubles psychotiques, dans un échantillon de nouveaux arrivants en prison (dits « primo-incarcérés ») à celle observée dans un échantillon aléatoire de détenus.

2.1 Matériel et méthodes

Etude

L'enquête nationale française sur la santé mentale en prison a comporté 3 volets : une étude représentative destinée à estimer la prévalence des troubles mentaux dans les prisons françaises (*étude de prévalence*) (Falissard, Loze et al. 2006), un échantillon de nouveaux arrivants en prison (inclusion de primo-incarcérés dont la durée d'incarcération était inférieure à 14 jours ; *échantillon de primo-incarcérés*) et une étude qualitative portant sur des détenus condamnés à de longues peines, à savoir supérieure à 5 ans (étude qualitative).

Les stratégies de sélection des échantillons ont été différentes selon le volet de l'étude.

Pour l'*étude de prévalence*, un échantillon représentatif de la population carcérale française a été constitué à partir d'un plan de sondage à deux degrés. Vingt prisons pour hommes situées en France métropolitaine ont été tirées au sort avec une stratification sur le type d'établissement. Puis, les détenus ont été choisis au hasard jusqu'à ce qu'un échantillon de 800 personnes soit constitué. 1 402 prisonniers ont été contactés entre septembre 2003 et juillet 2004. Un total de 799 entretiens a été réalisé dont 450 dans les maisons d'arrêt (voir Tableau I).

Pour l'échantillon de *primo-incarcérés*, quatre maisons d'arrêt ont été sélectionnées : Fleury-Mérogis, Loos, Lyon et Marseille. Certains critères de choix ont été retenus afin de disposer d'une cohorte hétérogène : la taille de la maison d'arrêt (capacité de plus de 1 000 détenus), le fait qu'elle soit située près d'une zone urbaine, le respect d'un équilibre entre la région parisienne et les autres départements français. La taille de l'échantillon a été fixée afin de disposer d'une puissance statistique adéquate. Donc, entre décembre 2003 et août 2005, les *primo-incarcérés* ont été progressivement inclus. Un total de 267 entretiens a été collecté.

Tableau I : Répartition des effectifs de l'échantillon représentatif
de la population carcérale française (sondage à deux degrés)

Catégorie d'établissements	Centre	Effectif inclus	Effectif inclus rapporté à l'effectif réel par catégorie d'établissement
Maison centrale	2	100	5,1%
	Arles	50	
	Poissy	50	
Centre de détention national	2	100	2,2%
	Melun	50	
	Muret	50	
Centre de détention régional	3	149	2,2%
	Uzerches	49	
	Saint Mihiel	50	
	Draguignan	50	
Maison d'arrêt ayant une capacité de plus de 1000 détenus	2	100	1,5%
	Fresnes	50	
	Paris La Santé	50	
Maison d'arrêt ayant une capacité de 400 à 1000 détenus	3	150	1,4%
	Amiens	50	
	Aix Luyes	50	
	Osny Pontoise	50	
Maison d'arrêt ayant une capacité de 100 à 400 détenus	4	150	1,4%
	Saintes	37	
	Evreux	37	
	Grenoble	37	
	Montauban	39	
Maison d'arrêt ayant une capacité de moins de 100 détenus	4	50	1,7%
	Riom	13	
	Gap	11	
	Laval	13	
	Foix	13	
Total	20	799	

Diagnostic et évaluation des troubles mentaux

Pour les deux échantillons (étude de prévalence et échantillon de primo-incarcérés), les mêmes données ont été collectées (voir Figure 1).

Chaque détenu a été interviewé pendant plus de deux heures par deux cliniciens. Chaque équipe de cliniciens était composée d'un psychologue, qualifié de « junior », et d'un psychiatre, plus expérimenté qui a été qualifié de « sénior ». Les deux investigateurs étaient présents pendant la totalité de l'entretien. De plus, il était essentiel que les cliniciens n'appartiennent pas à l'équipe médicale de la prison.

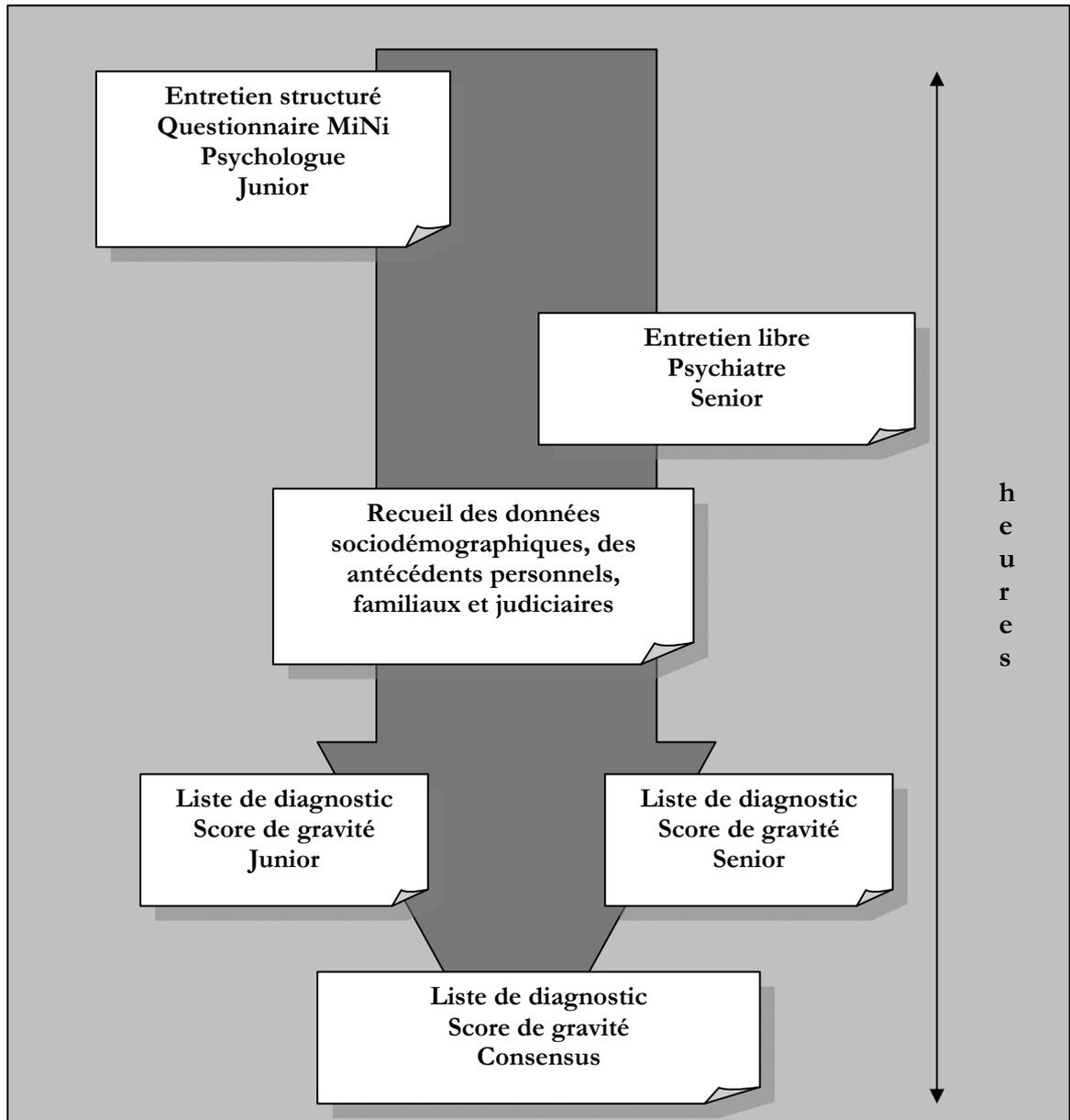
Après présentation de l'étude, le détenu donnait son consentement écrit s'il avait choisi de participer.

Les diagnostics ont été posés à l'aide d'une procédure validée dans une précédente étude (Loze, Falissard et al. 2002). Le clinicien junior réalisait une première évaluation en utilisant un questionnaire clinique standardisé (MINI plus 5.0)(Sheehan, Lecrubier et al. 1998). Des diagnostics cliniques de la classification DSM IV ont été générés à l'aide d'algorithmes. Ces diagnostics n'étaient pas connus par le clinicien junior pendant l'entretien. La procédure a ensuite été complétée par un entretien clinique classique avec le clinicien sénior (20 minutes). Puis, l'entretien se poursuivait par le recueil de différentes données : les facteurs sociodémographiques ainsi que les antécédents personnels, familiaux et judiciaires. A la fin de l'entretien, chaque clinicien a donné séparément sa liste de diagnostics et a rempli un score global d'impression clinique de sévérité (CGIs)(Guy 1976; Kadouri, Corruble et al. 2007). Enfin, les deux investigateurs regroupaient leurs avis afin de fournir une liste de diagnostics consensuels et un score de gravité consensuel.

Dans notre étude, nous avons choisi de définir un « trouble mental » lorsque les patients avaient un diagnostic consensuel positif et un score de gravité

consensuel CGIIs au moins égal à 5 (c'est-à-dire correspondant à « manifestement malade », « gravement malade » ou « parmi les plus malades »).

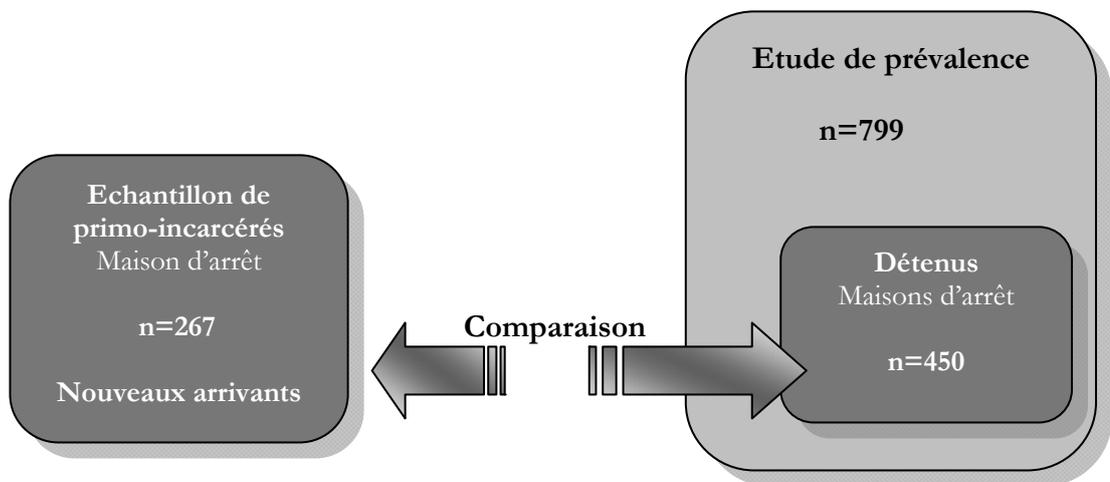
Figure 1 : Schéma de l'étude santé mentale en prison



Analyse statistique

En France, les nouveaux arrivants sont uniquement incarcérés dans les maisons d'arrêt. Les 267 individus de l'échantillon de *primo-incarcérés* ont donc été comparés aux 450 détenus des maisons d'arrêts interrogés dans l'étude de *prévalence* (voir Figure 2).

Figure 2 : Echantillons de prisonniers comparés



Les caractéristiques des deux échantillons ont été comparées à l'aide de tests du χ^2 pour les variables catégorielles (ou test de Fisher) et à l'aide de tests t pour les variables continues.

Les diagnostics de pathologie mentale (DSM IV) posés de façon consensuelle et ayant un score consensuel $CGI \geq 5$ ont été étudiés selon le statut des prisonniers (primo-incarcérés vs détenus). Afin de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels, nous avons utilisé des analyses multivariées de type logistique. Les critères d'ajustement ont donc été : les facteurs sociodémographiques (âge, statut marital et niveau d'éducation), les antécédents personnels (maltraitance pendant l'enfance), les antécédents familiaux (parents décédés pendant l'enfance, séparation d'un de ses

deux parents durant plus de 6 mois au cours de l'enfance) et les antécédents judiciaires (mesure de placement pendant l'enfance, suivi par un juge pour enfants). Pour les troubles de la dépendance, le fait d'avoir été pris en charge par un dispositif de lutte contre l'alcoolisme ou la toxicomanie avant l'incarcération a été pris en compte. Pour les autres troubles, l'ajustement a aussi été réalisé sur le fait d'avoir été hospitalisé pour des raisons psychologiques avant l'incarcération. Enfin, la variable « prison » a été introduite dans chaque modèle comme un effet aléatoire (par « prison », on entend la localité).

Aucun problème de colinéarité n'a été mis en évidence pour les variables indépendantes. L'adéquation des modèles était correcte et les critères de convergence ont été atteints. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.1. Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$. Etant donné que les résultats issus de plusieurs tests statistiques n'ont pas été synthétisés en une conclusion et décision finale, il n'a pas été nécessaire de réaliser un ajustement pour des comparaisons multiples (Bender and Lange 2001).

Critères éthiques

Le protocole a été officiellement approuvé par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) et le Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale. De plus, chaque entretien débutait par le recueil du consentement écrit du détenu.

2.2 Résultats

Taux de réponse

Pour l'étude de prévalence, 1 402 détenus de sexe masculin ont été contactés entre septembre 2003 et juillet 2004. Le taux de réponse était de 57%. Un total de 799 entretiens a donc été réalisé, 450 l'ont été dans les maisons d'arrêt. Pour l'échantillon de primo-incarcérés, entre décembre 2003 et août 2005, les nouveaux arrivants de sexe masculin ont été progressivement inclus et ont produit un total de 267 entretiens. Le taux de réponse était de 40%.

Caractéristiques des prisonniers

Le tableau II montre une série de caractéristiques qui sont présentées selon le statut des prisonniers. Respectivement, pour les nouveaux arrivants et les détenus, l'âge médian était de 26 et 33 ans (intervalle interquartile : 21-37 et 25-43). Les nouveaux arrivants étaient donc significativement plus jeunes que les détenus.

Le fait d'être hospitalisé pour des raisons psychologiques avant l'incarcération ou le fait d'avoir été placé pendant l'enfance sont des caractéristiques qui différaient significativement entre les deux échantillons. Les nouveaux arrivants ont moins fréquemment été hospitalisés ou ont moins souvent été mis en placement que les détenus. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le niveau d'étude ou le statut marital.

Tableau II : Description de la population de l'étude santé mentale en prison selon le statut des prisonniers

		Primo-incarcérés (n=267)	Détenus (n=450)
Age	m (ET) Min-Max	29,9 (10,5) 18-64	35,3* (11,9) 19-78
Niveau d'étude (%)	N'a pas le baccalauréat	74,2	81,5
	Niveau baccalauréat ou plus	25,8	18,5
Statut marital (%)	Seul (célibataire, séparé ou veuf)	60,8	62,1
	Marié	39,2	37,9
Travaille en prison (%)	Oui	6,1	39,4*
A été hospitalisé pour des raisons psychologiques avant l'incarcération (%)	Oui	9,4	18,4*
A été suivi par un dispositif de lutte contre l'alcoolisme ou la toxicomanie avant son incarcération (%)	Oui	8,7	13,2
A subi des maltraitances durant l'enfance (%)	Oui	28,4	32,2
A eu un des membres de sa famille proche décédé durant l'enfance (%)	Oui	29,7	35,8
A été séparé d'un de ses deux parents au moins 6 mois pendant l'enfance (%)	Oui	34,9	41,3
A été suivi par un juge pour enfant (%)	Oui	25,0	30,2
A suivi une mesure de placement dans l'enfance (%)	Oui	13,7	22,2*

(*): $p < 0,05$; χ^2 (DL=1) ou test exact de Fisher ou test t.

Accord inter-juge

Comme expliqué précédemment, chaque prisonnier a reçu un diagnostic propre posé par deux cliniciens. Il a donc été possible d'estimer l'erreur de mesure de l'accord inter-juge pour l'ensemble de l'échantillon des entretiens sélectionnés. Nous nous sommes appuyés sur le coefficient Kappa de Cohen. Toutes les valeurs retrouvées correspondent à un « modéré », un « bon » ou un « très bon » accord inter-juge (Cicchetti and Sparrow 1981; Brennan and Silman 1992). En effet, le coefficient Kappa était de 0,84 pour les troubles de l'humeur, de 0,64 pour les troubles dépressifs majeurs, de 0,81 pour les troubles anxieux, de 0,76 pour les troubles paniques, de 0,76 pour l'agoraphobie, de 0,75 pour la phobie sociale, de 0,63 pour les troubles obsessionnels compulsifs, de 0,76 pour les états de stress post-traumatique, de 0,79 pour l'anxiété généralisée, de 0,92 pour la dépendance à l'alcool, de 0,95 pour la dépendance aux drogues, de 0,78 pour les troubles psychotiques, de 0,71 pour la schizophrénie, de 0,51 pour les bouffées délirantes aiguës et de 0,55 pour les troubles délirants.

Prévalence des troubles mentaux

Dans le tableau III, on constate que, même pour l'échantillon de nouveaux arrivants, les taux de prévalence de la plupart des troubles mentaux sont plus élevés qu'en population générale. Notamment, près de 25% des primo-incarcérés présentent les critères cliniques d'un trouble dépressif majeur, 18% ceux d'un trouble de la dépendance et près de 4% ceux d'une schizophrénie. Rappelons que toutes ces prévalences concernent des prisonniers dont les scores de gravité clinique consensuels CGI sont au moins égaux à 5 (c'est-à-dire correspondant à « manifestation malade », « gravement malade » ou « parmi les plus malades »).

Comparaison primo-incarcérés versus détenus

Nous avons comparé la fréquence des troubles mentaux entre les nouveaux arrivants et les détenus des maisons d'arrêt de l'étude de prévalence. Après ajustement sur une liste de facteurs de confusion potentiels (ce qui est considéré ici comme l'analyse principale), la dépendance à l'alcool était significativement plus fréquente dans l'échantillon de nouveaux arrivants (OR : 1,84 IC : 1,01-3,51) et les troubles délirants étaient significativement moins fréquents dans l'échantillon de nouveaux arrivants (OR : 0,29 IC : 0,08-0,98).

Dans les analyses bivariées, les troubles paniques étaient significativement plus fréquents à l'entrée en prison alors que les troubles psychotiques étaient moins fréquents. On peut remarquer qu'aucune différence significative (analyse bivariée et après ajustement) n'a été mise en évidence entre les échantillons pour les troubles de la dépendance, les états de stress post-traumatique ou les troubles de l'humeur.

Tableau III : Comparaison des taux de troubles mentaux selon le statut des prisonniers dans les prisons françaises (% et IC à 95%)

	Primo-incarcérés (n=267)	Détenus (n=450)
Troubles de l'humeur	25,8 20,4-37,8	30,2 25,9-34,5
Trouble dépressif majeur	24,7 19,4-30,0	27,1 22,9-31,3
Dysthymie	3,0 0,9-5,1	4,9 2,9-6,9
Trouble bipolaire (vie entière)	1,5 0,0-3,0	3,1 1,5-4,7
Troubles anxieux	27,7 22,2-33,2	31,8 27,4-36,2
Trouble panique	9,4 5,8-13,0	5,3 * 3,2-7,4
Agoraphobie	15,4 11,0-19,8	10,9 8,0-13,8
Phobie sociale	9,7 6,1-13,3	11,8 8,8-14,8
Trouble obsessionnel compulsif	3,0 0,9-5,1	5,6 3,4-7,8
Etat de stress post traumatique	10,1 6,4-13,8	15,1 11,7-18,5
Anxiété généralisée	18,7 13,9-23,5	18,4 14,7-22,1
Troubles de la dépendance	24,7 19,4-30,0	22,4 18,5-26,3
Dépendance à l'alcool	16,1 11,6-20,6	13,8 ° 10,5-17,1
Dépendance aux substances	17,6 12,9-22,3	16,9 13,4-20,4
Troubles psychotiques	12,7 8,7-16,7	18,7 * 15,0-22,4
Schizophrénie	4,1 1,7-6,5	6,9 4,5-9,3
Trouble psychotique bref	0,0 -	0,2 0,0-0,6
Trouble schizoaffectif	3,0 0,9-5,1	2,9 1,3-4,5
Trouble délirant	1,5 0,0-3,0	6,0 * ° 3,8-8,2

Les patients ont un score de gravité au moins égal à 5 (c'est-à-dire correspondant à « manifestation malade », « gravement malade » ou « parmi les plus malades »)

(*): $p < 0,05$; χ^2 (DL=1) ou test exact de Fisher

(°): $p < 0,05$; Analyse multi-niveau de type régression logistique avec ajustement sur les facteurs sociodémographiques et les antécédents personnels, familiaux et judiciaires ; la variable « prison » est l'effet aléatoire.

2.3 Discussion

Résumé des résultats

L'objectif de cette étude était d'estimer l'effet de l'emprisonnement sur la psychopathologie. Dans les maisons d'arrêt françaises, les nouveaux arrivants présentent plus fréquemment une dépendance à l'alcool et moins fréquemment des troubles délirants. En outre, nous remarquons que les taux de prévalence de la plupart des troubles mentaux sont considérablement plus bas en population générale que dans cet échantillon de prisonniers, même si ces derniers en sont au tout début de leur période d'incarcération.

Troubles délirants

Le résultat le plus intéressant est celui concernant le taux élevé de troubles délirants des détenus de ces prisons locales par rapport à celui des nouveaux arrivants. La différence est importante (6% versus 1,5%) et perdure avec et sans ajustement sur les covariables. Le trouble délirant est caractérisé par la présence d'une ou plusieurs idées délirantes non bizarres (i.e. plausible, compréhensible) qui persistent pendant au moins un mois, chez une personne dont les idées sont par ailleurs bien organisées et cohérentes(1994). En effet, des idées délirantes de type persécution peuvent se développer en prison. Cependant, dans l'étude présentée, ce sont bien des troubles délirants constitués qui sont diagnostiqués et non pas de simples idées délirantes. De plus, ces observations sont réalisées par une paire de cliniciens s'appuyant sur un questionnaire structuré suivi d'un entretien libre ainsi que sur la sélection de sujets « manifestement malade », « gravement malade » ou « parmi les plus malades », c'est-à-dire avec un score consensuel CGI supérieur à 5. Il peut être argumenté que l'accord inter-juge pour les troubles délirants est parmi les plus

bas de cette étude. Cependant, cette valeur correspond à un accord dit « modéré » (Brennan and Silman 1992) et le résultat utilisé ici est le consensus entre les cliniciens. Sa précision est plus élevée que celle des diagnostics des cliniciens pris séparément.

Il est évident que cette étude transversale ne nous permet pas de conclure sur la relation causale entre prison et psychose. Il est en effet difficile de démêler si c'est la prison qui induit des troubles délirants ou si ce sont ces derniers qui induisent une plus longue durée d'incarcération. Cependant, il existe un lien uniquement pour les troubles délirants et il est difficile d'imaginer que ce type de psychose spécifique puisse conduire à des allongements de la durée d'incarcération.

A notre connaissance, c'est la première fois qu'une étude utilisant une méthodologie rigoureuse montre que la prison induit probablement une forme précise de troubles psychotiques. La question est alors de savoir quel pourrait-être le mécanisme favorisant l'émergence d'un phénomène pathologique de ce type ?

Le sevrage de l'alcool peut donner une première explication. En effet, aux prémices de la psychiatrie clinique, une association entre les troubles délirants, l'usage d'alcool et la dépendance a été constatée. Au tout début du XIX^{ème} siècle, Magnan a décrit un « délire subaigu » au cours duquel l'arrêt de la consommation d'alcool était suivi de délires avec idées de persécution (Lacan and Heuyer 1993).

Une seconde explication de cette augmentation de la prévalence des troubles délirants dans un échantillon aléatoire de détenus peut être donnée en se référant à l'ancien concept de « psychose des prisons », bien connu des psychiatres travaillant en prison. Depuis la fin du XIX^{ème} siècle, on a constaté qu'un crime et ses conséquences immédiates pouvaient engendrer des perturbations mentales : « [...] des idées fixes et des notions d'aliénation commencent à se développer dans les premières années de l'incarcération et traduisent l'intériorisation du crime commis. Les prisonniers ont tendance à nier totalement le crime, ou à l'atténuer, voire même à

se convaincre d'un retour rapide à la liberté ou de l'injustice de leur emprisonnement » (Nitsche and Wilmanns 1912). Ce type de troubles a été considéré comme une pathologie caractéristique et spécifique chez les personnes incarcérées, et est parfois connu sous le nom de « paranoïa criminelle » (Nitsche and Wilmanns 1912). Les symptômes étaient essentiellement centrés sur « des hallucinations auditives de type moquerie, dérision et provocation [... avec l'] inaltérable conviction d'authenticité de l'expérience hallucinatoire et délirante, appréhension et agitation, irritabilité ou excitation et insomnie » (Nitsche and Wilmanns 1912). Il est important de souligner qu'au tout début, la validité du concept de « psychose des prisons » a été critiquée, sur le fait que ces symptômes pouvaient être reliés à l'abus de substance ou à des manifestations sévères de dissociation hystérique (al Chaabani and Bataille 2002).

Limites

Une des limites de cette étude provient du taux de réponse. Pour l'étude de prévalence, 57% des prisonniers sélectionnés ont réellement participé aux entretiens et 40% des nouveaux arrivants. Nous avons donc étudié les caractéristiques des détenus qui n'ont pas participé. La plupart n'ont pas participé par désaccord (80%) ou par indisponibilité (11%). L'impact de ce taux de refus élevé est cependant limité pour l'interprétation de nos résultats. En effet, les non répondants ont probablement des caractéristiques identiques dans les deux échantillons que nous comparons.

Une autre limite vient de la nature transversale des échantillons. Les résultats issus d'une étude de cohorte auraient été plus robustes. En réalité, l'échantillon de nouveaux arrivants a été constitué pour une étude de cohorte. Mais comme seulement 72% des nouveaux arrivants étaient disponibles pour le deuxième entretien à 1 mois et seulement 16% à 9 mois, seules les données initiales ont été analysées ici.

Nous avons volontairement choisi de définir un « trouble mental » pour un score de gravité consensuel CGI \geq 5. En épidémiologie contemporaine, utiliser un critère de gravité clinique devient usuel(Narrow, Rae et al. 2002). Nous avons choisi un seuil élevé car nous souhaitions sélectionner les prisonniers ayant les troubles les plus sévères.

Nous discutons également la possibilité d'être confronté à des simulateurs. Dans cette étude, la procédure diagnostique (deux cliniciens et une approche par consensus) nous protègent de ce type de problème.

Points forts

Parmi les points forts, l'étude se focalise sur une zone plutôt négligée par la recherche épidémiologique. L'étude a d'abord été construite pour estimer la prévalence des troubles mentaux dans les prisons françaises. Puis, comme objectif secondaire, l'étude de l'impact de l'emprisonnement sur la santé mentale s'est basée sur des échantillons transversaux de prisonniers.

Nous pouvons aussi retenir la procédure diagnostique, plus onéreuse mais avec un niveau de pertinence clinique élevé. Ce qui est particulièrement important dans les diagnostics des troubles psychotiques, domaine dans lequel les outils de diagnostic traditionnels manquent de précision(Regier 2000).

Il y a quelques études qui se sont intéressées au lien existant entre durée d'incarcération et psychopathologie. Aucune d'entre elles est comparable à la présente étude. Par exemple, une étude a montré que les détenus sans domicile fixe et présentant une association de troubles mentaux sévères et de troubles dus aux substances restent en prison plus longtemps que d'autres prisonniers qui ont été condamnés pour des délits et crimes similaires(McNiel, Binder et al. 2005). De même les études sur le suicide et ses caractéristiques en prison montrent que certaines

périodes sont à risque pour les détenus. Notamment, pour les prisonniers ayant des longues peines, le risque suicidaire est corrélé à la durée d'incarcération (Frottier, Fruhwald et al. 2002).

Conclusion

Cette étude montre le contraste des effets de l'emprisonnement sur la psychopathologie. Tout d'abord, la dépendance due à l'alcool décroît au cours du temps. D'une part, c'est un résultat auquel on s'attend, d'autre part cela implique que ces prisonniers doivent recevoir de l'aide des cliniciens pour passer outre ce sevrage forcé.

Ensuite, la fréquence des troubles délirants augmente. Il y a ici une preuve en faveur de la validité d'un vieux concept, celui de « psychose de prisons ». Des études complémentaires seraient nécessaires sur ce point, notamment pour établir un lien de causalité.

Dans le cadre de notre travail de recherche méthodologique, nous nous posons alors deux types de questions :

1. Dans le domaine clinique : en termes nosologique, les troubles délirants et la schizophrénie sont des entités cliniques proches.

Le DSM IV définit la schizophrénie principalement comme tel : « elle dure au moins 6 mois et inclut au moins 1 mois de symptômes de la phase active, c'est-à-dire deux (ou plus) des manifestations suivantes: idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé (i.e. coq-à-l'âne fréquents ou incohérence), comportement grossièrement désorganisé ou catatonique et symptômes négatifs (ex. émoussement affectif, appauvrissement du discours, perte de volonté). »

En parallèle, le trouble délirant est caractérisé par la présence pendant au moins 1 mois d'idées délirantes non bizarres (c'est-à-dire plus cohérentes et plausibles que dans la schizophrénie) sans autres symptômes de la phase active de la schizophrénie.

2. Dans le domaine méthodologique : en termes de méthodologie statistique, la question de la robustesse d'un tel résultat clinique s'est posée. Notamment l'incertitude pouvant être liée à la présence :

- de biais de confusion mesuré et non pris en compte par la méthodologie d'ajustement classique utilisée (biais résiduel) ;
- d'un facteur de confusion non observé pendant l'étude et la sensibilité du résultat obtenu à ce biais.

La stratégie statistique peut donc aider à répondre à ces questions initiales :

- Pour améliorer la prise en compte d'un facteur de confusion mesuré en situation observationnelle, il existe un outil méthodologique qui peut être utile : le score de propension, dont nous développerons l'utilisation dans la partie suivante.
- Pour améliorer la prise en compte d'un facteur de confusion non mesuré en situation observationnelle, il existe différentes théories et méthodes dont nous appliquerons une version simplifiée à nos résultats, dans la partie 3.

3 Partie 2 : Techniques de prise en compte de biais de confusion mesuré. Evaluation de l'ajustement par score de propension dans l'étude des rechutes selon le traitement antipsychotique dans une population de patients schizophrènes

Les essais cliniques randomisés sont considérés comme la référence en matière de comparaison pour les interventions ou traitements. En conséquence, les recommandations internationales ou nationales en matière de traitement se fondent sur les résultats de ces essais. Cependant, les résultats obtenus par des études observationnelles non randomisées sont également pertinents. D'autant plus que les essais cliniques randomisés présentant des limites bien connues en termes de coûts, de durée, d'événements rares, de sélection des populations et d'études dans la « vie réelle ». Limites mises en lumière par les retraits du marché de médicaments largement prescrits et utilisés. L'attribution aléatoire du traitement n'est parfois pas possible (chirurgie vs gélule). Pour toutes ces raisons, les études observationnelles sont parfois la seule source de résultats disponibles en matière de preuve.

Bien que les études observationnelles deviennent incontournables, il est nécessaire de faire avec les potentiels biais de confusion, inconvénient principal de ces études. Dans les analyses des résultats issus de ces études, une simple comparaison des bras de traitement peut conduire à des estimations biaisées de l'effet du traitement liées à des facteurs de confusion. En effet, dans les enquêtes épidémiologiques d'observation, le biais d'indication désigne le fait qu'une

intervention ait été prescrite plus souvent chez les sujets à risque élevé de maladie que chez les sujets à faible risque. Il s'agit d'un cas particulier de biais de confusion.

Dans les essais contrôlés randomisés, le traitement est « randomisé », délivré selon le hasard. Dans les études observationnelles, l'intervention ou le traitement sont délivrés selon le choix du praticien et/ou du patient. Statistiquement, la randomisation permet de disposer de groupes comparables sur tous les facteurs pronostiques, mesurés ou non mesurés, qui peuvent exister au début de l'étude.

Dans les études observationnelles non randomisées, ce n'est pas le cas. Le choix de l'intervention est lié à l'évènement car la population est sélectionnée pour recevoir une intervention choisie. Les deux groupes (témoin et cas) présentent initialement des différences, mesurées ou non, qui peuvent être des facteurs de confusion dans l'évaluation de l'intervention. La question du « bon » ajustement à partir des informations recueillies devient alors importante. Il est nécessaire de faire avec cet inévitable biais.

Pour analyser leurs résultats, les chercheurs ont besoin de méthodes qui prennent en compte les facteurs de confusion et aboutissent à des estimations non biaisées de l'effet du traitement. Le développement de la méthodologie et de la modélisation sont donc des clés de réponse. Des méthodes statistiques variées ont été proposées pour analyser les données des études observationnelles non randomisées, permettant ainsi d'approcher l'interprétation d'un effet du traitement de type causal.

3.1 Définition et application du score de propension

Tout d'abord, nous décrivons la théorie et l'utilisation en pratique épidémiologique des scores de propension (sélection des variables, impact sur les résultats, indice de confiance...).

Dans les études observationnelles, les investigateurs ne maîtrisent pas l'allocation du traitement. Les groupes de patients avec ou sans traitement (i.e. les témoins) peuvent présenter de différences importantes dans les variables observées et mesurées, cela pouvant conduire à des estimations biaisées de l'effet du traitement.

Le score de propension est défini comme la probabilité conditionnelle d'être traité selon les covariables mesurées dans l'étude. Ces variables peuvent être utilisées pour définir des groupes, et réduire ainsi le biais d'indication. C'est un modèle qui va définir la distribution de la variable « traitement » selon les covariables mesurées. Une fois estimé, le score de propension peut être utilisé pour réduire le biais d'indication, ce par appariement, stratification, ajustement ou une combinaison des trois techniques précédentes (D'Agostino 1998).

Formellement, le score de propension d'un individu est la probabilité selon laquelle il pourrait recevoir un traitement conditionnellement à la valeur de ses propres covariables. Intuitivement, le score de propension est une mesure de la vraisemblance qu'à une personne d'avoir reçu un traitement selon le score de ses propres covariables. Rosenbaum et Rubin (Rosembaum and Rubin 1983) ont montré que le score de propension est un score qui peut être utilisé dans les études observationnelles pour réduire le biais d'indication, aussi efficacement que les méthodes traditionnelles, notamment dans le cas de nombreuses covariables à prendre en compte.

Rosenbaum et Rubin ont défini le score de propension pour les sujets i ($i=1, \dots, n$) comme étant la probabilité conditionnelle d'assigner un traitement particulier ($Z_i=1$) par rapport au témoin ($Z_i=0$), étant donné un vecteur de covariables observées et mesurées x_i :

$$b(x_i) = \text{pr}(Z_i = 1 \mid X_i = x_i)$$

où il est assumé qu'étant donné les X 's, les Z_i sont indépendants.

Le score de propension $b(x)$, appelé aussi score pondéré, est défini comme une fonction des variables observées X telle que la distribution conditionnelle de X selon $b(X)$ est la même pour une unité de patients traités ($Z=1$) et de témoins ($Z=0$).

Pour une valeur spécifique du score de propension, la différence entre les moyennes des patients traités et celle des témoins est une estimation non biaisée de la moyenne de l'effet du traitement à cette valeur de score de propension. Donc, appariement, stratification ou ajustement fondé sur le score de propension tendent à produire des estimations non biaisées de l'effet du traitement. Ce, dans le cas, où l'allocation du traitement peut être ignorée, à savoir quand le traitement Z et la réponse Y sont conditionnellement indépendant des covariables X .

Actuellement, dans les études observationnelles, le score de propension est utilisé pour réduire le biais d'indication et accroître la précision. Les trois méthodes les plus fréquentes sont l'appariement, la stratification et l'ajustement sur le score de propension. Plus récemment, on décrit aussi une méthode de pondération par le score de propension. Chacune de ces techniques permet de prendre en compte les covariables avant ou pendant le calcul de l'estimation de l'effet du traitement. Une fois calculé, on l'utilise de façon différente.

Appariement

Souvent, les chercheurs sont confrontés à des études observationnelles pour lesquelles ils disposent de peu de patients traités et d'un grand nombre de patients témoins. Il est souvent infaisable financièrement de collecter des données pour tous les sujets. Alors, un échantillon doit être réalisé pour cibler le recueil de données.

L'appariement est alors une méthode commune pour sélectionner des sujets témoins, qui sont appariés avec les sujets traités selon certaines covariables. Il est souvent difficile de trouver des témoins proches, même si l'on se limite à quelques covariables. L'appariement par score de propension résout ce problème en permettant aux chercheurs d'intégrer de nombreuses covariables simultanément.

Rosenbaum et Rubin ont décrit trois techniques pour construire un échantillon apparié en utilisant le score de propension : (i) appariement sur le score de propension estimé par la valeur disponible la plus proche ; (ii) appariement par la méthode de Mahalanobis en incluant le score de propension ; et (iii) appariement sur la valeur la plus proche par la méthode de Mahalanobis.

Les trois méthodes sont utiles pour réduire le biais. Cependant, la première technique est la plus simple à utiliser sur un logiciel (Hill and Reiter 2006).

Stratification

La stratification est aussi une méthode communément utilisée dans les études observationnelles pour contrôler les différences systématiques entre un groupe de patients traités et un groupe témoin.

Cette technique consiste à regrouper les sujets par strates déterminées par les caractéristiques initiales. Lorsque les strates sont définies, les sujets se trouvant dans la même strate, traités ou pas, sont directement comparés. Les difficultés sont les mêmes que précédemment, à savoir lorsque le nombre de covariables à prendre en

compte est élevé. Le nombre de strates augmentant même de façon exponentielle plus le nombre de covariables augmente (Cochran 1965). Par exemple, si toutes les covariables étaient catégorielles et dichotomiques, alors il y aurait 2^k sous classes pour k covariables. Plus k est élevé, plus le risque d'avoir une strate avec uniquement des patients traités est élevé. Ce qui rendrait impossible l'estimation de l'effet du traitement dans chaque strate.

Le score de propension permet de se libérer de cet effet exponentiel du nombre de strates selon le nombre de covariables.

Rosenbaum et Rubin (Rosenbaum and Rubin 1983) ont présenté des résultats théoriques montrant que la stratification basée sur le score de propension produisait des strates dans lesquelles la moyenne de l'effet du traitement de chaque strate est une estimation non biaisée de l'effet réel du traitement.

Le score de propension est d'abord estimé par une régression logistique. Ensuite, les chercheurs décident du découpage des strates (par exemple les quintiles). On retrouve beaucoup d'exemples d'utilisation de cette technique dans la littérature récente (Cook and Goldman 1988; Lavori, Keller et al. 1988; Lieberman, Lang et al. 1996; Lunceford and Davidian 2004)

Ajustement sur le score de propension

Le score de propension peut également être utilisé en tant que tel, comme une covariable, dans un modèle de régression classique. Il permet d'intégrer un grand nombre de covariables initiales. On retrouve également des exemples d'utilisation de cette technique dans la littérature récente (Muller, Turi et al. 1986).

Une question souvent posée est : « *quel est le gain de l'ajustement par score de propension par rapport à un ajustement classique avec toutes les covariables incluses dans le modèle ?* »

Rosenbaum et Rubin ont montré que les résultats des deux estimations devaient mener le plus souvent au même résultat. Toutefois, on peut citer quelques avantages méthodologiques et techniques : grand nombre de covariables, interactions, ... Un modèle final se fondant sur quelques covariables et un score de propension permet aux chercheurs de cibler les résultats.

Le score de propension est décrit comme un outil méthodologique utile en complément des méthodes d'analyse traditionnelles, ce pour estimer l'effet des traitements dans leurs études.

Pour mettre en pratique l'utilisation de cet outil méthodologique, dans cette étude, nous considérerons deux approches différentes de modélisation. L'approche classique du modèle de régression multivariée incluant l'exposition au traitement et les covariables mesurées. Cela nous permet de considérer que la relation entre les facteurs pronostiques et le résultat sont des critères pertinents pour l'ajustement.

La seconde approche est fondée sur l'ajustement par score de propension, focalisant la relation entre les facteurs pronostiques et l'attribution du traitement (Rosembaum and Rubin 1983). Ce score calcule la probabilité prédite qu'une personne a d'être utilisateur d'une thérapeutique.

Ces deux approches méthodologiques sont appliquées à une cohorte de 183 patients schizophrènes français qui ont été suivis pendant 2 ans, de 1998 à 2000.

Le traitement antipsychotique est décrit comme étant la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie car il offre des potentialités importantes pour contrôler les symptômes schizophréniques et prévenir les rechutes. La monothérapie antipsychotique neuroleptique est reconnue pour être le traitement de référence pour les patients schizophrènes (NICE 2002; Lehman, Kreyenbuhl et al. 2004; Lehman, Lieberman et al. 2004; Moore, Buchanan et al. 2007). Les traitements associant plusieurs antipsychotiques (aussi appelé polythérapie) sont présentés dans certains

guides de bonnes pratiques comme étant de dernier ressort après avoir tenté toutes les possibilités de la monothérapie (Moore, Buchanan et al. 2007). Dans les études observationnelles, l'interprétation des résultats tels que les rechutes, peut être biaisée par l'indication du traitement antipsychotique. Dans ce cas, Schneeweiss et Al. ont montré que les modèles statistiques élaborés comme la méthode du score de propension pouvaient être appliquées (Schneeweiss and Avorn 2009).

L'objectif de ce travail est donc l'étude de l'impact de plusieurs méthodes de prise en compte des variables de confusion mesurées, ce en situation observationnelle, dans une cohorte de patients schizophrènes français. On étudie la survenue de rechutes selon l'exposition au traitement au début du suivi (monothérapie vs. polythérapie).

3.2 Méthode

Cohorte

Les données sont issues de la cohorte European Schizophrenia Cohort (EuroSC), menée au Royaume-Uni, en France et en Allemagne, et dont les résultats ont fait l'objet d'une autre publication (Bebbington, Angermeyer et al. 2005).

En résumé, il s'agit d'une cohorte de personnes souffrant de schizophrénie. La période de suivi s'étend sur 2 ans. La cohorte a été initiée afin d'identifier et décrire les types de traitement et la prise en charge des personnes atteintes de schizophrénie et de les corrélérer avec les résultats cliniques, les états de santé et la qualité de la vie.

Dans notre étude, nous n'avons inclus que l'échantillon français afin de limiter les variations liées au pays dans la prise en charge de la schizophrénie. Un

total de 183 patients en contact avec les services de soins a donc été retenu. Les patients ont été interrogés à intervalles réguliers de six mois sur un total de deux ans (5 visites). L'étude s'est déroulée dans 3 centres situés en France : dans le nord de la France (Lille), dans le centre de la France (Lyon et Clermont-Ferrand), et dans le sud de la France (Marseille et Toulon). Chacune de ces aires géographiques couvre une densité d'environ un million d'habitants vivant dans des villes de taille moyenne à grande. Dans chaque aire, les patients traités dans le « secteur psychiatrique » ont été identifiés selon les critères suivants : avoir posé un diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM-IV, être un patient âgé de 18 à 64 ans, et avoir le français comme langue maternelle. Un échantillonnage aléatoire à partir de ces patients a été utilisé pour générer un échantillon représentatif.

Les covariables présentées dans le tableau I ont été considérées comme des facteurs de confusion potentiels. Les données comprenaient les antécédents psychiatriques, des informations sociodémographiques et cliniques. L'information clinique diagnostic, l'état psychiatrique et social actuel, les besoins en termes de soins et de traitement, la qualité de vie, la consommation de médicaments, les effets secondaires, l'observance du traitement et l'utilisation des ressources.

Plusieurs échelles cliniques classiques ont été incluses telles que la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS (Kay, Fiszbein et al. 1987; Kay, Opler et al. 1989), la GAF (Global Assessment Function), la GARF (Global Assessment of Relational Functioning (Dausch, Miklowitz et al. 1996)), la SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale (Goldman, Skodol et al. 1992)), la SAS (Simpson and Angus Scale), la BAS (Barnes Akathisia Scale (Barnes 1989)), l'AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale). Puis, le statut dépressif a été évalué par la CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Addington, Addington et al. 1990; Addington, Addington et al. 1992; Addington, Addington et

al. 1993; Addington, Addington et al. 1994; Addington, Addington et al. 1996)) et l'attitude envers le traitement par l'échelle ROMI (Rating of Medication Influences (Weiden, Rapkin et al. 1994)). La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire SF36 (Ruta, Garratt et al. 1993).

Ce projet a été mené conformément à la Déclaration d'Helsinki et aux référentiels français de bonnes pratiques cliniques (CNIL 2004; WMA 2008). Le protocole de cette étude a été approuvé par la Commission de révision ou de l'établissement du Comité d'éthique chargé de l'hôpital participant ou de l'institution. Le consentement éclairé écrit a été obtenu auprès de chaque participant après que les détails de l'étude aient été expliqués.

Définition des variables d'intérêt et d'exposition

La « rechute », variable d'intérêt, se fonde sur une définition usuelle, cliniquement validée, et reproductible (Lader 1995; Leucht, Heres et al. 2008). Nous avons attribué le statut de « rechute » aux patients schizophrènes pour lesquels survient un des trois événements majeurs suivants durant les 6 mois précédents l'entretien. Les trois événements majeurs sont (1) une hospitalisation causée par une aggravation des symptômes psychotiques, ou (2) une aggravation cliniquement évidente des symptômes psychotiques de telle importance qu'une hospitalisation est imminente ou (3) une réémergence d'une symptomatologie psychotique productive telles que délires, hallucinations, comportement bizarre ou troubles de la pensée durant 7 jours ou plus. La rechute est ainsi définie pour chaque patient à chaque visite.

La variable d'exposition est le traitement antipsychotique (monothérapie ou polythérapie), ce au début de l'étude. Nous avons comparé la survenue d'une rechute

entre deux groupes de patients : les patients qui ont reçus un seul antipsychotique au début (définissant la monothérapie ou groupe de référence) à ceux qui ont reçus plus d'un antipsychotique au début (définissant la polythérapie).

Stratégies d'analyses et d'ajustements pour les facteurs de confusion

Analyse multivariée standard (modèle de Cox)

Un modèle multivarié classique de prise en compte des facteurs de confusion a été utilisé. Nous avons pris en compte les covariables potentiellement liées au traitement (modèle 1). Le « hazard ratio » (HR) de la comparaison entre les deux groupes de traitement et son intervalle de confiance à 95% ont été calculés, et l'hypothèse d'absence d'effet du traitement a été testée par un test de Wald bilatéral.

Analyses avec score de propension

Une analyse par score de propension a été réalisée. Le score de propension est défini comme la probabilité prédite d'une personne d'être ou pas, utilisateur d'une modalité de traitement antipsychotique, conditionnellement aux variables observées au début de l'étude (Rosembaum and Rubin 1983).

Cette probabilité peut être estimée à l'aide de différentes fonctions multivariées, toutefois elle est habituellement générée en utilisant un modèle multivarié de régression logistique (D'Agostino 1998; Klungel, Martens et al. 2004; Austin 2009). Ce score résume donc un jeu de paramètres initiaux. Il peut être utilisé comme covariable dans un modèle multivarié qui vise à évaluer, avec un risque diminué de confusion, l'impact d'une exposition à un traitement sur le résultat.

En se fondant sur un modèle multivarié de régression logistique, le score de propension a été calculé à partir des données démographiques (sexe, âge, conditions de vie), des caractéristiques cliniques (âge au début de la maladie, 3 sous score de la PANS, les scores de la GARF, la GAF et la SOFA, le CDSS, le nombre

d'hospitalisation précédentes), des informations sur le traitement et l'attitude du patient envers son traitement (nombre de traitements pour effets secondaires, nombre de somnifères, nombre d'antidépresseurs, scores AIMS, BAS et SAS, les sous-score de la ROMI : compliance et non compliance) et la qualité de vie (sous score SF36).

Ensuite, des modèles multivariés (régression de Cox; modèles 2) ont été construits selon 5 méthodes d'utilisation du score de propension (Martens, de Boer et al. 2008).

La **première méthode** est fondée sur une régression logistique multivariée pas à pas, qui génère le premier score de propension. Puis, ce score est utilisé comme covariable d'ajustement continue dans le modèle de régression multivariée de Cox (modèle 2a). La **deuxième méthode** est fondée sur un modèle de régression logistique multivarié, sans méthode pas à pas, qui génère le deuxième score de propension. Puis ce score est utilisé comme covariable d'ajustement continue dans le modèle de régression multivariée de Cox (modèle 2b). La **troisième méthode** est fondée sur un modèle de régression logistique, sans pas à pas. Le score est ensuite scindé en quintiles et utilisé comme covariable d'ajustement catégorielle dans un modèle de régression multivariée de Cox (modèle 2c). La **quatrième** méthode est fondée sur un modèle multivarié de régression logistique, sans pas à pas, qui génère le quatrième score. Puis, ce score est scindé en quintiles et utilisé pour stratifier l'échantillon dans un modèle de régression multivariée de Cox (modèle 2d). La **cinquième méthode** est fondée sur un modèle de régression logistique qui génère le cinquième score. Ce score est utilisé pour réaliser un appariement dans un modèle de régression multivariée de Cox (modèle 2e).

Les critères de qualité du score de propension ont été étudiés par des méthodes graphiques (distribution des scores de propension selon les groupes

d'exposition). De plus, pour les variables continues, la probabilité de recevoir plus d'un antipsychotique a été modélisée selon chaque covariable avec un ajustement sur le score de propension (régression logistique brute).

Nous avons également utilisé des mesures de concordance, la statistique «c», pour évaluer la capacité du modèle à discriminer les patients. La discrimination est définie comme la capacité à distinguer des sujets à haut risque de ceux à bas risque. Pour le critère de résultat binaire, la statistique «c» est identique à l'aire sous la courbe (ou courbe *receiver operating characteristic* ROC) (Hanley and McNeil 1982). La statistique «c» varie entre 0,5 et 1,0 pour des modèles dits sensibles, le score le plus élevé est le meilleur. La vraisemblance, le critère d'Akaïké (AIC) et le critère bayésien de Schwartz (SBC) ont été utilisés pour comparer les différents modèles. Plus basse est la valeur du critère, meilleure est la modélisation.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant SAS 9.1. Le niveau de significativité a été établi à $p < 0,05$. Comme les résultats des tests statistiques ne sont pas combinés en une conclusion et décision finale, il n'a pas été nécessaire d'ajuster pour les comparaisons multiples (Bender and Lange 2001).

Tableau IV : Caractéristiques initiales de la population de patients schizophrènes selon le fait de rechuter ou pas

		N'a jamais rechuté n=133	A rechuté n=50	
Caractéristiques socio-démographiques				
Sexe	<i>Homme</i>	72%	68%	0,60
Age (années)		39,9 (10,6)	36,3 (9,7)	0,04
Statut marital	<i>Célibataire</i>	40%	24%	0,04
Caractéristiques cliniques				
Age au début de la maladie		25,4 (8,4)	21,5 (5,6)	0,01
Score global à l'échelle PANSS (Total Positive and Negative Symptoms Scale score)		67,4 (20,2)	66,4 (18,7)	0,76
Sous score « Positive PANSS »		13,6 (5,5)	14,6 (5,4)	0,26
Sous score « Negative PANSS »		19,0 (7,8)	17,7 (6,5)	0,31
Sous score « General Psychopathology »		34,8 (10,5)	34,0 (10,9)	0,66
Global Assessment Function score (GAF)		53,3 (15,2)	51,9 (14,2)	0,58
Global Assessment of Relational Function score (GARF)		55,5 (17,5)	54,2 (15,9)	0,64
Social and Occupational Functioning Assessment score (SOFAS)		52,9 (14,4)	52,0 (14,4)	0,72
Score Calgary Depression (CDSS)		2,8 (3,3)	3,9 (4,5)	0,11
Effets secondaires et attitudes face au traitement				
Nombre de médicaments pour effets secondaires		47%	38%	,26
Sédatifs		48%	62%	,09
Antidépresseurs		19%	26%	,28
Abnormal Involuntary Movement score (AIMS)		2,9 (4,4)	2,7 (4,3)	0,82
Barnes Akathisia score (BAS)		1,0 (2,0)	1,1 (2,0)	0,74
Simpson-Angus score (SAS)		3,3 (3,8)	3,2 (3,1)	0,81
Rating of Medication Influences Scale (ROMI)				
Compliance score		12,4 (2,8)	12,9 (2,6)	0,20
Non compliance score		14,0 (3,7)	14,5 (3,8)	0,40
Nombre d'hospitalisations précédentes		5,7 (5,5)	7,7 (7,2)	0,10
Echelle de qualité de vie (SF 36)				
Activité physique		78,8 (22,3)	83,3 (18,8)	0,23
Limitations liées à la santé physique		72,7 (34,6)	66,5 (39,1)	0,32

	N'a jamais reçut	A reçut	
	n=133	n=50	
Douleur physique	73,4 (26,4)	69,4 (27,6)	,39
Santé générale	59,1 (20,8)	55,8 (22,5)	,38
Vitalité	49,3 (29,4)	51,5 (16,6)	,50
Santé mentale	62,1 (19,4)	61,9 (19,5)	,96
Limitations liées à la santé mentale	71,5 (38,0)	63,2 (39,1)	,22
Bien être social	68,2 (29,0)	68,6 (27,7)	0,93
Polythérapie	34,6%	46,0%	0,15

3.3 Résultats

Initialement, le taux de prévalence de la polythérapie est de 37,7% dans l'échantillon, 114 patients schizophrènes sont sous monothérapie et 69 sont sous polythérapie. Pendant les deux années de suivi, 27,3% des 183 patients ont subi au moins une rechute.

Comme le montre le tableau IV, selon le statut de rechute ou pas, aucune différence significative n'a été retrouvée ; 34,6% des patients sans rechute ont reçu plus d'un antipsychotique quand 46% des patients avec au moins une rechute durant le suivi ont reçu plus d'un antipsychotique.

Dans le tableau V, nous avons comparé la survenue d'une rechute entre les patients sous monothérapie au début aux patients sous polythérapie en utilisant différentes approches méthodologiques.

Tableau V : Statistiques liées aux différents modèles de Cox étudiant la relation entre polythérapie et rechutes

	Modèle 1	Modèle 2a	Modèle 2b	Modèle 2c	Modèle 2d	Modèle 2e
Hazard Ratio	2,31	1,88	1,92	1,86	1,68	3,00
Intervalle de confiance 95%	[1,01;5,29]	[0,96;3,70]	[0,91;4,08]	[0,85;4,05]	[0,81;2,50]	[0,97;9,03]
c-stat	-	0,761	0,839	0,839	0,839	-
Vraisemblance (-2 log L)	360,89	395,41	396,75	397,45	262,00	17,99
Critère d'Akaike (AIC)	418,89	399,41	400,75	401,45	264,00	19,99
Schwarz's Bayesian criterion (SBC)	469,28	402,89	404,22	404,93	265,73	21,04

Groupe de référence = monothérapie

Modèle 1 (modèle de Cox conventionnel)

Modèle 2a (modèle de Cox ajusté sur le score de propension en tant que variable continue, générée par une régression logistique multivariée pas à pas)

Modèle 2b (modèle de Cox ajusté sur le score de propension en tant que variable continue, générée par une régression logistique multivariée classique)

Modèle 2c (modèle de Cox ajusté sur le score de propension en tant que variable catégorielle (quintiles), généré par un modèle de régression logistique multivariée classique)

Modèle 2d (modèle de Cox avec stratification sur le score de propension (quintiles), généré par un modèle de régression logistique multivariée classique)

Modèle 2e (modèle de Cox avec appariement sur le score de propension, 47% d'appariement)

Pour les modèles 2c and 2d, le score de propension est basé sur celui utilisé dans le modèle 2a.

Analyses multivariées (Modèles de Cox)

Le modèle 1, une régression traditionnelle de Cox incluant les variables liées au traitement, a montré une augmentation significative de rechute pour les patients recevant une polythérapie y (HR=2,31; [1,01; 5,29]).

Analyses basées sur le score de propension

Les modèles multivariés de régression de Cox (modèles 2) ont été construits en suivant 5 méthodes habituelles pour établir un score de propension.

Systématiquement, les cinq modèles basés sur un ajustement avec score de propension ne retrouvent pas de différences significatives entre les deux groupes.

Comme présenté dans le tableau II, les critères de qualité de la modélisation (goodness-of-fit) ont été utilisés pour comparer les différents modèles. Le modèle qui optimise tous les critères (-2logL, AIC, SBC et c-statistic) est le modèle qui utilise la stratification par score de propension (modèle 2d).

3.4 Discussion

Dans cette étude, notre intention était de présenter et comparer différentes méthodes pour prendre en compte la confusion dans une étude observationnelle non randomisée.

Nous avons conduit des analyses séparées pour évaluer la survenue des rechutes selon l'exposition initiale au traitement antipsychotique (monothérapie ou polythérapie). Cette étude a été menée dans une cohorte observationnelle de patients schizophrènes français.

La modélisation conventionnelle par modèle de Cox retrouve une augmentation significative des rechutes chez les patients recevant une polythérapie. Systématiquement, les cinq modèles basés sur les méthodes de score par propension ne retrouvent pas cette différence entre les deux groupes. Le modèle qui optimise tous les critères de qualité de la modélisation est le modèle qui utilise la stratification par score de propension. Nous sommes alors tentés de conclure que la polythérapie antipsychotique chez les patients schizophrènes n'est pas statistiquement associée à une augmentation des rechutes dans cette étude observationnelle, ce lorsque l'on utilise un ajustement par score de propension.

Dans la schizophrénie, les données randomisées disponibles sont limitées (Correll, Rummel-Kluge et al. 2009) ce ayant pour cause les difficultés à conduire des essais contrôlés randomisés. Des études observationnelles ont principalement été conduites et fournissent des informations utiles. Toutefois, se servir de données issues d'études observationnelles pour comparer des résultats associés à un traitement antipsychotique peut conduire à des estimations biaisées (de Leon 2008). Cela est expliqué par le fait que le type de traitement (monothérapie ou polythérapie)

n'est pas attribué au hasard, les patients ayant des caractéristiques cliniques spécifiques, comme une pathologie sévère, peuvent avoir été plus facilement mis sous polythérapie. Comme ces caractéristiques peuvent être associées au résultat étudié (la rechute), une comparaison directe entre les patients sous monothérapie et polythérapie peut être biaisée. De plus, la plupart des études sur des antipsychotiques ont le plus souvent été de courte durée, et donc, il manque de preuves sur leur efficacité dans la prévention des rechutes à long terme (Correll, Rummel-Kluge et al. 2009). Ces éléments peuvent expliquer l'hétérogénéité que la littérature rapporte sur les associations entre les mauvais résultats et le lien controversé sur un risque de mortalité augmenté (Waddington, Youssef et al. 1998; Montout, Casadebaig et al. 2002; Morgan, Scully et al. 2003; Sebastian, Glazer et al. 2004; Joukamaa, Heliövaara et al. 2006; Correll, Frederickson et al. 2007; Gilmer, Dolder et al. 2007; Kreyenbuhl, Marcus et al. 2007; Weinmann, Read et al. 2009).

Les résultats des études observationnelles reflètent les habitudes de prises en charge, et sont souvent plus pertinents que les essais cliniques pour évaluer l'efficacité en vie réelle d'un traitement, notamment sur des événements de long terme comme les rechutes.

Toutefois, comme expliqué précédemment, l'évaluation de l'impact des antipsychotiques sur les résultats de santé de long terme fait émerger des questions méthodologiques de prise en compte des facteurs de confusion.

Comparer des utilisateurs d'un médicament donné avec des non-utilisateurs est toujours problématique dans les études observationnelles, étant donné que le choix du traitement est souvent affecté par de petites différences mesurées en terme de sévérité ou pronostic. Ces différences peuvent introduire des biais de confusion et de sélection. Comme les questions méthodologiques sur l'évaluation de l'efficacité réelle

des antipsychotiques existent, utiliser des modèles statistiques adaptés, comme un ajustement sur le score de propension (Rosebaum and Rubin 1983), peut être un outil méthodologique utile pour contrôler des facteurs de risque connus.

La méthodologie du score de propension est bien connue dans les études observationnelles non randomisées. Les avantages et limites de cette méthode doivent bien être gardés en mémoire lorsque l'on utilise cet outil. Le score de propension apparaît très utile pour effectuer des appariements ou une stratification pour comparer différents résultats, comme la survie, la morbidité, les effets secondaires ou la qualité de vie parmi des groupes de patients (D'Agostino 1998; Klungel, Martens et al. 2004; Riou Franca, Launois et al. 2006; Kwiatkowski, Slim et al. 2007; Martens, de Boer et al. 2008; Austin 2009).

En suivant ces considérations méthodologiques, nous avons réalisé plusieurs analyses avec un ajustement sur score de propension pour prendre en compte le biais de sélection dans les caractéristiques initiales entre les patients sous monothérapie et polythérapie.

En pratique, pour conduire une analyse par score de propension robuste, Austin et al. (Austin, Grootendorst et al. 2007) ont montré qu'il est nécessaire de générer un score à partir de toutes les covariables, pas seulement en prenant en compte les facteurs de confusion connus. Ce score est particulièrement adapté dans notre cas car un grand nombre de facteurs de confusion potentiels doivent être pris en compte (plus de 20 covariables).

Un réel avantage méthodologique a été montré, notamment dans le cas de la modélisation de Cox, quand l'hypothèse des risques proportionnels est une condition importante pour les covariables incluses dans le modèle (Adamina, Guller et al. 2006). Les modèles de régression de Cox qui incluent un score de propension comme

covariable produisent des estimations appropriées même quand les facteurs de confusion sont très liés au traitement (à l'exposition) (Cook and Goldman 1989).

Dans notre étude, nous avons réalisé des analyses séparées pour évaluer la survenue des rechutes selon l'exposition initiale au traitement antipsychotique (monothérapie et polythérapie). Les analyses se sont fondées sur des modèles de régression de Cox en estimant les risques (HR) de rechutes associés à la polythérapie en ajustant sur un score de propension.

Dans la même idée, les scores de propension sont une meilleure option que les modèles traditionnels quand les événements d'intérêt sont rares et que les facteurs de confusion sont nombreux à coexister (moins de 8 événements par covariables) (Cepeda, Boston et al. 2003). Le score de propension apparaît comme aussi utile qu'une régression classique dans les études observationnelles conduites sur un large échantillon, notamment car dans ces cas, les modèles multivariés peuvent inclure assez de variables pour produire, de façon sûre, des conclusions robustes. Comme chaque estimation, la validité du score de propension décroît avec la taille de l'échantillon (Rubin 1997).

Selon notre échantillon d'étude, nous dénombrons 50 rechutes (premier événement) sur un suivi de deux années.

Comme pour chaque outil méthodologique, la performance de l'ajustement doit être évaluée. La qualité des ajustements par score de propension a été évaluée selon plusieurs méthodes (méthodes graphiques, analyses butes et statistique « c »). Les différents modèles peuvent également être évalués à l'aide des critères de qualité de l'ajustement. Le modèle qui optimise tous les critères est celui utilisant la stratification sur le score de propension, indiquant une forte stabilité à discriminer entre la monothérapie et la polythérapie, ce qui est consistant avec les résultats de la littérature.

De plus, pour valider notre ajustement par stratification par score de propension, nous avons recherché un chevauchement adéquat dans les scores de propension des deux groupes de patients (mono, polythérapie) pour chaque strate. De plus, nous avons confirmé l'absence de biais résiduel dans les caractéristiques des patients après ajustement par strate de score de propension.

Bien évidemment, même si cette méthode est bien conduite, la limite majeure est qu'elle ne peut pas prétendre atteindre le niveau de preuve des essais randomisés. Statistiquement, la randomisation permet de disposer de groupes comparables pour les facteurs pronostiques, mesurés et non mesurés, qui peuvent exister initialement.

Le score de propension permet seulement de prendre en compte les facteurs de confusion qui ont été mesurés initialement. Basés sur des données d'essais cliniques, des estimations biaisées ont été retrouvées quand des covariables liées aux effets du traitement ont été oubliées, même si la randomisation assure une distribution statistique équilibrée (Gail, Wieand et al. 1984; Weitzen, Lapane et al. 2005). De plus, la question des facteurs de confusion non mesurés reste totalement irrésolue dans les études observationnelles.

Un autre point méthodologique à discuter peut être la question de l'ajustement non nécessaire, compris comme un ajustement sur des covariables qui n'affectent pas le biais de la relation causale entre l'exposition et le résultat mais qui peut affecter sa précision (Schisterman, Cole et al. 2009; VanderWeele 2009). Tout d'abord, les résultats du modèle de Cox classique peuvent révéler une fausse association entre les rechutes et l'exposition aux antipsychotiques. Même si notre sélection de covariables n'a pas été déterminée par un modèle statistique mais basée sur la connaissance de la physiopathologie et l'expérience clinique, il est important de discriminer entre vrai facteur de confusion, fausses associations ou variables qui sont des intermédiaires dans un phénomène causal (Groenwold, Klungel et al.). Cette

association significative peut refléter un ajustement non nécessaire à partir de variables qui ne satisfont pas les critères de facteurs de confusion potentiel. Inclure beaucoup de facteurs de confusion potentiels, sans une argumentation claire peut donner des résultats trompeurs. Faire entrer des variables dans un modèle de régression sans une justification claire peut amener plus loin que ramener à la vérité d'une association.

En parallèle, prendre en compte beaucoup de covariables dans un score de propension peut nous protéger d'un ajustement non nécessaire (Shah, Laupacis et al. 2005; Austin 2007; Austin, Grootendorst et al. 2007; Austin 2009), ce qui est consistant avec les résultats des critères de qualité de l'ajustement et la statistique « c ». Le modèle qui optimise tous les critères est celui fondé sur la stratification par score de propension, indiquant une bonne capacité à discriminer entre mono et polythérapie.

Dans notre étude, la polythérapie n'est pas associée à une augmentation significative des rechutes, lorsque la littérature rapporte des résultats hétérogènes dans l'association entre mauvais résultat et un lien controversé avec un risqué de mortalité plus élevé (Waddington, Youssef et al. 1998; Montout, Casadebaig et al. 2002; Morgan, Scully et al. 2003; Sebastian, Glazer et al. 2004; Joukamaa, Heliovaara et al. 2006; Correll, Frederickson et al. 2007; Gilmer, Dolder et al. 2007; Kreyenbuhl, Marcus et al. 2007; Weinmann, Read et al. 2009).

Donc, des études épidémiologiques prospectives bien menées et des modèles statistiques adaptés sont requis pour prendre en compte les facteurs de risque connus. Dans les études précédentes, les modèles statistiques élaborés comme les analyses par score de propension, en calculant la probabilité prédite d'une personne

d'être un utilisateur d'un traitement antipsychotique (Schneeweiss and Avorn 2009), peuvent être appliqués. Ajustement, stratification ou appariement selon le score de propension (D'Agostino 1998; Klungel, Martens et al. 2004; Baser 2006; Riou Franca, Launois et al. 2006; Austin, Grootendorst et al. 2007; Kwiatkowski, Slim et al. 2007; Martens, de Boer et al. 2008; Austin 2009) aident les auteurs à manipuler des données de cohorte largement déséquilibrées en termes de caractéristiques des patients.

Nous concluons que dans ce cas, l'approche par score de propension a un avantage sur les méthodes conventionnelles, comme cela a pu être démontré dans d'autres applications et revues (Shah, Laupacis et al. 2005; Sturmer, Schneeweiss et al. 2005; Sturmer, Joshi et al. 2006; Stukel, Fisher et al. 2007). Même si les méthodes classiques et les analyses par score de propension ne peuvent prendre en compte que les facteurs de confusion mesurés, cette étude illustre que le score de propension, une probabilité prédite, dispose de propriétés intrinsèques qui améliorent et renforcent les résultats de certaines études observationnelles.

4 Partie 3: Prise en compte des facteurs de confusion non mesurés : principes, méthodes et application en psychiatrie, et dans le cas de la schizophrénie

Quel que soit le facteur de confusion, mesuré ou non mesuré, lorsqu'il est présent, ce dans une étude traitant de causalité, il devrait être pris en compte dans les analyses, ce à l'aide d'outils méthodologiques adaptés.

En effet, non pris en compte, cela donne des estimations biaisées de l'effet de l'exposition ou du traitement. Cette estimation biaisée peut être négative (sous-estimation de l'effet d'exposition ou de traitement) ou positive, voir même parfois renverser la direction apparente d'un effet.

En 1965, Cochran décrivait bien la difficulté princeps de l'analyse en étude observationnelle dans le sens où : « *dans une étude observationnelle, l'objectif est de comparer des groupes de patients traités et d'élucider les relations entre causes et effets, en sachant qu'il n'est pas possible d'utiliser un groupe témoin expérimental, car nous ne sommes pas capable d'attribuer le traitement au hasard* » (Cochran 1965).

Ce problème ne peut être réglé totalement par la construction de l'étude ou par l'analyse statistique mesurant l'effet de l'exposition. Les facteurs de confusion peuvent être réduits par une bonne méthodologie d'étude. Toutefois, dans les études observationnelles non randomisées, cela ne résout pas totalement le problème. Comme nous l'avons vu précédemment, il existe toutefois des méthodes statistiques qui permettent de réduire les biais causés par les facteurs de confusion mesurés.

Après ajustement, la confusion potentiellement restante est communément appelée « confusion résiduelle ». Cette dernière comprend la confusion non mesurée

par l'étude et la confusion mesurée restant après ajustement. Seule la randomisation pourrait traiter cette confusion résiduelle.

La question reste donc entière pour traiter le biais de confusion non mesuré, c'est-à-dire les éléments non recensés dans l'étude mais qui diffèrent initialement entre les groupes de patients, traités/exposés et le groupe témoin. Ces éléments non mesurés peuvent potentiellement affecter le résultat.

Qui plus est la validité des bases de données du système de santé (assurance maladie, PMSI...) est souvent contestée car il manque des informations sur de potentiels facteurs de confusion importants, tels que le statut socio-économique ou l'état de santé.

Enfin, la décision de prescrire un traitement spécifique dans sa pratique quotidienne est aussi souvent déterminée par les caractéristiques du patient, caractéristiques non disponible en routine, telles que le statut fonctionnel, la consommation d'alcool, de tabac... Et cela peut intervenir comme du biais de confusion résiduel et non mesuré.

La recherche scientifique foisonne en techniques statistiques pour estimer l'impact d'un facteur de confusion non mesuré. L'objectif est dans chaque situation d'obtenir une estimation consistante de l'effet du traitement dans un groupe de patients. Des méthodes variées ont été proposées pour appréhender la sensibilité des associations observées au potentiel effet de facteurs de confusion non mesurés (Cornfield, Haenszel et al. 1959; Rosenbaum 1991; Lin, Psaty et al. 1998; Little and Rubin 2000; Rosenbaum 2007).

Bien que foisonnante, la littérature statistique sur la modélisation du biais est fragmentée, la plupart traitant d'une seule source de biais. La modélisation du biais passe le plus fréquemment par une analyse de sensibilité (qui répartit le biais comme

une fonction des paramètres du modèle), bien que parfois cela devienne en partie une analyse bayésienne.

En parallèle, la littérature sur l'évaluation du risque et l'analyse de décision se focalise sur comment appréhender et traiter les principales sources d'incertitude et de biais (Morgan and Herion 1990; Vose 2000; Greenland and Brumback 2002). De plus, dans les sciences de la santé, on retrouve les méthodes de profil de confiance (Eddy, Hasselblad et al. 1992) qui incorporent la modélisation du biais dans une fonction de vraisemblance, les analyses basées sur les modèles de non réponse, non ignorabilité avec des paramètres de biais inconnus (Little and Rubin 2002) et les analyses de sensibilité de Monte Carlo (MCSA) qui échantillonnent les paramètres du biais et ensuite inversent le modèle de biais pour produire une distribution d'estimation « corrigées du biais » (Lash and Silliman 2000; Powell, Ebel et al. 2001; Lash and Fink 2003).

Par essence, le biais de confusion ne peut être approché par l'analyse des données recueillies. Seront décrites ici les principales théories, et les méthodes en découlant, dans le cadre de la prise en compte du biais de confusion non mesuré. L'objectif ici n'est pas d'être exhaustif, ni de faire des développements mathématiques complexes, mais bien d'avoir une approche pragmatique, et surtout pratique, des différentes méthodes utilisées. Nous serons aidés en cela par les travaux mathématiques récents de plusieurs chercheurs.

4.1 Apport des théories probabilistes et techniques apparentées

4.1.1 L'inférence bayésienne

Une grande partie des méthodes de prise en compte des facteurs de confusion non mesurés se fondent sur le principe de l'inférence bayésienne.

Le théorème de Bayes est utilisé dans l'inférence statistique pour mettre à jour ou actualiser les estimations d'une probabilité ou d'un paramètre quelconque, à partir des observations et des lois de probabilité de ces observations. Il y a une version discrète et une version continue du théorème.

Le théorème de Bayes est issu des travaux du révérend Thomas Bayes et retrouvé ensuite indépendamment par Laplace. Dans son unique article, Bayes cherchait à déterminer ce que l'on appellerait actuellement la distribution *a posteriori* de la probabilité d'une loi binomiale. Ses travaux ont été édités et présentés à titre posthume (1763) par son ami Richard Price dans « Un essai pour résoudre un problème dans la théorie des risques » (An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances). Les résultats de Bayes ont été redécouverts et étendus par le mathématicien français Laplace dans un essai de 1774, lequel n'était apparemment pas au fait du travail de Bayes.

L'école bayésienne utilise les probabilités comme moyen de traduire numériquement un degré de connaissance. La théorie mathématique des probabilités n'oblige en effet nullement à associer celles-ci à des fréquences, qui n'en représentent qu'une application particulière résultant de la loi des grands nombres. Dans cette

optique, le théorème de Bayes peut s'appliquer à toute proposition, quelle que soit la nature des variables et indépendamment de toute considération ontologique.

On nomme « inférence bayésienne » la démarche logique permettant de calculer ou réviser la probabilité d'un événement. Cette démarche est régie en particulier par le théorème de Bayes. Dans la perspective bayésienne, une probabilité n'est pas interprétée comme le passage à la limite d'une fréquence, mais comme la simple traduction numérique d'un état de connaissance.

On note une différence entre l'inférence bayésienne et les statistiques dites classiques, ou fréquentistes :

- les méthodes bayésiennes utilisent des méthodes impersonnelles pour mettre à jour des probabilités personnelles, dites aussi subjectives (une probabilité est en fait toujours subjective, lorsqu'on analyse ses fondements) ;
- les méthodes statistiques utilisent des méthodes personnelles pour traiter des fréquences impersonnelles.

L'approche bayésienne modélise donc les attentes en début de processus (quitte à réviser ce premier jugement en donnant des poids de plus en plus faibles aux *a priori* au fur et à mesure des observations), tandis qu'en statistique dite classique est fixée *a priori* une méthode et une hypothèse arbitraires et les données ne sont traitées qu'ensuite.

Les deux approches se complètent, la statistique dite classique étant en général préférable lorsque les informations sont abondantes et d'un faible coût de collecte, la bayésienne dans le cas où elles sont rares et/ou onéreuses à rassembler.

En cas de profusion de données, les résultats sont asymptotiquement les mêmes dans chaque méthode, la bayésienne étant simplement plus coûteuse en calcul. En revanche, la bayésienne permet de traiter des cas où la statistique ne

disposerait pas suffisamment de données pour qu'on puisse en appliquer les théorèmes limites.

De plus, on décrit des méthodes d'échantillonnage qui sont notamment appliquées dans le cadre de l'inférence bayésienne. Les méthodes MCMC (pour Markov Chain Monte Carlo) sont une classe de méthodes d'échantillonnage à partir de distributions de probabilité. Ces méthodes se basent sur le parcours de chaînes de Markov qui ont pour lois stationnaires les distributions à échantillonner. Certaines méthodes utilisent des marches aléatoires sur les chaînes de Markov, alors que d'autres algorithmes, plus complexes, introduisent des contraintes sur les parcours pour essayer d'accélérer la convergence. Le nom de ces méthodes, qui fait allusion aux jeux de hasard pratiqués à Monte-Carlo, a été inventé en 1947 par Nicholas Metropolis, et publié pour la première fois en 1949 dans un article co-écrit avec Stanislas Ulam.

Pour la modélisation du biais, une des approches théoriques peut être de se fonder sur une distribution *a priori* du biais non mesuré. Cette approche s'appuie sur l'hypothèse que la distribution du facteur de confusion non mesuré selon le groupe d'exposition est identique à celle du facteur de confusion sur le résultat. Alors, le « vrai » effet, ajusté sur le biais non mesuré, peut être déterminé en échantillonnant au hasard les distributions postulées. Si cela est fait de façon répétitive, la procédure d'échantillonnage est connue pour être celle des simulations de Monte Carlo et fournit une distribution des effets estimés (Steenland and Greenland 2004). La moyenne et l'étendue de ces effets estimés doivent toutefois être interprétées par les chercheurs. Les résultats de ces analyses ne sont valables que d'après la distribution postulée.

4.1.2 Les variables instrumentales

Les méthodes de contrôle du biais de confusion non mesuré sont centrales en recherche non expérimentale. Une partie de ces méthodes est relativement peu développée en épidémiologie. Il s'agit des méthodes basées sur l'utilisation des variables instrumentales. Les prémisses de ces méthodes datent des années 1920, elles font partie intégrante de l'économétrie, et ont été utilisées en sciences sociales. Comme le décrit Greenland dans sa publication introductive (Greenland 2000), une des raisons de cette faible utilisation est probablement le fait que les variables instrumentales sont souvent présentées en lien avec les modèles de régression linéaire jusqu'au années quatre-vingt.

Une variable instrumentale est une variable qui est indépendante des facteurs de confusion non mesurés mais qui est liée à l'attribution du traitement (exposition), sans avoir d'effet sur le résultat.

Intuitivement, pour X, le traitement/exposition et Y, le résultat/variable d'intérêt, nous pouvons observer leur relation avec une troisième variable Z, nommée une variable instrumentale ou instrument, qui est associé à X mais pas à Y, mise à part son association à X. Alors, selon certaines conditions, on peut écrire la relation Z-Y comme le produit des relations entre Z-X et X-Y, et résoudre cette équation pour la relation de X-Y.

$$\text{Association ZY} = \text{Association ZX} \cdot \text{Association XY}$$

Cette équation est d'utilisation particulière quand :

- la relation observée entre X et Y est sous influence de confusion non mesurée, mais que ZX et ZY ne sont pas confondues ;

- la relation X-Y ne peut être observée directement car on ne peut pas observer X directement, mais Z est un proxy de X dont la relation avec X est connue ou estimable.

Sander Greenland développe l'intérêt d'utiliser cette méthode dans le cas de la recherche expérimentale. Cependant, dans le cas de l'observationnel pur, les hypothèses posées pour l'utilisation de cette méthode sont parfois non vérifiées (Z indépendant de U facteur de confusion non mesuré ; Z indépendant de Y sachant X et U). Il devient alors hasardeux d'utiliser ces méthodes lorsque Z est lié avec des facteurs de confusion non mesurés U.

Un exemple classique est l'étude portant sur le cathétérisme cardiaque et la mortalité (McClellan, McNeil et al. 1994), dans laquelle la distance entre l'hôpital et le lieu où se trouve le patient joue sur le fait que les patients bénéficient d'un cathétérisme cardiaque ou pas. Dans ce cas, le lieu de vie est non directement lié à la mortalité (hypothèse), ni à un autre potentiel facteur de confusion. Alors la distance entre l'hôpital et le lieu où se trouve le patient peut être définie comme une variable instrumentale. L'attribution de l'intervention dépend du lieu où vit le patient, et non plus de ces propres caractéristiques. Un effet sans confusion du cathétérisme sur la mortalité peut alors être estimé. L'hypothèse principale de ces analyses (i.e. que la variable instrumentale n'est pas liée aux résultats par d'autres variables) est la limite principale de la méthode.

Comme dans les études observationnelles, l'allocation du traitement est typiquement basée sur les caractéristiques des patients, elles-mêmes liées au résultat, trouver une variable instrumentale adéquate est donc difficile.

Toutefois, quand les hypothèses sont discutables, les corrections par variable instrumentale peuvent être utilisées comme technique d'analyse de sensibilité ou d'ajustement externe.

4.1.3 Les analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité est un processus par lequel on évalue la robustesse d'un modèle statistique en examinant comment les résultats de l'analyse varient lorsque la valeur des variables clés varie dans un intervalle déterminé. L'objectif est de quantifier, selon un modèle donné, l'influence de variables d'entrée sur la variable de sortie. Elle consiste à ne changer qu'une seule valeur d'une variable d'entrée en laissant l'ensemble des autres paramètres d'entrée à leur valeur nominale.

L'analyse de sensibilité globale permet d'analyser un modèle mathématique en étudiant l'impact de la variabilité des facteurs d'entrée du modèle sur la variable de sortie. Déterminant les entrées responsables de cette variabilité à l'aide d'indices de sensibilité, l'analyse de sensibilité permet de prendre les mesures nécessaires pour diminuer la variance de la sortie si celle-ci est synonyme d'imprécision, ou encore d'alléger le modèle en fixant les entrées dont la variabilité n'influe pas la variable de sortie.

Une analyse de sensibilité peut être conduite de plusieurs manières. La méthode la plus simple est l'analyse de sensibilité *univariée*, où l'on fait varier une par une les valeurs de chaque variable en gardant la valeur des autres fixes. Cette méthode permet l'identification des variables auxquelles les conclusions sont sensibles. L'analyse de sensibilité de type *seuil* consiste à faire varier la valeur d'une variable jusqu'à atteindre le point où l'alternative choisie n'apparaît plus comme préférable aux autres alternatives évaluées. Elle est particulièrement utile si l'on cherche à définir des groupes cibles d'un traitement à partir des valeurs d'une certaine variable. Les analyses de sensibilité *multivariées* consistent à faire varier

simultanément les valeurs de plusieurs variables. Les valeurs attendues sont alors calculées pour chaque combinaison de valeurs des variables sujettes à l'analyse.

Toutefois, les analyses de sensibilité classiques souffrent de certaines limites :

- Le nombre de variables que l'on peut explorer simultanément est assez faible. L'interprétation d'une analyse de sensibilité où l'on fait varier trois paramètres simultanément est déjà assez mal aisée d'interprétation. Pour les modèles incluant un grand nombre de paramètres, une analyse de sensibilité complète est ardue.
- Les variables non sujettes à variation sont considérées comme constantes. Par conséquent, les conclusions d'une analyse de sensibilité pour un groupe de variables données ne sont valables que pour une combinaison donnée de valeur des variables restantes.
- L'analyse de sensibilité classique ne tient en outre pas compte du fait que certaines valeurs d'une variable sont plus probables que d'autres.
- Il est parfois difficile lors d'une analyse de sensibilité de tenir compte des corrélations entre les variables.

L'analyse de sensibilité probabiliste permet alors de répondre aux problèmes rencontrés lors des analyses de sensibilité classiques. Les fondements de l'analyse de sensibilité probabilisée sont très proches du paradigme Bayésien. Le principe de l'analyse de sensibilité probabiliste est en effet de caractériser chaque paramètre du modèle par une distribution de probabilité. On peut entre autres utiliser des techniques de Monte Carlo pour construire plusieurs échantillons aléatoires et déterminer expérimentalement la distribution recherchée. Il existe en outre plusieurs types de simulation de Monte Carlo (premier ordre, deuxième ordre et troisième ordre).

Au cours de l'élaboration, de la construction ou de l'utilisation d'un modèle mathématique, l'analyse de sensibilité peut s'avérer être un outil précieux. En effet, en

étudiant comment la réponse du modèle réagit aux variations de ses variables d'entrée, l'analyse de sensibilité permet de déterminer :

(i) Si le modèle est bien fidèle au processus qu'il modélise. En effet, si l'analyse exhibe une importance forte d'une variable d'entrée qui en réalité est connue comme non influente, le modèle ne reflétera pas correctement le processus. Il sera alors nécessaire de modifier le modèle.

(ii) Quelles sont les variables qui contribuent le plus à la variabilité de la réponse du modèle ? Il sera alors possible, si besoin est, d'améliorer la qualité de la réponse du modèle. Connaissant les variables d'entrée les plus influentes, les erreurs sur la sortie du modèle pourront être diminuées, soit, lorsque cela est possible, en diminuant les erreurs sur les entrées les plus influentes, soit en adaptant la structure du modèle pour réduire l'effet des erreurs sur ces entrées.

(iii) Quelles sont au contraire les variables les moins influentes. Il sera possible de les considérer comme des paramètres déterministes, en les fixant par exemple à leur espérance, et ainsi d'obtenir un modèle plus *léger* avec moins de variables d'entrée. Dans le cas d'un code informatique, il sera possible de supprimer des parties de codes qui n'ont aucune influence sur la valeur et la variabilité de la réponse.

(iv) Quelles variables, ou quels groupes de variables, interagissent avec quelles (ou quels) autres : l'analyse de sensibilité peut permettre de mieux appréhender et comprendre le phénomène modélisé, en éclairant les relations entre les variables d'entrée et la variable de sortie.

L'objectif de l'analyse de sensibilité globale est donc de déterminer quelle part d'incertitude sur la réponse est due à l'incertitude sur chaque variable d'entrée (ou groupe de variables d'entrée). L'analyse de sensibilité permet d'analyser un modèle

mathématique en étudiant l'impact de la variabilité des facteurs d'entrée du modèle sur la variable de sortie. Saltelli présente l'ensemble des méthodes existantes dans (Saltelli, Chan et al. 2000), en les regroupant de la sorte : les méthodes fiabilistes de type FORM et SORM traitant d'analyse de sensibilité pour l'analyse de risques, les méthodes bayésiennes, les méthodes graphiques et enfin les méthodes basées sur l'étude de la variance, qui consiste à déterminer quelle part de variance de la réponse est due à la variance de chaque variable d'entrée (ou groupe de variables d'entrée).

L'indicateur de sensibilité pour modèles à entrées indépendantes est appelé : indice de sensibilité de premier ordre par Sobol, « correlation ratio » par McKay, ou encore « importance measure ». Il quantifie la sensibilité de la sortie Y à la variable d'entrée X_i , ou encore la part de variance de Y due à la variable X_i .

L'interprétation de cet indice est facile : plus l'indice sera grand (proche de 1), plus la variable aura d'importance.

Le nombre d'indices de sensibilité ainsi construit, de l'ordre 1 à l'ordre p , est égal à $2^p - 1$. Lorsque le nombre de variables d'entrée p est trop important, le nombre d'indices de sensibilité explose. L'estimation et l'interprétation de tous ces indices deviennent vite impossibles. Homma et Saltelli (Saltelli 2002) ont alors introduit des indices de sensibilité totaux, qui expriment la sensibilité totale de la variance Y à une variable, c'est-à-dire la sensibilité à cette variable sous toutes ses formes (sensibilité à la variable seule et sensibilité aux interactions de cette variable avec d'autres variables).

Les indices de sensibilité s'estiment par simulation de Monte Carlo. En utilisant une taille d'échantillon de Monte Carlo de N , le nombre réel de simulations des variables d'entrée nécessaires à l'estimation des indices de sensibilité est $2N$, puisque cette estimation nécessite deux jeux de simulations. Le nombre d'appels à la fonction du modèle est alors $N \times (k + 1)$, où k est le nombre d'indices estimés. Pour

un modèle à p variables d'entrée, l'estimation de tous les indices de sensibilité nécessite $N \times (2p)$ appels à la fonction. En revanche, n'estimer que les indices de premier ordre et les indices totaux ne demande que $N \times (2p + 1)$ appels. Il conviendra donc d'estimer dans un premier temps les indices de premier ordre et les indices totaux. S'il existe des écarts importants entre ces deux indices, c'est que la part des interactions est non négligeable et il peut être utile d'estimer les indices d'ordres intermédiaires. Dans le cas contraire, l'effet des variables d'entrée sera principalement de premier ordre et il ne sera pas utile de s'intéresser aux indices d'ordres intermédiaires.

L'hypothèse de l'indépendance des facteurs d'entrée faite précédemment est nécessaire pour garantir l'interprétabilité des indices (un indice d'ordre un n'exprime plus la sensibilité à une unique variable si cette dernière est corrélée avec d'autres) et la validité de leur méthode d'estimation par Monte-Carlo (les intégrales multidimensionnelles sont évaluées comme des produits d'intégrales unidimensionnelles). Or il existe des stratégies possibles pour réaliser une analyse de sensibilité sur un modèle à variables d'entrée non indépendantes.

Lorsque toutes les variables d'entrée ne sont pas dépendantes, mais qu'elles peuvent être regroupées en clusters de variables dépendantes (les variables au sein d'un cluster sont dépendantes mais les variables de différents clusters sont indépendantes), il est possible de considérer des indices de sensibilité multidimensionnels (Jacques, Lavergne et al. 2006) qui expriment la sensibilité de la variance de Y à un cluster de facteurs.

L'estimation de ces indices peut être faite par Monte Carlo avec une approche similaire à celle utilisée pour estimer les indices de sensibilité de Sobol classiques.

Lorsque l'analyse de sensibilité est menée dans le but de savoir quelle variable ou quel groupe de variables qui, une fois fixé, conduit à la plus grande réduction de la variance de Y , Saltelli et Tarantola (Saltelli and Tarantola 2002) expliquent que les indices de sensibilité d'ordre un sont toujours les indicateurs à utiliser en présence de corrélation.

Comme attendu, la plus grande réduction de variance est obtenue en fixant la variable ayant l'indice de sensibilité total le plus important. Mais il faut avoir à l'esprit que modifier la distribution d'une variable d'entrée (pour réduire sa variance) n'agit pas uniquement sur la variance de Y . En effet, sauf dans le cas d'un modèle linéaire, une modification de la distribution des entrées influe également la position centrale de la distribution. Il conviendra donc de s'assurer avant de modifier la distribution d'une variable d'entrée dans le but d'améliorer le pouvoir prédictif du modèle, que celle-ci est bien justifiée et réaliste.

L'analyse de sensibilité globale a pour objectif de déterminer l'impact des variables d'entrée sur la variabilité de la sortie d'un modèle mathématique. Dans le cas de modèles à entrées indépendantes (cas le plus fréquemment abordé dans la littérature mais pas le plus répandu en pratique), les indices de sensibilité expriment la part de variance de la sortie due à chaque variable d'entrée. De nombreux travaux ont permis de développer des méthodes d'estimation efficaces et simples à mettre en oeuvre. Toutefois, l'interprétation et l'utilisation des résultats de sensibilité doivent être prudente. Car modifier la variance de la variable d'entrée la plus influente pour diminuer l'incertitude de prédiction du modèle n'influe pas uniquement sur la variance de la sortie. L'hypothèse d'indépendance des entrées faite précédemment est

primordiale et l'on ne doit surtout pas s'aventurer à des analyses de sensibilité classiques lorsque le modèle ne respecte pas cette hypothèse.

Dans une telle situation, des indices de sensibilité multidimensionnels existent lorsque les entrées ne sont pas toutes dépendantes entre elles, soit des indices de sensibilité d'ordre un classiques mais estimés par des méthodes spécifiques au cas d'entrées dépendantes : méthode de McKay, facile d'implémentation, ou de Da Veiga, plus complexe mais beaucoup moins gourmande en évaluations du modèle.

Dans ce cas, l'effet d'un facteur de confusion avec certaines caractéristiques sur la relation observée dans l'étude est estimé. Par exemple, dans une base de données existante, un facteur de confusion est simulé à partir d'une prévalence prédéterminée de ce facteur, de l'association entre le facteur et l'intervention, et entre le facteur et le résultat. Chaque combinaison de ces trois caractéristiques donne une distribution spécifique du facteur de confusion simulé. Ensuite, la relation observée dans l'étude peut être ajustée à partir du facteur de confusion simulé et l'impact de ce dernier peut être estimé (Schneeweiss 2006). En changeant les caractéristiques précédentes, une distribution pertinente du facteur de confusion non mesuré peut être déterminée. L'interprétation de ces caractéristiques sur la vraisemblance est la dernière étape dans la quantification du biais résiduel.

4.2 Combinaison de ces théories et applications en pratique

Ces différents principes et techniques statistiques peuvent alors être combinés afin de s'adapter aux situations rencontrées dans le cas des études observationnelles (type d'étude, nombre de sujets, pathologie étudiée, effet étudié, données disponibles...).

Dans un de ses écrits, Sander Greenland (Greenland 2005) décrit d'ailleurs bien la complexité du phénomène à étudier. En effet, la modélisation de biais multiples fournit une alternative qui permet d'intégrer les principales sources d'incertitude. Et donc implique d'améliorer la qualité des résultats et de leur utilisation (allocation de moyens, politiques sanitaires publiques...). Typiquement, les paramètres du biais du modèle ne sont pas identifiés dans l'analyse des données observationnelles et les résultats sont donc totalement dépendants de ces paramètres. Une analyse bayésienne complémentaire devient alors intuitivement naturelle, de même que certaines alternatives existent au sein de la littérature de l'évaluation du risque ou en épidémiologie.

La combinaison de différentes méthodes, ce dans différentes situations, a abouti à un foisonnement de résultats. Etant donné que les approches et les développements sont parfois complexes, le challenge est de rendre accessible en pratique épidémiologique courante, des outils ou indices simples et robustes.

Parmi les publications de ce type, un premier travail réalisé par l'équipe de Lin (Lin, Psaty et al. 1998) qui a permis de définir une formule simple pour calculer l'effet d'un facteur de confusion non mesuré à partir de certaines caractéristiques.

La publication présente une approche générale qui permet en étude observationnelle d'évaluer la sensibilité, à de potentielles covariables non mesurées, de l'estimation de l'effet de l'exposition après ajustement sur les variables mesurées.

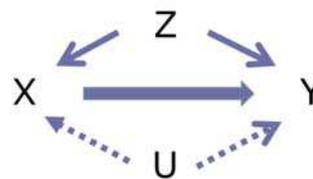
La méthode se fonde sur le fait que l'effet réel de l'exposition puisse être modélisé par une régression qui inclut la variable d'exposition ainsi que les covariables mesurées et non mesurées.

L'hypothèse principale pour la validité de cette formule est une prévalence faible de la pathologie. Cette méthode relativement plus aisée à appliquer va être présentée.

Nous nous plaçons dans le cas le plus fréquent en épidémiologie, celui d'une variable Y à expliquer de type catégorielle, binaire et d'un facteur X d'exposition/traitement catégoriel binaire.

- Soit :
- Y une variable à expliquer binaire
 - X une variable d'exposition binaire
 - Z un vecteur de covariables mesurées
 - U un facteur de confusion non mesuré, binaire

$$P(Y, U | X, Z) = P(Y | X, U, Z) \cdot P(U | X, Z)$$



En modélisant l'effet du facteur de confusion par des modèles de régressions logistiques, on obtient :

$$P(Y=1 | X, Z, U) = \exp(\beta_0 + \beta_1 X + \lambda U + \eta' Z)$$

$$\text{Logit}[P(Y=1 | X, Z, U)] = \beta_0 + \beta_1 X + \lambda U + \eta' Z$$

$$\text{Logit}[P(U=1 | X, Z)] = \gamma_0 + \gamma_1 U + \xi' Z$$

Lin et al en déduisent un modèle réduit excluant U, les covariables non mesurées. Ce modèle peut être utilisé pour obtenir une inférence sur l'effet réel de l'exposition. Ce modèle réduit est alors alimenté par les données disponibles observées. Et une estimation du véritable effet de X dans le modèle complet est effectuée à partir du modèle réduit.

Les hypothèses portent sur la distribution de la covariable non mesurée pour le groupe exposé et non exposé à X, ainsi que la relation entre la covariable non mesurée et l'événement d'intérêt, la pathologie Y.

Sous certaines conditions, Lin en déduit une relation algébrique simple entre l'effet d'exposition réel dans le modèle complet et l'effet d'exposition observé dans le modèle réduit correspondant. Cette formule décrit la relation entre la prévalence du facteur de confusion non mesuré U (exposés/non exposés à U ainsi que son risque relatif), et les risques relatifs vrais et observés de la pathologie Y reliée à l'exposition/traitement X.

$$R = R^* / A \text{ et}$$

$$A = [\Gamma_1 \cdot P_1 + (1 - P_1)] / [\Gamma_0 \cdot P_0 + (1 - P_0)]$$

Où $R = \exp(\beta)$ et $R^* = \exp(\beta^*)$, les risques relatifs vrais et observés de la pathologie Y associée à X

Où $\Gamma_1 = \exp(\gamma_1)$; $\Gamma_0 = \exp(\gamma_0)$, les risques relatifs de la pathologie de Y et U, parmi les exposés et les non exposés au facteur de confusion U

P_1 et P_0 sont les prévalences du facteur de confusion parmi les exposés et non exposés au facteur de confusion U

On peut donc estimer l'effet réel de l'exposition par un ajustement de l'estimation de l'effet observé préalablement par les méthodes de calcul classiques ou par les données de la littérature.

La méthode proposée s'applique aussi bien aux données binaires qu'aux données censurées, elle est adaptée à tous les types d'étude et peut prendre en compte des variables non mesurées discrètes ou distribuées selon une loi normale.

Une des limites de ce développement est une des hypothèses : le facteur de confusion non mesuré U est indépendant de Z sachant X , ce qui n'est pas toujours le cas en pratique.

Se fondant sur le développement de Lin, Mc Candless et al. (McCandless, Gustafson et al. 2007) ont développé le principe des analyses de sensibilité de type bayésienne pour la prise en compte des facteurs de confusion non mesurés.

Initialement, Mc Candless et al. Se sont basés sur le développement de Lin auquel ils ont postulé une famille de distribution pour modéliser l'effet du facteur de confusion non mesuré U , ce par analyse de sensibilité de type bayésienne.

Pour le paramètre du biais λ , est fixé la valeur suivante, ce pour modéliser la relation entre U et Y :

$$f(\lambda) \propto \exp(-\lambda^2/2.c1^2)$$

Cette densité est fixée centrée sur zéro et symétrique, ce pour refléter le fait U est inconnu, à effet positif ou négatif. Toutefois, λ peut avoir une magnitude d'effet importante, mais $c1$ est fixé >0 pour limiter l'association entre U et Y .

Une distribution bivariée et normale est fixée pour γ_0 et γ_1 , avec deux paramètres c_2 et c_3 bornant les relations de U et X.

Enfin, une valeur est également fixée pour ξ , et un dernier paramètre c_4 limite la relation entre Z et U.

Chacun des 4 paramètres s'il prend la valeur de : $\log(6)/1,96$ modélise le fait que l'OR de l'association étudiée est entre $\pm \log(6)$ avec une probabilité de 95%.

Si x , y , et u sont des vecteurs de n réponses, expositions et facteurs de confusion non mesurés observés, ce pour n patients, et z la matrice de covariables mesurées. L'objectif est d'étudier $f(\beta_0, \beta_1, \lambda, \eta, \gamma_0, \gamma_1, \xi \mid y, x, z)$, la distribution des paramètres selon x , y et z , et les hypothèses sur le facteur de confusion non mesuré. Pour cela, des simulations de la distribution sont alors réalisées en utilisant les chaînes de Monte Carlo (MCMC).

Les résultats des analyses de sensibilité sont ensuite présentés dans des tableaux qui fournissent plusieurs scénarii dépendant des valeurs des paramètres c_1 à c_4 .

Ensuite, le chercheur doit interpréter les résultats de ce tableau. Par exemple, l'effet protecteur de l'exposition sur le résultat est robuste à une variété d'hypothèses sur un facteur de confusion non mesuré.

Quand les paramètres $c_1=c_2=c_3=c_4=0$, alors l'analyse de sensibilité bayésienne est équivalente à une régression logistique de Y sur X et Z en ignorant U.

Enfin, par leurs récents travaux, VanderWeele et al. (Vanderweele and Arah 2011) ont généralisé les formules des analyses de sensibilité au cadre de l'épidémiologie classique. Des formules générales d'analyse de sensibilité au biais non mesuré ont été développées et appliquées aux variables de résultat, de traitement ou d'exposition, et aux facteurs de confusion mesurés et non mesurés ; ces variables

pouvant être catégorielles ou continues. Ces formules généralisent des résultats obtenus dans des travaux préliminaires et rendent accessibles et, surtout pratique, l'utilisation des analyses de sensibilité dans l'estimation de l'impact potentiel d'un biais non mesuré.

Ces travaux ont le mérite de simplifier considérablement la modélisation des biais non mesurés dans une étude. Les formules sont simples et aisées d'utilisation en épidémiologie courante. En gardant à l'esprit, qu'elles se fondent sur l'hypothèse d'un facteur de confusion non mesuré U de type binaire avec un effet constant sur la variable d'intérêt Y , sachant le traitement/exposition X et les covariables observées Z . La différence de prévalence du facteur de confusion non mesuré doit aussi être postulée comme constante selon les covariables lorsque l'on compare deux niveaux de traitements.

Il est notamment présenté une technique d'analyse de sensibilité « easy-to-use », conditionnellement à certaines hypothèses simplificatrices.

Soit :

- Y une variable à expliquer binaire, ordinale ou continue,
- A une variable d'exposition binaire, ordinale ou continue, (ici binaire a_0 comme référence)
- X un vecteur de covariables mesurées (catégorielles ou continues)
- U un facteur de confusion non mesuré (catégoriel ou continu)

L'estimation de l'effet réel du traitement/exposition A sur Y est donné en ajustant sur X et U . Le biais dû au facteur de confusion non mesuré est donné par la différence entre les différences moyennes observées du résultat Y ajustées sur X , et le réel effet du traitement/exposition sur Y .

Soit da_+ , da_1 et da_2 , les biais correspondant à la population totale, aux exposés à a_1 et aux exposés à a_2 :

$$d_{a_+} = \sum_x \{E(Y|a_1, x) - E(Y|a_0, x)\} P(x) - \{E(Y_{a_1}) - E(Y_{a_0})\}$$

$$d_{a_1} = \sum_x \{E(Y|a_1, x) - E(Y|a_0, x)\} P(x|a_1) - \{E(Y_{a_1}|a_1) - E(Y_{a_0}|a_1)\}$$

$$d_{a_0} = \sum_x \{E(Y|a_1, x) - E(Y|a_0, x)\} P(x|a_0) - \{E(Y_{a_1}|a_0) - E(Y_{a_0}|a_0)\}.$$

Ces formules définissant les biais non mesurés peuvent ensuite être utilisées pour des analyses de sensibilité. On aboutit à des formules de biais d_{a_+} , d_{a_1} et d_{a_2} en termes de relation entre le biais non mesuré U et le résultat Y aussi bien qu'en termes de relation entre le biais non mesuré U et le traitement A .

Il est nécessaire de spécifier initialement :

- (i) la relation entre U et Y , parmi les groupes d'exposition ou de traitement (a_0 et a_1), pour chaque strate de X
- (ii) comment est la distribution de U parmi les niveaux de traitement ou d'exposition comparé à la distribution de U dans chaque strate de X

Alors, on peut :

- Utiliser les données observées pour estimer l'effet du traitement A sur Y , ajusté sur X ;
- Utiliser les analyses de sensibilité en spécifiant (i) et (ii) pour estimer le biais global d_{a_+} ;
- Produire une estimation de l'effet du traitement A sur Y , ajusté sur X et soustrayant le biais global d_{a_+} .

Ces résultats sont applicables pour les différences moyennes aux variables de résultat, de traitement ou d'exposition, et aux facteurs de confusion mesurés et non mesurés ; ces variables pouvant être catégorielles ou continues.

Cette approche ne permet pas d'assumer que le biais non mesuré U est indépendant des facteurs de confusion mesurés, comme la plupart des techniques apparentées d'ailleurs.

Il est à noter qu'un grand nombre d'informations/paramètres doit être spécifié pour utiliser ces formules.

Toutefois, une approche simplifiée fondée sur des hypothèses simplificatrices est proposée par VanderWeele. Si une première hypothèse est faite sur la relation entre U et Y , à savoir que le biais non mesuré U ne varie pas selon les niveaux du traitement/exposition A (constante prévalence δ), et si une seconde hypothèse est faite sur la relation entre U et le traitement/exposition A , à savoir que U ne varie pas selon les strates de X (constante γ), alors la formule de da_+ , le biais global se simplifie, et on obtient le produit :

$$da_+ = \delta \cdot \gamma$$

Les auteurs traitent également la question des écarts type et des intervalles de confiance pour les estimations de l'effet de A sur Y , ajustées sur le biais non mesuré.

4.3 Application aux études présentées

C'est donc cette formule simplifiée que nous avons appliqué aux résultats de nos deux études précédemment présentées, ce afin d'en discuter l'impact d'un potentiel biais de confusion non mesuré.

Dans l'étude sur les **troubles psychotiques en prison**, nous comparons donc les primo-incarcérés ($A=0$) aux détenus ($A=1$). La variable d'intérêt, binaire, est la survenue de troubles délirants ($Y=1$). Nous disposons de covariables d'ajustement (X). Il a été mis en évidence que les troubles délirants étaient significativement moins fréquents dans l'échantillon de nouveaux arrivants (OR : 0,29 IC 95%: [0,08;0,98]).

Nous appliquons donc la formule simplifiée de l'analyse de sensibilité au biais de confusion non mesuré de VanderWeele.

Si l'on teste la sensibilité des résultats à un facteur de confusion non mesuré U , binaire, de prévalence 8 fois plus élevé parmi ceux qui sont prisonniers par rapport aux nouveaux arrivants. Si la différence de résultat entre $U=0$ et $U=1$ est de 0,36 pour les deux catégories de prisonniers, alors on obtiendrait une valeur de biais non mesuré da^+ de $0,8 \times 0,36 = 0,29$. Ce qui réduirait l'effet estimé de l'exposition sur les troubles délirants à 0.

Si la prévalence du même facteur de confusion non mesuré U est 2 fois plus élevé parmi ceux qui sont prisonniers par rapport aux nouveaux arrivants, alors on obtiendrait une valeur de biais non mesuré da^+ de $0,2 \times 0,36 = 0,072$. Ce qui réduirait l'effet estimé de l'exposition sur les troubles délirants à : $0,29 - 0,072 = 0,218$ (IC 95% : [0,008;0,908]).

On peut conclure qu'il paraît très improbable qu'un facteur de confusion non mesuré d'une taille d'effet aussi importante puisse invalider les résultats obtenus.

Dans l'étude sur les **rechutes de patients schizophrènes**, nous comparons donc les patients sous monothérapie ($A=0$) aux patients sous polythérapie ($A=1$). La variable d'intérêt, binaire, est la survenue d'une rechute ($Y=1$). Nous disposons de covariables d'ajustement (X), et nous utilisons un ajustement par score de propension. Il a été mis en évidence que le modèle 1, une régression traditionnelle de Cox incluant les variables liées au traitement, a montré une augmentation significative de rechute pour les patients recevant une polythérapie ($HR=2,31$; $[1,01;5,29]$).

Nous y appliquons également la formule simplifiée de l'analyse de sensibilité au biais de confusion non mesuré de VanderWeele.

Si l'on teste la sensibilité des résultats à un facteur de confusion non mesuré U , binaire, de prévalence 8 fois plus élevé parmi ceux qui sont sous polythérapie par rapport à ceux qui sont sous monothérapie. Si la différence de résultat entre $U=0$ et $U=1$ est de 2,89 pour les deux catégories de patients, alors on obtiendrait une valeur de biais non mesuré $da+$ de $0,8 \times 2,89 = 2,31$. Ce qui réduirait l'effet estimé de l'exposition sur les rechutes à 0.

Si la prévalence du même facteur de confusion non mesuré U est 2 fois plus élevé parmi ceux qui sont sous polythérapie par rapport à ceux qui sont sous monothérapie, alors on obtiendrait une valeur de biais non mesuré $da+$ de $0,2 \times 2,89 = 0,58$. Ce qui réduirait l'effet estimé de l'exposition sur les troubles délirants à : $2,31 - 0,58 = 1,73$ (IC 95% : $[0,43;4,71]$).

Dans ce cas, on peut conclure qu'il paraît probable qu'un facteur de confusion non mesuré d'une taille d'effet aussi importante puisse invalider les résultats obtenus par une analyse classique.

5 Synthèse, perspectives et conclusion

L'objectif de ce travail de recherche est l'étude de plusieurs méthodes de prise en compte des biais de confusion, mesurés ou non mesurés, ce en situation observationnelle de population de patients psychotiques et/ou schizophrènes.

Notre développement s'est appuyé sur trois parties distinctes :

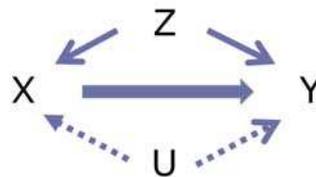
- Une étude transversale d'exposition à un facteur contextuel (prison), ce dans le cadre de la présence de troubles psychotiques (au sens axe DSM IV), à partir d'une méthodologie d'ajustement conventionnelle et classique. Cette partie nous a permis de mettre en exergue la question du biais résiduel en étude observationnelle.
- Une étude de cohorte avec la survenue d'un évènement selon l'exposition à un traitement en population schizophrène, à partir de l'utilisation du score de propension comme outil d'ajustement. Cette partie nous a permis de comparer une technique d'ajustement classique à un ajustement par score de propension.
- Une analyse générale sur la modélisation de l'incertitude et du biais de confusion non mesuré, avec un focus sur la faisabilité en psychiatrie notamment en population schizophrène. Cette partie nous a permis de décrire les différentes théories, les principales méthodes en découlant et d'appliquer une analyse de sensibilité simplifiée aux résultats des études précédentes.

5.1 Principe de méthodes d'ajustements combinées dans les études observationnelles

Ce développement permet donc de résumer les résultats méthodologiques obtenus par ce travail, nous pouvons décrire en grandes étapes :

Contexte : situation observationnelle

- Principe :
 - o Y variable d'intérêt, Z (ou A) exposition ou traitement, X vecteur de covariables mesurées et U biais de confusion non mesuré :



$$P(Y, U | X, Z) = P(Y | X, U, Z) \cdot P(U | X, Z)$$

- o Prise en compte de potentiels facteurs de confusion mesurés : ajustement par score de propension

Plus robuste que les analyses classiques dans les conditions suivantes : pour 8 évènement par covariable

Stratification ou appariement

- o Prise en compte de potentiels facteurs de confusion non mesurés : analyse de sensibilité simplifiée de VanderWeele

Selon les hypothèses suivantes sur le biais non mesuré:

1. U ne varie pas selon les niveaux du traitement/exposition Z (constante prévalence δ),
2. U ne varie pas selon les strates de X (constante γ),

Alors la formule de da^+ , le biais global se simplifie, par le produit :

$$da^+ = \delta \cdot \gamma$$

Comme le préconise la plupart des auteurs ayant approfondi la question de l'ajustement, la combinaison de plusieurs outils, ce, en s'adaptant à la situation étudiée, est la meilleure façon d'obtenir des estimations de résultats les plus proches de la réalité.

En pratique courante, l'enjeu méthodologique principal des études observationnelles est l'étude de la sensibilité des résultats aux biais de confusion non mesurés. Les analyses de sensibilité sont parfois complexes à réaliser en routine, surtout lorsque l'on ne dispose pas de connaissances mathématiques et logicielles avancées. C'est pour cela que les statisticiens ont développé les formules adaptées à cette problématique et qu'un important travail a été réalisé par VanderWeele et son équipe, pour généraliser le principe et, surtout, le rendre accessible à un chercheur en épidémiologie classique, ce grâce à des hypothèses simplificatrices. En effet, cette méthode permet de compléter l'interprétation des résultats obtenus dans une étude observationnelle et donc d'alimenter la discussion.

En situation observationnelle, cette méthode peut aussi bien être utilisée par les auteurs que par les éditeurs ou relecteurs de journaux scientifiques. Mais également lors d'analyse et de discussion de résultats pour les agences, ou par les laboratoires privés.

Cette approche simplifiée permet également de rendre accessible la théorie en pratique notamment en termes pédagogiques pour compléter les enseignements classiques. Sander Greenland défend notamment le principe que la modélisation du biais devrait devenir une partie des enseignements classique pour les chercheurs ayant à traiter des données observationnelles. De plus, l'auteur poursuit en précisant que cela devrait même être une procédure standard, à savoir que l'erreur aléatoire n'est pas la seule source d'incertitude dans une étude.

5.2 Perspectives de recherche

Ce travail pourrait se prolonger par des développements ultérieurs.

Le travail de généralisation et de simplification des analyses de sensibilité à la pratique épidémiologique a été réalisé. Toutefois, la mise en application reste à développer.

Sander Greenland précise également que des éléments d'analyse quantitatifs plus avancés pourraient être développés pour l'analyse du biais de confusion non mesuré.

Certaines équipes ont notamment travaillé à mixer et combiner les outils de l'ajustement. Par exemple, Mc Candless et al. ont combiné les notions de score de propension et d'analyse de sensibilité de type bayésienne (McCandless, Gustafson et al. 2009). En effet, leur travaux ont abouti à la modélisation du score de propension comme une variable latente, ce par inférence bayésienne.

Un arbre de décision intégrant plusieurs paramètres de l'étude, le type de variables (intérêt, exposition, covariables), le type de pathologie, le nombre de sujets, d'évènements, le fait qu'il y ait ou pas un potentiel biais non mesuré... pourrait être élaboré. L'idée serait de guider le chercheur dans le choix de la méthodologie la plus appropriée à son sujet d'étude.

Ces méthodes s'appliquent également au domaine de la recherche clinique, en population randomisée, notamment lorsque l'on fait des analyses par sous-groupes.

Les analyses de sensibilité simplifiées peuvent être très utiles notamment lorsque l'on travaille sur les données des bases médico-administratives telles que le PMSI, les données de remboursement...

Ces méthodes sont applicables dans le domaine de la santé mentale et de la psychiatrie, plus spécifiquement sur une pathologie complexe telle que la schizophrénie.

La schizophrénie est une pathologie complexe à appréhender dans les études épidémiologiques observationnelles. C'est une pathologie psychiatrique chronique, polyfactorielle et évolutive. Les apports méthodologiques sont alors utiles notamment les outils qui permettent de contrôler les potentiels biais de confusion notamment le biais d'indication. L'amélioration des connaissances de la pathologie et de son évolution selon le contexte influe ensuite sur la prise en charge des patients et, donc sur le coût de la pathologie pour la société.

5.3 Conclusion

Dans le cas des études observationnelles, l'objectif de ce travail a été d'étudier, de décrire et d'appliquer des techniques de modélisation pour mieux prendre en compte les différences initiales, potentiellement source de confusion.

Pour cela, nous nous sommes limités à l'utilisation de deux techniques : le score de propension (adaptés aux données mesurées) et les analyses de sensibilité (pour les informations non mesurées). Le champ application a été celui de l'épidémiologie clinique en psychiatrie (INSERM U669). C'est un travail à la frontière entre la méthodologie, les biostatistiques et l'épidémiologie. Car nous nous appuyons sur des difficultés rencontrées, en pratique, en épidémiologie psychiatrique (pathologies mentales à étiologies multifactorielles et interdépendantes) pour proposer une approche pragmatique de la prise en compte optimale des facteurs de confusion potentiels, mesurés ou non mesurés.

Toute maladie, même la plus somatique, affecte le patient de manière unique. A fortiori la souffrance psychique ne peut trouver son sens et son dépassement que dans l'histoire singulière de la personne. Pour conclure, et quelque peu relativiser les choses, comme le disait le neurobiologiste Marc Jeannerod, « *le paradoxe est que l'identité personnelle, bien qu'elle se trouve clairement dans le domaine de la physique et de la biologie, appartient à une catégorie de faits qui échappent à la description objective et qui apparaissent alors exclus d'une approche scientifique. Il n'est pas vrai qu'il est impossible de comprendre comment le sens est enraciné dans le biologique. Mais le fait de savoir qu'il y trouve ses racines ne garantit pas qu'on puisse y accéder* ».

6 Index des tableaux

Tableau I : Répartition des effectifs de l'échantillon représentatif	45
Tableau II : Description de la population de l'étude santé mentale en prison selon le statut des prisonniers	51
Tableau III : Comparaison des taux de troubles mentaux selon le statut des prisonniers dans les prisons françaises (% et IC à 95%)	54
Tableau IV : Caractéristiques initiales de la population de patients schizophrènes selon le fait de rechuter ou pas	74
Tableau V : Statistiques liées aux différents modèles de Cox étudiant la relation entre polythérapie et rechutes.....	77

7 Index des figures

Figure 1 : Schéma de l'étude santé mentale en prison	47
Figure 2 : Echantillons de prisonniers comparés	48

8 Références bibliographiques

- (1994). American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC.
- (de) Beaurepaire, C. (1997). "Psychopathologie et détention : données et réflexions cliniques." Revue française des affaires sociales **51**((1)).
- Abbott, A. (2008). "Psychiatric genetics: The brains of the family." Nature **454**(7201): 154-7.
- Adamina, M., U. Guller, et al. (2006). "Propensity scores and the surgeon." Br J Surg **93**(4): 389-94.
- Addington, D., J. Addington, et al. (1996). "A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale." Schizophr Res **19**(2-3): 205-12.
- Addington, D., J. Addington, et al. (1993). "Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale." Br J Psychiatry Suppl(22): 39-44.
- Addington, D., J. Addington, et al. (1994). "Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics." Schizophr Res **11**(3): 239-44.
- Addington, D., J. Addington, et al. (1992). "Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics." Schizophr Res **6**(3): 201-8.
- Addington, D., J. Addington, et al. (1990). "A depression rating scale for schizophrenics." Schizophr Res **3**(4): 247-51.
- al Chaabani, S. and M. Bataille (2002). "[Prison psychosis and dissociative disorders]." Rev Med Liege **57**(12): 793-8.
- Aleman, A., R. S. Kahn, et al. (2003). "Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis." Arch Gen Psychiatry **60**(6): 565-71.
- Almandil, N. B., Y. Liu, et al. (2013). "Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis." Paediatr Drugs **15**(2): 139-50.
- Arboleda-Florez, J., H. Holley, et al. (1998). "Understanding causal paths between mental illness and violence." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **33 Suppl 1**: S38-46.
- Arieti, S. (1974). Interpretation of schizophrenia.
- Assadi, S. M., M. Noroozian, et al. (2006). "Psychiatric morbidity among sentenced prisoners: prevalence study in Iran." Br J Psychiatry **188**: 159-64.
- Auquier, P., C. Lancon, et al. (2007). "Mortality in schizophrenia." Pharmacoepidemiol Drug Saf **16**(12): 1308-12.
- Austin, P. C. (2007). "The performance of different propensity score methods for estimating marginal odds ratios." Stat Med **26**(16): 3078-94.
- Austin, P. C. (2009). "The Relative Ability of Different Propensity Score Methods to Balance Measured Covariates Between Treated and Untreated Subjects in Observational Studies." Med Decis Making.
- Austin, P. C., P. Grootendorst, et al. (2007). "Conditioning on the propensity score can result in biased estimation of common measures of treatment effect: a Monte Carlo study." Stat Med **26**(4): 754-68.
- Balhara, Y. P. and R. Verma (2012). "Schizophrenia and suicide." East Asian Arch Psychiatry **22**(3): 126-33.
- Barnes, T. R. (1989). "A rating scale for drug-induced akathisia." Br J Psychiatry **154**: 672-6.
- Baser, O. (2006). "Too much ado about propensity score models? Comparing methods of propensity score matching." Value Health **9**(6): 377-85.

- Bayle, F. J., O. Blanc, et al. (2011). "[Pharmacological management of anxiety in patients suffering from schizophrenia]." Encephale **37 Suppl 1**: S83-9.
- Bebbington, P. E., M. Angermeyer, et al. (2005). "The European Schizophrenia Cohort (EuroSC): a naturalistic prognostic and economic study." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **40**(9): 707-17.
- Bender, R. and S. Lange (2001). "Adjusting for multiple testing--when and how?" J Clin Epidemiol **54**(4): 343-9.
- Benros, M. E., P. B. Mortensen, et al. (2012). "Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia." Ann N Y Acad Sci **1262**: 56-66.
- Benros, M. E., P. R. Nielsen, et al. (2012). "Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study." Am J Psychiatry **168**(12): 1303-10.
- Bleuler, E. (1950). Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias
- Bouyer, J. (1997). Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives.
- Braga, R. J., G. P. Reynolds, et al. (2013). "Anxiety comorbidity in schizophrenia." Psychiatry Res.
- Brennan, P. and A. Silman (1992). "Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures." BMJ **304**(6840): 1491-4.
- Browne, G. and M. Courtney (2007). "Schizophrenia housing and supportive relationships." Int J Ment Health Nurs **16**(2): 73-80.
- Brugha, T., N. Singleton, et al. (2005). "Psychosis in the community and in prisons: a report from the British National Survey of psychiatric morbidity." Am J Psychiatry **162**(4): 774-80.
- Casadebaig, F. and A. Philippe (1999). "[Mortality in schizophrenic patients. 3 years follow-up of a cohort]." Encephale **25**(4): 329-37.
- Casadebaig, F., A. Philippe, et al. (1997). "Schizophrenic patients: physical health and access to somatic care." Eur Psychiatry **12**(6): 289-93.
- Cepeda, M. S., R. Boston, et al. (2003). "Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders." Am J Epidemiol **158**(3): 280-7.
- Cicchetti, D. V. and S. A. Sparrow (1981). "Developing criteria for establishing interrater reliability of specific items: applications to assessment of adaptive behavior." Am J Ment Defic **86**(2): 127-37.
- CNIL (2004). Act n°78-17 of 6 January 1978 on Data Processing, Data Files and Individual Liberties (amended by the Act of 6 August 2004 relating to the protection of individuals with regard to the processing of personal data). J. o. d. l. R. F. A. N. e. Sénat, France.
- Cochran (1965). "The planning of observational studies of human populations." Journal of the Royal Statistical Society(128): 234-255.
- Cook, E. F. and L. Goldman (1988). "Asymmetric stratification. An outline for an efficient method for controlling confounding in cohort studies." Am J Epidemiol **127**(3): 626-39.
- Cook, E. F. and L. Goldman (1989). "Performance of tests of significance based on stratification by a multivariate confounder score or by a propensity score." J Clin Epidemiol **42**(4): 317-24.
- Cornfield, J., W. Haenszel, et al. (1959). "Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions." J Natl Cancer Inst **22**(1): 173-203.
- Correll, C. U., A. M. Frederickson, et al. (2007). "Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome?" Schizophr Res **89**(1-3): 91-100.
- Correll, C. U., A. K. Malhotra, et al. (2003). "Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia." Am J Psychiatry **160**(11): 2063-5.
- Correll, C. U., C. Rummel-Kluge, et al. (2009). "Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials." Schizophr Bull **35**(2): 443-57.

- D'Agostino, R. B., Jr. (1998). "Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group." *Stat Med* **17**(19): 2265-81.
- Dausch, B. M., D. J. Miklowitz, et al. (1996). "Global assessment of relational functioning scale (GARF): II. Reliability and validity in a sample of families of bipolar patients." *Fam Process* **35**(2): 175-89.
- de Leon, J. (2008). "Beyond the "hype" on the association between metabolic syndrome and atypical antipsychotics: the confounding effects of cohort, typical antipsychotics, severe mental illness, comediations, and comorbid substance use." *J Clin Psychopharmacol* **28**(2): 125-31.
- Dempster, E., J. Viana, et al. (2013). "Epigenetic studies of schizophrenia: progress, predicaments, and promises for the future." *Schizophr Bull* **39**(1): 11-6.
- DSM-III (1980). *American Psychiatric Association. DSM-III. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC.
- DSM-IV (1994). *American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC.
- Eddy, D. M., V. Hasselblad, et al. (1992). *Meta-analysis by the confidence profile method*. New York.
- Ehrenberg Alain , L. A.-M. (2001). *Maladie mentale en mutation (La)*. Paris.
- Emsley, R., B. Chiliza, et al. (2013). "The nature of relapse in schizophrenia." *BMC Psychiatry* **13**: 50.
- Englisch, S. and M. Zink (2012). "Treatment-resistant Schizophrenia: Evidence-based Strategies." *Mens Sana Monogr* **10**(1): 20-32.
- Falissard, B. (2008). *Mesurer la subjectivité en santé : Perspective méthodologique et statistique. 2eme édition*. Paris, Editions Elsevier Masson.
- Falissard, B., J. Y. Loze, et al. (2006). "Prevalence of mental disorders in French prisons for men." *BMC Psychiatry* **6**: 33.
- Fazel, S. and J. Danesh (2002). "Serious mental disorder in 23000 prisoners: a systematic review of 62 surveys." *Lancet* **359**(9306): 545-50.
- Fazel, S. and M. Grann (2006). "The population impact of severe mental illness on violent crime." *Am J Psychiatry* **163**(8): 1397-403.
- Fazel, S., M. Grann, et al. (2009). "Risk factors for violent crime in Schizophrenia: a national cohort study of 13,806 patients." *J Clin Psychiatry* **70**(3): 362-9.
- Fazel, S., G. Gulati, et al. (2009). "Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis." *PLoS Med* **6**(8): e1000120.
- Fazel, S., N. Langstrom, et al. (2009). "Schizophrenia, substance abuse, and violent crime." *JAMA* **301**(19): 2016-23.
- Ferretjans, R., F. A. Moreira, et al. (2012). "The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: a systematic review of the literature." *Rev Bras Psiquiatr* **34 Suppl 2**: S163-77.
- Fischer, B. A. (2012). "A review of American psychiatry through its diagnoses: the history and development of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders." *J Nerv Ment Dis* **200**(12): 1022-30.
- Fitzsimmons, J., M. Kubicki, et al. (2013). "Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia." *Curr Opin Psychiatry* **26**(2): 172-87.
- Frottier, P., S. Fruhwald, et al. (2002). "Jailhouse Blues revisited." *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **37**(2): 68-73.
- Gail, M., S. Wieand, et al. (1984). "Biased estimates of treatment effect in randomized experiment with nonlinear regressions and omitted covariates. ." *Biometrika* **7**: 431-44.
- Gaillard, R., A. Ouanas, et al. (2006). "[Benzodiazepines and schizophrenia, a review of the literature]." *Encephale* **32**(6 Pt 1): 1003-10.

- Garrabé, J. (1992). Histoire de la Schizophrénie.
- Gejman, P. V., A. R. Sanders, et al. (2010). "The role of genetics in the etiology of schizophrenia." Psychiatr Clin North Am **33**(1): 35-66.
- Gejman, P. V., A. R. Sanders, et al. (2011). "Genetics of schizophrenia: new findings and challenges." Annu Rev Genomics Hum Genet **12**: 121-44.
- Gilmer, T. P., C. R. Dolder, et al. (2007). "Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999-2004." Psychiatr Serv **58**(7): 1007-10.
- Goldman, H. H., A. E. Skodol, et al. (1992). "Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning." Am J Psychiatry **149**(9): 1148-56.
- Goldner, E. M., L. Hsu, et al. (2002). "Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature." Can J Psychiatry **47**(9): 833-43.
- Gonon, F. (2011). La psychiatrie biologique : une bulle spéculative ? ESPRIT.
- Greenland, S. (2000). "An introduction to instrumental variables for epidemiologists." Int J Epidemiol **29**(4): 722-9.
- Greenland, S. (2000). "Principles of multilevel modelling." Int J Epidemiol **29**(1): 158-67.
- Greenland, S. (2005). "Multiple-bias modelling for analysis of observational data." J. R. Stat Soc **168**(2): 267-306.
- Greenland, S. and B. Brumback (2002). "An overview of relations among causal modelling methods." Int J Epidemiol **31**(5): 1030-7.
- Groenwold, R. H., O. H. Klungel, et al. "Selection of confounding variables should not be based on observed associations with exposure." Eur J Epidemiol.
- Guy, W. (1976). Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology revised (DHEW Publ No ADM 76-338). Rockville, MD., National Institute of Mental Health: 218-222.
- Hanley, J. A. and B. J. McNeil (1982). "The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve." Radiology **143**(1): 29-36.
- Hautecouverture, S., F. Limosin, et al. (2006). "[Epidemiology of schizophrenic disorders]." Presse Med **35**(3 Pt 2): 461-8.
- Hendrie, H. C., W. Tu, et al. (2013). "Health Outcomes and Cost of Care Among Older Adults with Schizophrenia: A 10-Year Study Using Medical Records Across the Continuum of Care." Am J Geriatr Psychiatry.
- Hida, H., A. Mouri, et al. (2013). "Behavioral phenotypes in schizophrenic animal models with multiple combinations of genetic and environmental factors." J Pharmacol Sci **121**(3): 185-91.
- Hill, J. and J. P. Reiter (2006). "Interval estimation for treatment effects using propensity score matching." Stat Med **25**(13): 2230-56.
- Hochmann, J. (2011). Histoire de la psychiatrie, 2e édition. Paris.
- Iritani, S. (2013). "What happens in the brain of schizophrenia patients?: an investigation from the viewpoint of neuropathology." Nagoya J Med Sci **75**(1-2): 11-28.
- Jacques, J., C. Lavergne, et al. (2006). "Sensitivity analysis in presence of model uncertainty and correlated inputs." Reliability Engineering and System Safety **91**: 1126-1134.
- Joukamaa, M., M. Heliövaara, et al. (2006). "Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality." Br J Psychiatry **188**: 122-7.
- Juillet, P. (2000). Dictionnaire de Psychiatrie. Paris.
- Kadouri, A., E. Corruble, et al. (2007). "The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): development and validation in depression." BMC Psychiatry **7**: 7.
- Kawa, S. and J. Giordano "A brief historicity of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: issues and implications for the future of psychiatric canon and practice." Philos Ethics Humanit Med **7**: 2.

- Kawa, S. and J. Giordano (2012). "A brief historicity of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: issues and implications for the future of psychiatric canon and practice." *Philos Ethics Humanit Med* **7**: 2.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, et al. (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." *Schizophr Bull* **13**(2): 261-76.
- Kay, S. R., L. A. Opler, et al. (1989). "The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation." *Br J Psychiatry Suppl*(7): 59-67.
- Klunzel, O. H., E. P. Martens, et al. (2004). "Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed." *J Clin Epidemiol* **57**(12): 1223-31.
- Kreyenbuhl, J., S. C. Marcus, et al. (2007). "Adding or switching antipsychotic medications in treatment-refractory schizophrenia." *Psychiatr Serv* **58**(7): 983-90.
- Kwiatkowski, F., K. Slim, et al. (2007). "[Propensity score: interest and limits]." *Bull Cancer* **94**(7): 680-6.
- Lacan, J. and G. Heuyer (1993). *Alcoolisme subaigu à pouls normal ou ralenti. Coexistence du syndrome d'automatisme mental.* p. 531-546 Paris.
- Lader, M. (1995). "What is relapse in schizophrenia?" *Int Clin Psychopharmacol* **9 Suppl 5**: 5-9.
- Lancon, C., P. Auquier, et al. (2001). "Relationships between depression and psychotic symptoms of schizophrenia during an acute episode and stable period." *Schizophr Res* **47**(2-3): 135-40.
- Lapornik, R., M. Lehofer, et al. (1996). "Long-term imprisonment leads to cognitive impairment." *Forensic Sci Int* **82**(2): 121-7.
- Lash, T. L. and A. K. Fink (2003). "Semi-automated sensitivity analysis to assess systematic errors in observational data." *Epidemiology* **14**(4): 451-8.
- Lash, T. L. and R. A. Silliman (2000). "A sensitivity analysis to separate bias due to confounding from bias due to predicting misclassification by a variable that does both." *Epidemiology* **11**(5): 544-9.
- Lavori, P. W., M. B. Keller, et al. (1988). "Improving the validity of FH-RDC diagnosis of major affective disorder in uninterviewed relatives in family studies: a model based approach." *J Psychiatr Res* **22**(4): 249-59.
- Lehman, A. F., J. Kreyenbuhl, et al. (2004). "The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003." *Schizophr Bull* **30**(2): 193-217.
- Lehman, A. F., J. A. Lieberman, et al. (2004). "Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition." *Am J Psychiatry* **161**(2 Suppl): 1-56.
- Leucht, S., R. Busch, et al. (2007). "Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia." *J Clin Psychiatry* **68**(3): 352-60.
- Leucht, S., S. Heres, et al. (2008). "Methodological issues in current antipsychotic drug trials." *Schizophr Bull* **34**(2): 275-85.
- Lhuillier, D. and A. Lemiszewska (2001). *Le choc carcéral*, Bayard.
- Lieberman, E., J. M. Lang, et al. (1996). "Association of epidural analgesia with cesarean delivery in nulliparas." *Obstet Gynecol* **88**(6): 993-1000.
- Lieberman, J. A., T. S. Stroup, et al. (2005). "Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia." *N Engl J Med* **353**(12): 1209-23.
- Lin, D. Y., B. M. Psaty, et al. (1998). "Assessing the sensitivity of regression results to unmeasured confounders in observational studies." *Biometrics* **54**(3): 948-63.
- Little, R. J. and D. B. Rubin (2000). "Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: concepts and analytical approaches." *Annu Rev Public Health* **21**: 121-45.
- Little, R. J. and D. B. Rubin (2002). *Statistica analysis with missing data*. New York.

- Loze, J. Y., B. Falissard, et al. (2002). "Validation of a new diagnostic procedure for DSM IV axis I disorders." *Int J Methods Psychiatr Res* **11**(3): 134-41.
- Lunceford, J. K. and M. Davidian (2004). "Stratification and weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: a comparative study." *Stat Med* **23**(19): 2937-60.
- Manzanera, C. and J. Senon (2004). "Psychiatrie de liaison en milieu pénitentiaire: organisation, moyens, psychopathologies et réponses thérapeutiques. ." *Ann Med Psychol (Paris)*(162): 686-99.
- Martens, E. P., A. de Boer, et al. (2008). "Comparing treatment effects after adjustment with multivariable Cox proportional hazards regression and propensity score methods." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **17**(1): 1-8.
- Martin, A. K., G. Robinson, et al. (2013). "Theory of Mind and the Social Brain: Implications for Understanding the Genetic Basis of Schizophrenia." *Genes Brain Behav*.
- Mayer, R. and A. V. Horwitz (2005). "DSM-III and the revolution in the classification of mental illness." *J Hist Behav Sci* **41**(3): 249-67.
- McCandless, L. C., P. Gustafson, et al. (2009). "Bayesian propensity score analysis for observational data." *Stat Med* **28**(1): 94-112.
- McCandless, L. C., P. Gustafson, et al. (2007). "Bayesian sensitivity analysis for unmeasured confounding in observational studies." *Stat Med* **26**(11): 2331-47.
- McClellan, M., B. J. McNeil, et al. (1994). "Does more intensive treatment of acute myocardial infarction in the elderly reduce mortality? Analysis using instrumental variables." *JAMA* **272**(11): 859-66.
- McEvoy, J. P., J. M. Meyer, et al. (2005). "Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III." *Schizophr Res* **80**(1): 19-32.
- McGrath, J. J. (2005). "Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology--the NAPE lecture 2004." *Acta Psychiatr Scand* **111**(1): 4-11.
- McNiel, D. E., R. L. Binder, et al. (2005). "Incarceration associated with homelessness, mental disorder, and co-occurring substance abuse." *Psychiatr Serv* **56**(7): 840-6.
- Melle, I. and E. A. Barrett (2012). "Insight and suicidal behavior in first-episode schizophrenia." *Expert Rev Neurother* **12**(3): 353-9.
- Meltzer, H. Y. (1998). "Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment." *J Clin Psychiatry* **59 Suppl 3**: 15-20.
- Messias, E. L., C. Y. Chen, et al. (2007). "Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths." *Psychiatr Clin North Am* **30**(3): 323-38.
- Meyer, J., C. E. Koro, et al. (2005). "The metabolic syndrome and schizophrenia: a review." *Int Rev Psychiatry* **17**(3): 173-80.
- Meyer, J. M., G. Pandina, et al. (2005). "Effects of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study." *Clin Ther* **27**(12): 1930-41.
- Moller, H. J. (1995). "The psychopathology of schizophrenia: an integrated view on positive symptoms and negative symptoms." *Int Clin Psychopharmacol* **10 Suppl 3**: 57-64.
- Montout, C., F. Casadebaig, et al. (2002). "Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients." *Schizophr Res* **57**(2-3): 147-56.
- Moore, T. A., R. W. Buchanan, et al. (2007). "The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update." *J Clin Psychiatry* **68**(11): 1751-62.
- Morgan, M. G. and M. Herion (1990). *Uncertainty*. New York.

- Morgan, M. G., P. J. Scully, et al. (2003). "Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland." *Psychiatry Res* **117**(2): 127-35.
- Morrisette, D. A. and S. M. Stahl (2012). "Optimizing outcomes in schizophrenia: long-acting depots and long-term treatment." *CNS Spectr* **17 Suppl 1**: 10-21.
- Muller, J. E., Z. G. Turi, et al. (1986). "Digoxin therapy and mortality after myocardial infarction. Experience in the MILIS Study." *N Engl J Med* **314**(5): 265-71.
- Murgatroyd, C. and D. Spengler (2011). "Epigenetics of early child development." *Front Psychiatry* **2**: 16.
- Murray, C. J., J. Abraham, et al. (2013). "The State of US Health, 1990-2010: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors." *JAMA*.
- Murray, C. J., M. A. Richards, et al. (2013). "UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010." *Lancet* **381**(9871): 997-1020.
- Murray, C. J., T. Vos, et al. (2013). "Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010." *Lancet* **380**(9859): 2197-223.
- Narrow, W. E., D. S. Rae, et al. (2002). "Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates." *Arch Gen Psychiatry* **59**(2): 115-23.
- Newcomer, J. W. (2005). "Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review." *CNS Drugs* **19 Suppl 1**: 1-93.
- Newman, S. C. and R. C. Bland (1991). "Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study." *Can J Psychiatry* **36**(4): 239-45.
- NICE (2002). Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London, National Institute for Clinical Excellence.
- Nitsche, P. and K. Wilmanns (1912). "The history of the prison psychoses." *The Journal of Nervous and Mental Disease* **13**.
- O'Tuathaigh, C. M., P. M. Moran, et al. (2013). "Genetic models of schizophrenia and related psychotic disorders: progress and pitfalls across the methodological "minefield"." *Cell Tissue Res*.
- OMS (2001). *Rapport sur la santé dans le monde, 2001 – La santé mentale : Nouvelle conception, nouveaux espoirs*. Genève.
- Powell, M., E. Ebel, et al. (2001). "Considering uncertainty in comparing the burden of illness due to foodborne microbial pathogens." *Int J Food Microbiol* **69**(3): 209-15.
- Regier, D. A. (2000). "Community diagnosis counts." *Arch Gen Psychiatry* **57**(3): 223-4.
- Richard-Devantoy, S., J. P. Olie, et al. (2009). "[Risk of homicide and major mental disorders: a critical review]." *Encephale* **35**(6): 521-30.
- Riou Franca, L., R. Launois, et al. (2006). "Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure." *Int J Technol Assess Health Care* **22**(1): 101-8.
- Rosenbaum, P. and D. Rubin (1983). "The central role of the propensity score in observational studies for causal effects." *Biometrika* **70**: 41-5.
- Rosenbaum, P. R. (1991). "Sensitivity analysis for matched case-control studies." *Biometrics* **47**(1): 87-100.
- Rosenbaum, P. R. (2007). "Sensitivity analysis for m-estimates, tests, and confidence intervals in matched observational studies." *Biometrics* **63**(2): 456-64.
- Roth, T. L., F. D. Lubin, et al. (2009). "Epigenetic mechanisms in schizophrenia." *Biochim Biophys Acta* **1790**(9): 869-77.

- Rouillon, F., M. Toumi, et al. (1997). "Some aspects of the cost of schizophrenia in France." Pharmacoeconomics **11**(6): 578-94.
- Rubin, D. B. (1997). "Estimating causal effects from large data sets using propensity scores." Ann Intern Med **127**(8 Pt 2): 757-63.
- Rummel-Kluge, C., K. Komossa, et al. (2010). "Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis." Schizophr Res **123**(2-3): 225-33.
- Ruta, D., A. Garratt, et al. (1993). "The SF 36 health survey questionnaire. A valid measure of health status." BMJ **307**(6901): 448-9.
- Saltelli, A. (2002). "Sensitivity analysis for importance assessment." Risk Anal **22**(3): 579-90.
- Saltelli, A., K. Chan, et al. (2000). Sensitivity Analysis.
- Saltelli, A. and S. Tarantola (2002). "On the relative importance of input factors in mathematical models : safety assessment for nuclear waste disposal." Journal of the American Statistical Association **97**(459): 702–709.
- Sanders, J. L. (2011). "A distinct language and a historic pendulum: the evolution of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders." Arch Psychiatr Nurs **25**(6): 394-403.
- Sarlon, E., D. Heider, et al. (2012). "A prospective study of health care resource utilisation and selected costs of schizophrenia in France." BMC Health Serv Res **12**: 269-76.
- Sawa, A. and S. H. Snyder (2002). "Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease." Science **296**(5568): 692-5.
- Scherr, M., M. Hamann, et al. (2012). "Environmental risk factors and their impact on the age of onset of schizophrenia: Comparing familial to non-familial schizophrenia." Nord J Psychiatry **66**(2): 107-14.
- Schisterman, E. F., S. R. Cole, et al. (2009). "Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies." Epidemiology **20**(4): 488-95.
- Schneeweiss, S. (2006). "Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics." Pharmacoepidemiol Drug Saf **15**(5): 291-303.
- Schneeweiss, S. and J. Avorn (2009). "Antipsychotic agents and sudden cardiac death--how should we manage the risk?" N Engl J Med **360**(3): 294-6.
- Schnell, T., K. Neisius, et al. (2010). "[Prevalence of psychosis/substance abuse comorbidity. Clinical-epidemiological findings from different treatment settings in a large German city]." Nervenarzt **81**(3): 323-8.
- Sebastian, C. S., W. Glazer, et al. (2004). "Naturalistic studies of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia." Curr Med Chem **11**(3): 329-42.
- Shah, B. R., A. Laupacis, et al. (2005). "Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review." J Clin Epidemiol **58**(6): 550-9.
- Sheehan, D. V., Y. Lecrubier, et al. (1998). "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10." J Clin Psychiatry **59 Suppl 20**: 22-33;quiz 34-57.
- Shulman, M., I. Jennifer Njoku, et al. (2013). "Thrombotic complications of treatment with antipsychotic drugs." Minerva Med **104**(2): 175-84.
- Stahl, S. M., D. A. Morrissette, et al. (2013). ""Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia." CNS Spectr **18**(3): 150-62.
- Steenland, K. and S. Greenland (2004). "Monte Carlo sensitivity analysis and Bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer." Am J Epidemiol **160**(4): 384-92.

- Stilo, S. A. and R. M. Murray (2010). "The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge." *Dialogues Clin Neurosci* **12**(3): 305-15.
- Stukel, T. A., E. S. Fisher, et al. (2007). "Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods." *JAMA* **297**(3): 278-85.
- Sturmer, T., M. Joshi, et al. (2006). "A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods." *J Clin Epidemiol* **59**(5): 437-47.
- Sturmer, T., S. Schneeweiss, et al. (2005). "Analytic strategies to adjust confounding using exposure propensity scores and disease risk scores: nonsteroidal antiinflammatory drugs and short-term mortality in the elderly." *Am J Epidemiol* **161**(9): 891-8.
- Swartz, M. S., J. W. Swanson, et al. (1998). "Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication." *Am J Psychiatry* **155**(2): 226-31.
- Thomas, P. (2013). "[Pharmacological treatment of schizophrenia]." *Rev Prat* **63**(3): 349-53.
- Tsai, J. and R. A. Rosenheck (2013). "Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis." *Psychiatry Res.*
- VanderWeele, T. J. (2009). "On the relative nature of overadjustment and unnecessary adjustment." *Epidemiology* **20**(4): 496-9.
- Vanderweele, T. J. and O. A. Arah (2011). "Bias formulas for sensitivity analysis of unmeasured confounding for general outcomes, treatments, and confounders." *Epidemiology* **22**(1): 42-52.
- Vose, D. (2000). *Risk analysis*. New York.
- Waddington, J. L., H. A. Youssef, et al. (1998). "Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study." *Br J Psychiatry* **173**: 325-9.
- Weiden, P., B. Rapkin, et al. (1994). "Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia." *Schizophr Bull* **20**(2): 297-310.
- Weinmann, S., J. Read, et al. (2009). "Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review." *Schizophr Res* **113**(1): 1-11.
- Weitzen, S., K. L. Lapane, et al. (2005). "Weaknesses of goodness-of-fit tests for evaluating propensity score models: the case of the omitted confounder." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **14**(4): 227-38.
- Wilson, M. (1993). "DSM-III and the transformation of American psychiatry: a history." *Am J Psychiatry* **150**(3): 399-410.
- WMA (2008). Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. G. A. World Medical Association, Seoul.

9 Articles



ELSEVIER
MASSON

Available online at
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 60 (2012) 197–203

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue d'Épidémiologie
et de Santé Publique
Epidemiology and Public Health

Original article

Imprisonment, alcohol dependence and risk of delusional disorder: A cross-sectional study

*Emprisonnement, dépendance à l'alcool et troubles délirants :
une étude transversale en maison d'arrêt*

E. Sarlon^{a,*}, A. Duburcq^c, X. Neveu^{a,b}, E. Morvan-Duru^{a,b}, R. Tremblay^{a,d},
F. Rouillon^{a,b,e}, B. Falissard^{a,b,f}

^a *Inserm, U669, Maison de Solenn, National Institute of Health and Medical Research, 97, boulevard du Port-Royal, 75679 Paris, France*

^b *UMR-S0669, University of Paris-Sud and University of Paris Descartes, 91405 Orsay cedex, France*

^c *CEMKA-EVAL, 92340 Bourg-la-Reine, France*

^d *Research Unit on Children's Psychosocial maladjustment, University of Montreal, Montreal, Canada*

^e *CMME, hôpital Sainte-Anne, 75674 Paris, France*

^f *Département de santé publique, hôpital Paul-Brousse, AP-HP, 94804 Villejuif, France*

Received 1 October 2010; accepted 22 November 2011

Abstract

Background. – Compared to the general population, an excess of psychotic illnesses, major depression and dependence disorders among prisoners has been reported. However, the impact of prison on detainees' psychopathology has rarely been studied.

Objective. – To determine the mental disorders liable to develop or regress on entry into prison and over time.

Method. – Two samples of French prisoners detained in local prisons were interviewed using the same methodology. The first sample consisted of 267 new arrivals. The second was a random sample of 450 prisoners. Diagnoses were assessed using a thorough methodology: each prisoner was interviewed for approximately 2 hours by two clinicians. One of the clinicians used a structured clinical interview, which generates DSM IV diagnoses (MINI plus v 5.0); the second completed the procedure with an open clinical interview. The final DSM IV diagnoses were obtained as a consensus between the two approaches. Multilevel logistic regressions were used to take into account potential confounders.

Results. – Prevalence rates of mental disorders were substantially higher in prison even for the sample of newcomers (major depression disorder: 24.7%, substance dependence: 17.6% and schizophrenia: 4.1%). Alcohol dependence disorder was significantly more frequent in the sample of newcomers (OR 1.84 [1.01–3.51]). No significant difference was evidenced between samples for substance dependence disorder. Psychotic disorders were significantly less frequent at entry into prison, particularly delusional disorder (OR 0.29 [0.08–0.98]).

Conclusion. – This study shows the contrasted potential effects of prison on psychopathology: alcohol dependence disorders were significantly more frequent for the newcomers, while the frequency of delusional disorders was lower. This evidence is arguing in favour of the validity of the old concept: prison psychosis. Moreover, prisoners should receive relevant help from clinicians to cope with these disorders.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Psychiatric epidemiology; Prison; Delusional disorder; Alcohol dependence; Prison psychosis

Résumé

Position du problème. – Un excès de maladies psychotiques (dépression et troubles de la dépendance, principalement) a été rapporté chez les personnes emprisonnées par rapport à la population générale. Toutefois, l'impact de la prison sur la pathopsychologie des détenus a été rarement étudié.

Abbreviations: OCD, obsessive compulsive disorder; PTSD, post-traumatic stress disorder; TOC, trouble obsessionnel compulsif; ESPT, état de stress post-traumatique.

* Corresponding author.

E-mail address: emmanuelle.sarlon@gmail.com (E. Sarlon).

0398-7620/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.
doi:10.1016/j.respe.2011.11.001

Objectif. – Déterminer quels sont les troubles mentaux qui sont susceptibles d'augmenter ou de régresser à l'entrée en prison et selon la durée de l'incarcération.

Méthodes. – Deux échantillons de prisonniers français détenus dans des maisons d'arrêt ont été interviewés en utilisant une méthodologie identique. Le premier échantillon comportait 267 nouveaux arrivants. Le second était un échantillon aléatoire de 450 détenus. Les diagnostics ont été posés à l'aide d'une méthodologie éprouvée : chaque prisonnier a suivi un entretien avec deux cliniciens durant deux heures. Un des cliniciens a utilisé un questionnaire standardisé qui produit des diagnostics de type DSM IV (MINI plus V 5.0) ; le second clinicien a complété la procédure avec un entretien clinique ouvert. Le diagnostic final a été obtenu par un consensus entre les deux approches. Des régressions logistiques multiples ont été utilisées afin de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels.

Résultats. – La prévalence des troubles mentaux en prison est nettement plus élevée que celle de la population générale, cela même pour les nouveaux arrivants (trouble dépressif majeur : 24,7 % ; trouble de la dépendance : 17,6 % et schizophrénie : 4,1 %). Les troubles de la dépendance à l'alcool sont significativement plus fréquents dans l'échantillon de nouveaux arrivants (OR 1,84 [1,01–3,51]). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les troubles de la dépendance aux substances. Les troubles psychotiques sont significativement moins fréquents à l'entrée en prison, notamment les troubles délirants (OR 0,29 [0,08–0,98]).

Conclusion. – Cette étude montre le contraste des effets de l'emprisonnement sur la psychopathologie—les troubles de la dépendance sont significativement plus fréquents pour les nouveaux arrivants quand la fréquence des troubles délirants est moins fréquente. Les détenus pourraient recevoir une aide adaptée pour soulager ces pathologies.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Épidémiologie psychiatrique ; Prison ; Trouble délirant ; Dépendance à l'alcool ; Psychose des prisons

1. Introduction

In European countries, prevalence rates for serious mental disorders in prison are substantially higher than those reported in the general population. In 2002, a systematic review of 62 surveys (from 1987 to 1999 in 12 Western countries) showed that there is a two-fold to four-fold excess in prevalence of psychotic illnesses or major depression among prisoners compared to the general population of similar age [1].

Since this review, several studies have given representative estimates of current mental disorders in prisons. Prevalence of male psychotic illness in British prisons was estimated at 5.0% (CI 4.2–5.7) [2]. In 2004, the prevalence of mental disorders in French prisons was also estimated. An original method, consisting of a mix of structured and free interviews conducted by two clinicians, demonstrated that 6.2% (range, 4.5–7.9) of French male prisoners suffered from schizophrenia, 24% (range, 21–27) from major depressive disorder and 14.1% (range, 11.6–16.6) from substance dependence [3].

These high prevalence rates can be interpreted in several ways. On the one hand, several mental disorders could be related to imprisonment in that they lead to criminal behaviours. Even if the relations between mental disorders, violence and crime have to be taken with caution [4], several studies have described an association between mental illness and violence [5]. This relationship, however, seems to be restricted to patients who are not receiving treatment and who have a history of violence and alcohol or drug abuse [5]. On the other hand, incarceration and all its consequences could facilitate the onset of mental disorders. For instance, some studies have shown that long-term imprisonment leads to cognitive impairment [6] or to the modification of certain personality traits [7–10].

The relationship between incarceration and mental disorders, although complex, reveals a number of consistent patterns. As persons with serious mental illnesses are more likely to be arrested and are over-represented in jails and prisons, it appears that serious mental illness has been

“criminalised”. Moreover, inmates who were homeless and had co-occurring severe mental disorders and substance-related disorders were held in jail longer than other inmates who had been charged with similar crimes [11]. Although many Western studies have reported substantially elevated rates of psychiatric disorders among prison inmates compared to the general population, it remains unclear whether mental illness is a risk factor for incarceration, a consequence or the two combined. In spite of these findings and others, custodial facilities continue to lack the necessary psychiatric resources for the treatment of incarcerated individuals. Beyond studies on the initial prison shock [12,13], no study has examined the impact of prison on detainees' psychopathology using an appropriate design based on robust and validated measures.

The present study attempts to fill this gap. Its objective was to determine mental disorders that are likely to develop, or regress, on entry into prison and over time. The initial research hypothesis is that prison could induce mental disorders, especially mood and anxiety disorders. Our methodology consists in the comparison of the frequency of mental disorders in a sample of newly arrived prisoners (newcomers), with the frequency of mental disorders observed in a random sample of detainees.

2. Methods

2.1. Design

In France, three types of prison exist depending on the duration of the prison sentence: national prisons for long sentences, regional prisons for intermediate sentences and local prisons (*maisons d'arrêt*) for shorter sentences and for intake of new arrivals awaiting trial.

The French prison study investigated two aspects: a representative sample of prisoners (inmate sample) designed to estimate the prevalence of mental disorders in French prisons [3] and a sample of newly arrived prisoners (less than 14 days) (newcomer sample).

Selection strategies for these samples were different. For the inmate sample, the selection was based on a two-stage stratified random sampling strategy [3]. For the newcomer sample, four French *maisons d'arrêt* (Fleury-Mérogis, Loos, Lyon and Marseille) were selected to obtain a balance between various regions in France. As the selection was performed in the same type of prison (local prisons) and the assessment of prisoners was strictly the same, we assumed comparable samples were obtained.

In France, all newcomers are incarcerated in local prisons. The study compares the frequency of mental disorders in a sample of newly arrived prisoners (newcomers), with the frequency of mental disorders observed in a random sample of detainees in local prisons.

2.2. Diagnosis, assessment of mental status

For both samples, the same data were collected. Each prisoner was interviewed for approximately 2 hours by two clinicians (a clinical psychologist and a psychiatrist), both of whom were present during the whole interview. At least one of these clinicians had to be a qualified psychiatrist (the senior member of the team); neither of them belonged to the prison medical team.

Diagnoses were then recorded according to a semi-structured procedure validated in a previous study [14]: one of the clinicians used a structured clinical interview which generates a DSM IV diagnosis (MINI plus v 5.0 [15]); the second, the more experienced senior clinician, completed the procedure with an open clinical interview lasting at least 20 minutes, intended to be more clinically relevant. The interview continued with the completion of various socio-demographic items, including personal, family and criminal history. These data were collected by the junior clinician. The ability to speak basic French was one of inclusion criteria, although no prisoners were excluded based on this criterion.

At the end of the interview, each clinician independently summarised his (or her) list of diagnoses and scored the Clinical Global Impression severity scale (CGIs [16]). Finally, they met and had to conclude with a consensus list of diagnoses and a consensus CGIs score. It is to be noted that the junior clinician who used the MINI did not know the formal MINI-generated diagnoses at the time when he or she made his or her own clinical diagnoses. The MINI diagnosis was collected for each prisoner, but the clinicians were totally free to take it into account in their own clinical appreciation.

To be defined as having a mental disorder, patients had to have a consensus diagnosis of a mental disorder and a consensus CGIs score at least equal to 5 (i.e. the ratings "markedly ill", "severely ill" or "among the most extremely ill patients").

2.3. Data analysis

In France, all newcomers are incarcerated in local prisons. The 267 individuals in the newcomer sample were compared to

the 450 inmates of local prisons interviewed in the inmate sample.

Since each prisoner received diagnoses from two clinicians, Cohen Kappa allowed to estimate the measurement error from inter-rater disagreement for the total sample of interviews.

In bivariate analyses, the characteristics of the two samples were compared using Chi² tests for categorical variables (or Fisher exact tests) and *t*-tests for continuous variables.

In the multivariate analyses, the consensual DSM IV diagnoses with a CGIs greater or equal to 5 were compared to prisoner status (newcomers vs. inmates). To take into account possible confounders which could explain differences, a multilevel logistic regression was used. The adjustment variables were sociodemographic (age, marital status and level of education), personal history (childhood ill-treatment), family history (parent deceased during childhood, separated from one of the two parents more than 6 months during childhood) and criminal history (placement during childhood, audience with a children's judge). For dependence disorders, admission to alcohol or drug-treatment facilities before incarceration was taken into account. For the other disorders, the data were adjusted on hospitalisation for psychological reasons before incarceration. Finally, the "prison" variable was introduced into all models as a random effect.

No problems of collinearity were evidenced among the independent variables. The model fit was good and the convergence criteria were met. Statistical analyses were carried out using SAS 9.1. Statistical significance was set at $P < 0.05$. Since the results from statistical tests were not combined in a single final conclusion and decision, there was no adjustment for multiple comparisons [17].

2.4. Ethics

The protocol was formally approved by the French commission on individual freedom and data storage (Commission nationale informatique et libertés) and by the French committee on protection of persons participating in biomedical research (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale). Each interview began by obtaining the prisoner's signed informed consent.

3. Results

For the inmate sample, 1,402 male prisoners were contacted between September 2003 and July 2004. The response rate was 57%. Thus a total of 799 interviews were performed, 450 of these in local prisons. For the newcomer sample, between December 2003 and August 2005, male newcomers were progressively included and produced a total of 267 interviews. The response rate was 40%.

Table 1 shows a series of characteristics according to prisoner status. For newcomers and inmates, the median age was 26 and 33 years old, respectively (interquartile range, 21–37 and 25–43, respectively): newcomers were significantly younger than inmates. Working activity in prison, hospitalisation for psychological reasons before incarceration and out-of-home

Table 1
Description of the sample of the French prison study according to the prisoner status.

	Newcomers (n = 267)	Inmates (n = 450)	P
<i>Sociodemographics</i>			
Age			
m (SD)	29.9 (10.5)	35.3 (11.9)	< 0.001
Min–Max	18–64	19–78	
Level of education (%)			
Without a secondary education diploma	74.2	81.5	0.02
With a secondary education diploma	25.8	18.5	
Marital status (%)			
Alone (unmarried, separated or widowed)	60.8	62.1	< 0.001
Married	39.2	37.9	
<i>Life-time events</i>			
Childhood ill-treatment (%)			
Yes	28.4	32.2	0.75
Separated from one of the two parents more than 6 months during childhood (%)			
Yes	34.9	41.3	0.08
Parent deceased during childhood (%)			
Yes	29.7	35.8	0.09
Had an out-of-home placement (%)			
Yes	13.7	22.2	0.005
<i>Psychiatric health before incarceration</i>			
Hospitalised for psychological reasons before incarceration (%)			
Yes	9.4	18.4	0.001
Admitted to an alcohol- or drug-treatment facility before incarceration (%)			
Yes	8.7	13.2	0.049
<i>Prison events</i>			
Working activity in prison (%)			
Yes	6.1	39.4	< 0.001
Audience with a children's judge (%)			
Yes	25.0	30.2	0.14

Chi² (DF = 1) or Fisher exact test or *t*-test.

placement during childhood were characteristics significantly different between the two samples: newcomers less often had a working activity, were less often hospitalised and less often had experienced a placement than inmates. No significant difference was evidenced for level of education or marital status.

As explained above, each prisoner received diagnoses from two clinicians. It is therefore possible to estimate measurement error from inter-rater disagreement for the total sample of interviews. The Cohen Kappa coefficient was 0.84 for any mood disorder, 0.64 for major depressive disorders, 0.62 for dysthymic disorder, 0.68 for bipolar disorders, 0.81 for any anxiety disorder, 0.76 for panic disorder, 0.76 for agoraphobia, 0.75 for social phobia, 0.63 for obsessive compulsive disorder, 0.76 for post-traumatic stress disorder, 0.79 for generalised anxiety; 0.92 for alcohol dependence, 0.95 for drug dependence, 0.78 for any psychotic disorder, 0.71 for schizophrenia, 0.51 for brief psychotic episode and 0.55 for delusional disorder. All these values correspond to “good” or “excellent” agreement [18].

In Table 2, the prevalence rates for most mental disorders are described. For instance, approximately 25% of newcomers presented the criteria for a major depressive disorder, 18% the criteria for substance dependence and about 4% the criteria for schizophrenia (all these prevalence rates concerned patients with a consensus CGI score of at least 5). Then we compared the frequency of mental disorders between newcomers and

inmates. After adjustment for a list of potential confounders (which is considered here as the main analysis), alcohol dependence was significantly more frequent in the sample of newcomers (OR 1.84; CI, 1.01–3.51) and delusional disorder was significantly less frequent for the sample of newcomers (OR 0.29; CI, 0.08–0.98). It is notable that no significant difference (bivariate or after adjustment) was demonstrated between samples for substance dependence disorder, post-traumatic stress disorder or mood disorders.

4. Discussion

The aim of this study was to assess the effect of imprisonment on psychopathology. In French local prisons (*maisons d'arrêt*), newcomers more often presented an alcohol dependence disorder and less often a delusional disorder.

Besides these results, we noted that prevalence rates for most mental disorders were substantially higher in this sample of male prisoners than in the French general male population of similar age [19,20]. As the prisoners were at the very beginning of their period of detention, the results should be considered with caution because initial elevated rates of anxiety and mood disorders can be related to initial prison shock [12,13].

Moreover, in a recent systematic review [21], the estimates of prevalence for alcohol abuse and dependence in male prisoners ranged from 18 to 30%. In our sample, prevalence rate

Table 2
Comparison of mental disorder rates according to prisoner status in French prisons.

	Newcomers	Inmates	Bivariate analysis	Multivariate analysis	
	(<i>n</i> = 267)	(<i>n</i> = 450)	Chi-square (DF = 1) or Fisher exact test	Adjusted OR ^a	Goodness of fit ^b
	% CI 95%	% CI 95%	<i>P</i>	OR CI 95%	Deviance value/DF
<i>Mood disorder</i>	25.8 20.4–37.8	30.2 25.9–34.5	0.21	1.14 0.65–2.04	1.11
Major depressive disorder	24.7 19.4–30.0	27.1 22.9–31.3	0.24	1.12 0.61–2.05	1.09
Dysthymic disorder	3.0 0.9–5.1	4.9 2.9–6.9	0.22	1.21 0.23–6.43	0.47
Bipolar I or II disorder (life-time)	1.5 0.0–3.0	3.1 1.5–4.7	0.18	1.40 0.50–3.99	0.31
<i>Anxiety disorder</i>	27.7 22.2–33.2	31.8 27.4–36.2	0.25	1.25 0.51–3.03	1.12
Panic disorder WaWA	9.4 5.8–13.0	5.3 3.2–7.4	0.03	0.45 0.15–1.34	0.59
Agoraphobia WHO PD	15.4 11.0–19.8	10.9 8.0–13.8	0.08	0.53 0.18–1.57	0.72
Social phobia	9.7 6.1–13.3	11.8 8.8–14.8	0.39	1.19 0.37–3.85	0.66
Obsessive compulsive disorder	3.0 0.9–5.1	5.6 3.4–7.8	0.11	1.67 0.60–4.63	0.51
Post-traumatic stress disorder	10.1 6.4–13.8	15.1 11.7–18.5	0.05	1.71 0.86–3.41	0.78
Generalised anxiety disorder	18.7 13.9–23.5	18.4 14.7–22.1	0.92	0.91 0.34–2.42	0.92
<i>Dependence disorders</i>	24.7 19.4–30.0	22.4 18.5–26.3	0.48	0.72 0.37–1.40	0.93
Alcohol dependence	16.1 11.6–20.6	13.8 10.5–17.1	0.39	1.84 1.01–3.51	0.73
Substance dependence	17.6 12.9–22.3	16.9 13.4–20.4	0.81	0.93 0.45–1.93	0.75
<i>Psychotic disorders</i>	12.7 8.7–16.7	18.7 15.0–22.4	0.03	1.66 0.74–3.70	0.72
Schizophrenia	4.1 1.7–6.5	6.9 4.5–9.3	0.13	1.50 0.57–3.97	0.56
Brief psychotic episode	0.0 –	0.2 0.0–0.6	0.44	–	–
Schizoaffective disorder	3.0 0.9–5.1	2.9 1.3–4.5	0.93	0.36 0.06–1.97	0.38
Delusional disorder	1.5 0.0–3.0	6.0 3.8–8.2	0.004	0.29 0.08–0.98	0.53

Patients have a consensus CGI score at least equal to 5 (i.e. the ratings “markedly ill”, “severely ill” or “among the most extremely ill patients”). WaWA: with and without agoraphobia; WHO PD: without panic disorder.

^a Multilevel logistic regression analysis with adjustment on sociodemographic factors, personal, family and criminal histories and taking into account prison as a random effect. The reference group is the newcomer group.

^b For assessing the goodness of fit, the value of the deviance divided by its degrees of freedom was used. A deviance that is approximately equal to its degrees of freedom is a possible indication of a good model fit. The model fit for each observation was also assessed by examination of residuals.

for alcohol dependence only ranged from 13.8 to 16%. As Fazel et al. noted, estimating the burden of substance use problems in cross-sectional studies may be underestimated, as compared to reception studies.

The interpretation of the decrease in the frequency of alcohol dependence disorder according to the prisoner status appears fairly straightforward. Since prisoners are not supposed to consume alcohol or illegal substances, they are in a natural situation of substance withdrawal. It could likewise be expected that the frequency of other dependence disorders should

decrease. It is nevertheless surprising that there is no modification in the prevalence of other substance disorders between newcomers and other inmates in these local prisons. One hypothesis could be that there is a difference in the level of prohibition of alcohol and that applied for other substances, especially cannabis. Moreover, the high frequency of alcohol dependence disorders for newcomers might explain a potential buffer effect for initial prison shock.

The most unexpected result is the higher rate of delusional disorders in the inmates of these local prisons than in

newcomers. The difference is substantial (6% versus 1.5%) and persists with or without adjustment for covariates. The essential feature of delusional disorder is the presence of one or more non-bizarre delusions (i.e. plausible, understandable) that persist for at least 1 month [22]. Indeed, persecutory ideas, for example, can develop in prison. However, in the present situation, it is delusions and not mere ideas that were noted. In addition, these observations were made by a pair of clinicians using a structured and a free interview in a sequential manner to screen for subjects rated “markedly ill”, “severely ill” or “among the most extremely ill patients”, that is to say with a CGI score above 5. To our knowledge, this is the first time that a study using a very thorough methodology has shown a relation between imprisonment (i.e. inmate vs. newcomer) and the development of a particular form of psychotic disorder.

What then could be the mechanism of a pathological phenomenon of this type? Alcohol withdrawal could provide a first explanation. Indeed, from the very beginning of clinical psychiatry, an association between delusion, alcohol abuse and dependence has been noted. For example, in the early nineteenth century, Magnan described a *délire subaigu* where interrupting alcohol consumption was followed by delusions with ideas of persecution [23]. A second explanation of the increase of delusional disorders in the inmate sample could be related to the old concept of “prison psychosis”, well known to psychiatrists working in prisons. Since the end of the nineteenth century, it has been noted that a crime and its immediate consequences can cause mental disturbances: “[...] fixed ideas and insane notions begin to develop as a rule in the first years of imprisonment and betray an inner connection with the crime committed. Prisoners have a tendency to entirely deny their crime, or to extenuate it, or to delude themselves with the idea of an immediate return to freedom or the injustice of their imprisonment.” [24]. This type of disturbance was considered a characteristic disease specific to the incarcerated, and was sometimes known as “criminal’s paranoia” [24]. It is notable, however, that from the very beginning the validity of the concept of “prison psychosis” has been criticised [25], some arguing that these symptoms could be related to substance use or to severe dissociative/hysterical manifestations [25].

One limitation of this study arises from its response rate. In the two samples, 57% of inmates selected subsequently participated in the interview and 40% of the newly incarcerated prisoners. Most of the prisoners who refused to participate did so because they did not agree (80%) or were not available (11%). However, this high refusal rate may have a limited impact here. Indeed, non-responders are likely to have the same characteristics in the two samples being compared.

Another limitation arises from the cross-sectional nature of the samples. Results deriving from a cohort study would have been more persuasive. In prison, longitudinal studies are quite difficult to conduct in practice because of the high drop-out rate, in a field that is inadequately studied. In fact, at the beginning the newcomer sample was designed as a cohort study. But since only 72% of the sample was available for an interview at 1 month and as few as 16% at 9 months, only

baseline data were analysed here. This high drop-out rate is also found in other studies with the same design [26].

Third, the initial research hypothesis is that prison could induce mental disorders, especially mood and anxiety diseases. The results of this study do not allow us to conclude on this hypothesis.

The strengths of this study include the diagnostic procedure, costly but with a high degree of clinical relevance, which is particularly important in the diagnosis of psychotic disorders (an area where traditional diagnostic tools lack reliability [27]). Moreover, the results, notably for sociodemographic data, are also supported by other studies in the same field [28,29].

Few studies have investigated the relationship between the length of stay in prison and psychopathology. None of them is comparable to the present study. For example, one study showed that prisoners who were homeless and had co-occurring severe mental disorders and substance-related disorders were held in prison longer than other prisoners who had been convicted of similar crimes [11]. Likewise, studies on suicides in prison and their characteristics have shown that several time factors are related to high suicide risk for prisoners. In particular, for long-term prisoners, suicide risk correlates with the length of the sentence [30].

In conclusion, this study shows the contrasted potential effects of prison on psychopathology. Alcohol dependence disorders were significantly more frequent for the newcomers. On one hand this was expected; on the other hand it implies that these prisoners should receive help from clinicians to cope with this forced withdrawal. Most particularly, mental health care management in prison has frequently been an underdeveloped aspect of healthcare provision in Europe. Second, the frequency of delusional disorders was significantly lower for the newcomers. This is evidence arguing in favour of the validity of an old concept: prison psychosis. More research is required on this point. It could lead to modifications in the very organisation of prison life, in addition to the promotion of specific psychiatric care.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Authors’ contributions:

E.S. performed the main statistical analyses and drafted the manuscript.

A.D. participated in the design of the study, coordination of the study and data collection.

X.N. and E.M.D. carried out the data management and descriptive statistical analysis.

R.T. participated in the design of the study and revising the manuscript critically for important intellectual content.

F.R. participated in the design of the study and revising the manuscript critically for important intellectual content.

B.F. conceived the study, participated in the design of the study, managed the main statistical analyses and revising the manuscript critically for important intellectual content.

Acknowledgments

This study has been funded by the French ministries of Health and Justice.

References

- [1] Fazel S, Danesh J. Serious mental disorder in 23,000 prisoners: a systematic review of 62 surveys. *Lancet* 2002;359:545–50.
- [2] Brugha T, Singleton N, Meltzer H, Bebbington P, Farrell M, Jenkins R, et al. Psychosis in the community and in prisons: a report from the British National Survey of psychiatric morbidity. *Am J Psychiatry* 2005;162:774–80.
- [3] Falissard B, Loze JY, Gasquet I, Dubuc A, de Beaurepaire C, Fagnani F, et al. Prevalence of mental disorders in French prisons for men. *BMC Psychiatry* 2006;6:33.
- [4] Arboleda-Florez J, Holley H, Crisanti A. Understanding causal paths between mental illness and violence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33(Suppl. 1):S38–46.
- [5] Swartz MS, Swanson JW, Hiday VA, Borum R, Wagner HR, Burns BJ. Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication. *Am J Psychiatry* 1998;155:226–31.
- [6] Lapomik R, Lehofer M, Moser M, Pump G, Egner S, Posch C, et al. Long-term imprisonment leads to cognitive impairment. *Forensic Sci Int* 1996;82:121–7.
- [7] Zamble E, Porporino FJ. *Coping, behaviour and adaptation in prison inmates*. New York: Springer-Verlag; 1988.
- [8] Banister PA, Smith FV, Heskin KJ, Bolton N. Psychological correlates of long-term imprisonment: I Cognitive Variables. *Br J Criminol* 1973;13:312–23.
- [9] Heskin KJ, Smith FV, Banister PA, Bolton N. Psychological correlates of long-term imprisonment: II Personality Variables. *Br J Criminol* 1973;13:323–30.
- [10] John Howard Society of Alberta. *Effect of long-term incarceration*. 1999.
- [11] McNiel DE, Binder RL, Robinson JC. Incarceration associated with homelessness, mental disorder, and co-occurring substance abuse. *Psychiatr Serv* 2005;56:840–6.
- [12] Lhuillier D, Lemiszewska A. *Le choc carcéral*. Bayard; 2001.
- [13] Manzanera C, Senon J. Psychiatrie de liaison en milieu pénitentiaire : organisation, moyens, psychopathologies et réponses thérapeutiques. *Ann Med Psychol (Paris)* 2004;Issue 8:686–99.
- [14] Loze JY, Falissard B, Limosin F, Recasens C, Horreard AS, Rouillon F. Validation of a new diagnostic procedure for DSM-IV axis I disorders. *Int J Methods Psychiatr Res* 2002;11:134–41.
- [15] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MIND): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 20):22–33 [quiz 34–57].
- [16] Guy W. Clinical global impression. In: ECDEU Assessment manual for psychopharmacology revised (DHEW Publ No. ADM 76-338). Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976. p. 218–22.
- [17] Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *J Clin Epidemiol* 2001;54:343–9.
- [18] Cicchetti DV, Sparrow SA. Developing criteria for establishing interrater reliability of specific items: applications to assessment of adaptive behavior. *Am J Ment Defic* 1981;86:127–37.
- [19] Gasquet I, Negre-Pages L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al. Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study. *Encephale* 2005;31:195–206.
- [20] Cohidon C, Imberson E, Goldberg M. Prevalence of common mental disorders and their work consequences in France, according to occupational category. *Am J Ind Med* 2009;52(2):141–52, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016268>.
- [21] Fazel S, Bains P, Doll H. Substance abuse and dependence in prisoners: a systematic review. *Addiction* 2006;101:181–91.
- [22] American Psychiatric Association. *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc; 1994.
- [23] Lacan J, Heuyer G. Alcoolisme subaigu à pouls normal ou ralenti. Coexistence du syndrome d'automatisme mental. *Ann Med Psychol (Paris)* 1933;II:531–46.
- [24] Nitsche P, Wilmanns K. The history of the prison psychoses. *J Nerv Ment Dis* 1912;13.
- [25] Al Chaabani S, Bataille M. Prison psychosis and dissociative disorders. *Rev Med Liege* 2002;57:793–8.
- [26] Andersen HS, Sestoft D, Lillebaek T, Gabrielsen G, Hemmingsen R, Kramp P. A longitudinal study of prisoners on remand: psychiatric prevalence, incidence and psychopathology in solitary vs. non-solitary confinement. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:19–25.
- [27] Regier DA. Community diagnosis counts. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:223–4.
- [28] Urbaniok F, Endrass J, Rossegger A, Noll T, Gallo WT, Angst J. The prediction of criminal recidivism: the implication of sampling in prognostic models. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:129–34.
- [29] Baumann M, Meyers R, Le Bihan E, Houssemand C. Mental health (GHQ12; CES-D) and attitudes towards the value of work among inmates of a semi-open prison and the long-term unemployed in Luxembourg. *BMC Public Health* 2008;8:214.
- [30] Frottier P, Fruhwald S, Ritter K, Eher R, Schwarzer J, Bauer P. Jailhouse Blues revisited. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:68–73.

Evaluation of different approaches for confounding in nonrandomised observational data: a case-study of antipsychotics treatment. Sarlon E, Millier A, Aballéa S, Toumi M. Community Mental Health Journal (under revision)

Title: Evaluation of different approaches for confounding in nonrandomised observational data: a case-study of antipsychotics treatment

Authors' name:

Sarlon E M.D., M.P.H.^{1,2,3}, Millier A M.Sc.⁴, Aballéa S M.Sc.⁴, Toumi M M.D. Ph.D.^{4,5}

(1) National Institute of Health and Medical Research, INSERM, U669, Paris, France

(2) University of Paris-Sud and University of Paris Descartes, UMR-S0669, Paris, France

(3) Department of Public Health, GHPSO, Oise, France

(4) Creativ-ceutical, Paris, France

(5) University Claude Bernard Lyon I, Decision Sciences & Health Policy, Lyon, France

Corresponding author:

Sarlon E; Telephone number: (+33) 6 64 92 68 20; fax number: (+33) 3 44 21 72 94; e-mail address: emmanuelle.sarlon@gmail.com; full postal address: DIM, Groupe Hospitalier Public du Sud de l'Oise, Boulevard Laennec, 60109 Creil cedex, France

Key words: confounding, propensity score, schizophrenia, antipsychotic

Abstract (195 words)

Although randomised controlled trials are regarded as the gold standard for treatments efficacy, evidence from observational studies remains relevant. To address the problem of possible confounding in these studies, investigators must employ analysis methods that adjust for confounders and lead to an unbiased estimation of the treatment effect.

In this paper, the authors describe two relevant statistical methods. The first method represents the classical approach consisting of a multiple regression model including the effects of treatment and covariates. This approach considers the relation between prognostic factors and the outcome variable as a relevant criterion for adjustment.

The second method is based on the propensity score, and focuses on the relation between prognostic factors and treatment assignment.

These approaches were applied to a cohort of 183 French schizophrenic patients who were followed for a 2-year period (from 1998 to 2000). The probability of relapse according to antipsychotic treatment exposure was modelled using Cox regression models with the two statistical methods. Goodness-of-fit criteria were used to compare the modelling approaches.

This study demonstrates that the propensity score, a predicted probability, has an important balancing property that underscores its value in strengthening the results of nonrandomised observational studies.

Introduction

Randomised controlled trials are considered the gold standard for the comparison of clinical treatments or interventions. Consequently, treatment recommendations depend primarily on the results of randomised controlled trials. Nevertheless, evidence from nonrandomised observational studies remains relevant. Moreover, the limitations of randomised control trials such as costs, duration, rare events, selected populations and real life course, have recently been highlighted by the withdrawal of widely prescribed drugs. In addition, randomisation can be unacceptable for patients (e.g., when treatments differ qualitatively, as in surgical therapy vs. medical therapy). Thus, for specific research topics, nonrandomised observational studies may be the sole source of available evidence.

Although nonrandomised observational studies have become more common, it is necessary to address the problem of possible confounding. In the analysis of results from such studies, a simple overall comparison of the treatment arms may lead to a biased estimate of the treatment effect due to confounding factors, notably, the indication bias. This bias remains the major problem associated with nonrandomised observational studies.

In controlled trials, treatment is randomised whereas in nonrandomised observational studies, the physicians and/or to the patients select the intervention or treatment. Statistically, randomisation allows the comparison of groups for all prognostic factors, measured or unmeasured, that could exist at baseline. In nonrandomised observational studies, this is not the case; rather intervention choice is closely linked to a specific event that decides which population should receive a specific intervention. Furthermore the two groups (control and experimental) present initial differences, measured or unmeasured, that could serve as confounders for the intervention evaluation. Thus, the issue of selecting the “good” adjustment from registered information becomes basic, and we must address this unavoidable indication bias.

To analyse the results, investigators must employ methods that adjust for confounders and lead to an unbiased estimation of the treatment effect, for which the development of methodology and modelling represent the most promising approaches. Various statistical methods have been proposed for analysing data from nonrandomised observational studies such that estimated treatment effects may be interpreted as causal effects.

In the current study, we consider two modelling approaches. The classical approach of fitting a multiple regression model including the effects of treatment and measured covariates considers the relation between prognostic factors and outcome as a relevant criterion for adjustment. The second approach is based on the propensity score, and focuses on the relation between prognostic factors and treatment assignment [1]. This propensity score calculates the predicted probability that a person would be a user of a given medication.

These approaches were applied to a cohort of 183 French schizophrenic patients who were followed for a 2-year period (from 1998 to 2000).

Antipsychotic medication is described as the cornerstone of schizophrenia treatment, as it offers considerable benefits in controlling symptoms and preventing relapse, and antipsychotic monotherapy is

recognised as the treatment of choice for schizophrenic patients [2-5]. Several expert consensus guidelines suggest simultaneous treatment with multiple antipsychotics (also called antipsychotic polypharmacy) only as a last resort after exhausting monotherapy alternatives [5]. However treatment resistance represents a significant clinical problem as one-fifth to one-third of schizophrenic patients are considered to have illnesses that are resistant to treatment. In this context, antipsychotic combination treatment has been frequently used in clinical practice. Moreover, an increasing trend of antipsychotic polypharmacy has been described in Western countries, and the prevalence rate of such treatment is estimated to be between 27% and 60%. However, it remains unclear whether there is an evidence base to support antipsychotic polypharmacy.

Several observational studies have found that antipsychotic polypharmacy was associated with higher rates of extrapyramidal side effects, as well as decreased adherence to treatment, and increases in metabolic syndrome, relapse and mortality [6]. In contrast, a recent meta-analysis conducted by Correll et al. [7] suggested that antipsychotic polypharmacy was superior to monotherapy regarding general measures of efficacy in certain clinical situations. However, other studies have not found a statistical link between polypharmacy and mortality risk [8, 9]. In nonrandomised observational studies, the interpretation of outcomes such as relapse could be biased by the antipsychotic treatment indication. In case such as these, Schneeweiss et al. demonstrated that elaborated statistical models such as the propensity score method should be applied [10]. Propensity analysis attempts to compare outcomes between two groups that have a similar distribution of measured covariates and, in this way, approximates the conditions of random site-of-treatment assignment.

Aim

The objective of this study was to compare two methods for addressing confounding in the occurrence of relapse according to antipsychotic treatment exposure at baseline (monotherapy vs. polypharmacy), in a 2-year observational cohort of French schizophrenic patients. The results of the propensity score analyses were compared to those of the standard analyses.

Methods

Cohort database

The data were obtained from the European Schizophrenia Cohort (EuroSC), which was conducted in the UK, France, and Germany, and was previously published [11]. In brief, this cohort consists of individuals suffering from schizophrenia who were followed for a naturalistic 2-year follow-up period. The cohort was initiated to identify and describe the types of treatment and methods of care for individuals with schizophrenia and to correlate these factors with clinical outcomes, states of health, and quality of life.

The present study only included French samples to control for country variation in the management of schizophrenia. A total of 183 patients who were in contact with secondary French care services were included. These individuals were interviewed at 6-month intervals for a total of 2 years (5 visits). The study took place in 3 centres located in France including northern France (Lille), central France (Lyon and Clermont-Ferrand), and southern France (Marseille and Toulon). Each of these areas covers an urban centre of approximately one million inhabitants residing in a city or medium-size towns. In each area, patients treated in the “psychiatric sector” [12] were identified according to the following criteria: diagnosis of schizophrenia according to the DSM-IV criteria [13], aged 18 to 64 years, and French as the native language. Random sampling of the active list of these patients was used to generate a representative sample.

The selection of the covariates for the models was based on the literature, clinical experience and bivariate analyses. Classical well-known confounders in the schizophrenia population are presented in table I, and these were considered as possible confounders using the listed categories [14-18]. These data included factors such as past psychiatric and service history, sociodemographic information, and clinical information. The clinical information covered patient diagnosis, current psychiatric and social state, need for care and treatment, quality of life, consumption of medication, side-effects, compliance with treatment, pathway through the care system and resources utilisation. The following clinical and epidemiological scales were included such as the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) which measures positive and negative symptoms of schizophrenia [19, 20], the Global Assessment of Functioning scale (GAF) which measures global assessment function, the Global Assessment of Relational Functioning scale (GARF) which measures global assessment of relational functioning [21], the Social and Occupational Functioning Assessment scale (SOFAS) which measures social and occupational functioning assessment [22], the Barnes Akathisia Scale [23], the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) which measures abnormal involuntary movement, and the Simpson-Angus score (SAS). Depression status was assessed using the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) [24-28] and attitudes towards treatment were assessed using the Rating Of Medication Influences scale (ROMI) [29]. The SF36, a generic health survey, was used to assess functional health from the patient's point of view [30].

This project was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and French Good Clinical Practices [31, 32]. The study protocol was approved by the Institution Review Board or the Ethics Committee responsible for the participating hospital or institution. After the study details were fully explained, written informed consent was obtained from each participant.

Outcome and exposure definitions

The event of interest, i.e. the relapse, was defined using a typical, clinically reproducible and validated definition [33, 34]. The relapse (or not) was defined for each patient at each visit. We considered the occurrence of one of the following 3 major events during the previous 6 months (interval between each visits) as relapse: (1) hospitalisation due to worsening of psychotic symptoms; (2) unequivocal worsening of psychotic symptoms of such magnitude that hospitalisation appeared imminent or (3) re-emergence of florid psychotic symptoms such as delusions, hallucinations, bizarre behaviour or thought disorder lasting 7 days or more.

The exposure variable was the antipsychotic treatment (monotherapy vs. polypharmacy) at baseline. We compared the occurrence of relapse between the following 2 groups of patients: those who were receiving 1 antipsychotic at baseline (called monotherapy; reference group) and those who were receiving more than 1 antipsychotic at baseline (called polypharmacy).

Analysis strategies adjusting for confounders

Multiple Cox regression analysis adjusting for covariates

An adjusted analysis was performed within a conventional Cox regression model including the covariates in addition to monotherapy vs. polypharmacy treatment (model 1). The hazard ratio for the comparison of the monotherapy vs. polypharmacy treatment groups and the 95% confidence interval were calculated, and two-sided Wald test of the hypothesis of no treatment effect was performed.

Propensity-score-based analysis

A propensity-score-based analysis was performed for which the propensity score was defined as the predicted probability that a person would be a user of antipsychotic medication, conditional to variables observed at baseline [1].

The propensity score (PS) can be estimated using a variety of multivariable scoring functions, but is typically generated using a multivariate logistic regression model [35-37]. This score sums an entire set of baseline parameters and it can be used as a cofactor in a multivariate model that aims to evaluate the impact of treatment exposure on the outcome with a reduced risk of confounding.

Using a multivariate logistic regression model, the PS was calculated based on demographic information (sex, age, living conditions), clinical characteristics (age at onset of illness; 3 PANSS sub scores of positive, negative and general psychopathology; GARF, GAF and SOFA scores; CDSS; number of previous hospitalisations), medication information and attitude towards treatment (number of treatments for side effects; number of sedatives; number of antidepressants; AIMS, BAS and SAS scores; ROMI sub scores of compliance and non-compliance) and a generic health survey (SF36 subscales).

Then, using the same sample size for each of the models, Cox regression models (models 2) were built according to 5 typical methods to compute the propensity score [38]. The first method was based on a stepwise multivariate logistic model, which generated the first PS. Then this PS was used as a continuous control variable in the Cox regression model (model 2a). The second method was based on a non-stepwise multivariate logistic model, which generated the second PS. Then this PS was used for as a

continuous variable in the Cox regression model (model 2b). The third method was based on a non-stepwise multivariate logistic model, which generated the third PS. Then, this PS was split into quintiles and used as categorical control variable in the Cox regression model (model 2c). The fourth method was based on a non-stepwise multivariate logistic model, which generated the fourth PS. Then, this PS was split into quintiles and used to stratify the sample in the Cox regression model (model 2d). The fifth method was based on a non-stepwise multivariate logistic model, which generated the fifth PS. Then, this PS was used to perform a matching analysis in a Cox regression model (model 2e). No other covariates were included in these Cox regression models.

The quality of the PS was assessed using the graphical method (PS distributions by exposure groups). To validate the PS adjustment, we checked for adequate overlap in PS for monotherapy and polypharmacy within each quintile and for the absence of significant residual imbalances in patient characteristics after adjusting for the quintile of the PS. Moreover, for continuous covariates, the probability to receive more than one antipsychotic was modelled according to each covariate with an adjustment on the PS (crude logistic regression).

In addition, we utilised a measure of concordance, the c-statistic, to assess the ability of modelling to discriminate patients. Discrimination refers to the ability to distinguish high-risk subjects from low-risk subjects. For binary outcomes, c was identical to the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve [39]. The c value varies from 0.5 to 1.0 for sensible models where higher values indicate greater ability to discriminate patients. The likelihood criterion, Akaike Information Criterion (AIC) and Schwartz's Bayesian Criterion (SBC) were used to compare the models. Lower criterion value indicated better modelling.

Statistical analyses were carried out using SAS 9.1. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Because results from the statistical tests were not combined in one final conclusion and decision, no adjustment for multiple comparisons was performed [40].

Results

At baseline, the prevalence rate of polypharmacy was about approximately 37.7% in the study population; in total, 114 schizophrenic patients were under monotherapy, and 69 were under polypharmacy. During the 2 years of follow-up, 27.3% of the patients have at least one relapse. As shown in Table I, no significant difference was found regarding relapse status; 34.6% of patients without relapse received more than one antipsychotic, and 46% of patients with at least one relapse during the follow-up period received more than one antipsychotic.

We compared the occurrence of relapse between patients under monotherapy at baseline and patients under polypharmacy at baseline using different approaches, and the results are shown in Table II.

Multiple Cox regression analysis adjusting for covariates

Model 1, which consisted of a conventional Cox regression model including the covariates in addition to monotherapy vs. polypharmacy treatment, demonstrated a significant increase in relapse among patients receiving polypharmacy (Hazard Ratio = 2.31; [1.01; 5.29]).

PS-based analyses

Cox regression models (models 2) were built according to 5 typical methods to compute the PS. None of the 5 models based on propensity scoring methods find a significant difference between the two groups (monotherapy vs. polypharmacy).

As presented in Table II, goodness-of-fit criteria were used to compare the models. The model that optimised all criteria (-2logL, AIC, SBC and c-statistic) was the model that employed the stratification on the PS (model 2d).

Table I: Baseline characteristics of schizophrenic patients according to relapse statuses

	Never relapsed n=133	Ever relapsed n=50	p
Socio-demographic characteristics			
Sex <i>Male</i>	72%	68%	0.60
Age (yrs)	39.9 (10.6)	36.3 (9.7)	0.04
Living conditions <i>Alone</i>	40%	24%	0.04
Clinical characteristics			
Age at onset of illness	25.4 (8.4)	21.5 (5.6)	<0.01
Total Positive and Negative Symptoms Scale score (PANSS)	67.4 (20.2)	66.4 (18.7)	0.76
Positive PANSS score	13.6 (5.5)	14.6 (5.4)	0.26
Negative PANSS score	19.0 (7.8)	17.7 (6.5)	0.31
General Psychopathology PANSS score	34.8 (10.5)	34.0 (10.9)	0.66
Global Assessment Function score (GAF)	53.3 (15.2)	51.9 (14.2)	0.58
Global Assessment of Relational Function score (GARF)	55.5 (17.5)	54.2 (15.9)	0.64
Social and Occupational Functioning Assessment score (SOFAS)	52.9 (14.4)	52.0 (14.4)	0.72
Calgary Depression score (CDSS)	2.8 (3.3)	3.9 (4.5)	0.11
Side effects medication & attitude toward treatment			
Drugs for side effects	47%	38%	0.26
Sedative drugs	48%	62%	0.09
Antidepressants	19%	26%	0.28
Abnormal Involuntary Movement score (AIMS)	2.9 (4.4)	2.7 (4.3)	0.82
Barnes Akathisia score (BAS)	1.0 (2.0)	1.1 (2.0)	0.74
Simpson-Angus score (SAS)	3.3 (3.8)	3.2 (3.1)	0.81
Rating of Medication Influences Scale (ROMI)			
Compliance score	12.4 (2.8)	12.9 (2.6)	0.20
Non compliance score	14.0 (3.7)	14.5 (3.8)	0.40
Number of previous hospitalisations	5.7 (5.5)	7.7 (7.2)	0.10
Quality of life assessments (SF 36)			
Physical Functioning	78.8 (22.3)	83.3 (18.8)	0.23
Role-Physical Limitations	72.7 (34.6)	66.5 (39.1)	0.32
Bodily Pain	73.4 (26.4)	69.4 (27.6)	0.39
General Health	59.1 (20.8)	55.8 (22.5)	0.38
Vitality	49.3 (29.4)	51.5 (16.6)	0.50
Mental Health	62.1 (19.4)	61.9 (19.5)	0.96
Role-Emotional Limitations	71.5 (38.0)	63.2 (39.1)	0.22
Social Functioning	68.2 (29.0)	68.6 (27.7)	0.93
Polypharmacy	34.6%	46.0%	0.15

Table II: **Model fit statistics from Cox regression models that examine the relationship between polypharmacy on relapse**

	Model 1	Model 2a	Model 2b	Model 2c	Model 2d	Model 2e
Hazard Ratio	2.31	1.88	1.92	1.86	1.68	3.00
Confidence interval 95%	[1.01;5.29]	[0.96;3.70]	[0.91;4.08]	[0.85;4.05]	[0.81;2.50]	[0.97;9.03]
c-stat	-	0.761	0.839	0.839	0.839	-
Likelihood (-2 log L)	360.89	395.41	396.75	397.45	262.00	17.99
Akaike's information criterion (AIC)	418.89	399.41	400.75	401.45	264.00	19.99
Schwarz's Bayesian criterion (SBC)	469.28	402.89	404.22	404.93	265.73	21.04

Reference group = monotherapy

Model 1 (Conventional Cox regression model)

Model 2a (Cox regression model with PS control as a continuous covariate, generated by a stepwise multivariate logistic model)

Model 2b (Cox regression model with PS control as a continuous covariate, generated by a non stepwise multivariate logistic model)

Model 2c (Cox regression model with PS control as a categorical covariate (quintiles), generated by a non stepwise multivariate logistic model)

Model 2d (Cox regression model with stratification on PS (quintiles), generated by a non stepwise multivariate logistic model)

Model 2e (Cox regression model with matching on propensity score ; 47% matching)

For the models 2c and 2d, the propensity score is based on computing of PS used in model 2a.

Discussion

The intention of the current study was to present and compare several methods for addressing confounding in a nonrandomised observational study. We conducted separate analyses to evaluate the occurrence of relapse according to antipsychotic treatment exposure at baseline (monotherapy vs. polypharmacy), in a 2-year observational cohort of French schizophrenic patients. The conventional Cox regression model reported significant increase of relapse in patients receiving polypharmacy although none of the 5 Cox regression models based on propensity scoring methods found a significant difference between the two groups. The model that optimised all goodness-of-fit criteria was the model that employed stratification on the PS. Methodologically, we conclude that the PS models as a group performed better than the reference model, and that the best-fitting model (2d) was superior. Clinically, we conclude that antipsychotic polypharmacy in schizophrenic patients was not statistically associated with an increase in relapse based on a PS adjustment.

Randomised evidence regarding schizophrenia are limited [7] because of the difficulties in conducting randomised controlled trials and although observational studies have provided useful information, the use of observational data to compare outcomes associated with antipsychotic polypharmacy may result in biased estimates [41]. Because the type of treatment (monotherapy or polypharmacy) is not randomly assigned, patients with specific characteristics such as disease severity could have been more likely to be treated with polypharmacy. Because these characteristics might be related to study outcomes, a direct comparison between patients with monotherapy and polypharmacy could be biased. Moreover the majority of studies evaluating antipsychotics have been of relatively short duration, and there is there for a lack of evidence regarding their efficacy in the prevention of relapse in the long term [7]. Thus, these factors may explain the heterogeneous results from literature reports concerning the association with poorer outcomes and the controversial link with increased mortality [42-50].

The results of observational studies reflect the patterns of practice, and are more meaningful than clinical trials in evaluating effectiveness, especially for long-term outcomes such as relapse. However, as explained above, the evaluation of the influence of antipsychotics on long-term health outcomes raises methodological questions concerning confounding. The comparison of users and non-users of a given drug is always problematic in nonrandomised observational studies, as the treatment choice is likely to be affected by poorly measured differences in disease severity or prognosis, and these differences may introduce confounding. In the evaluation of the effectiveness of antipsychotics, adapted statistical models, such as adjustments in the PS [1], are useful to control for well-known risk factors.

The PS method is a well-established method used in non-randomised observational studies. However both its advantages and limits must be considered when using this useful methodological tool. The PS is

very convenient for matching or stratification when comparing various outcomes, such as survival, morbidity, secondary effects or quality of life, among groups of patients [35-38, 51, 52].

According to these methodological considerations, we performed several PS analyses to adjust for imbalances in baseline characteristics between patients with monotherapy and polypharmacy.

In practice, Austin et al. [53] found that it was necessary to generate a score from all observed covariates, not only the real confounders, to conduct a good PS analysis. This was particularly relevant for the present case because many potential confounding factors were taken in account (more than 20 covariates).

Clear methodological advantages have been associated with Cox regression modelling, in which the proportional hazard assumption is an important condition for the covariates included in the model [54]. Moreover, Cox regression models that included a PS as a covariates provide appropriate estimates even if confounding factors are strongly linked to treatment [55].

In the present study, we performed separate analyses to evaluate the occurrence of relapse according to antipsychotic treatment exposure at baseline (monotherapy vs. polypharmacy), and our analyses were based on Cox regression models to estimate hazard ratios of relapse associated with polypharmacy after adjusting for the PS.

The PS method is preferred over conventional multivariate logistic regression when events are few and various confounding factors coexists (less than 8 events by covariate) [56]. This is the case of the current study population in which 50 relapses (first event) occurred during 2-year follow-up period and 30 covariates were used. Additionally, the PS can be used as a standard regression in nonrandomised observational studies with a large population, because in such cases, multivariate models can include sufficient covariates to produce a stable conclusion. However the PS validity decreases with low sample size [57].

For each methodological tool, adjustment performance must be evaluated. The quality of the propensity analyses was assessed according to various methods (graphical method, crude analyses and c-statistic) and, the modelling performance could also be assessed with the goodness-of-fit criteria and the c-statistic. The model that optimised all criteria was the model that employed stratification on the PS, indicating a strong ability to discriminate between monotherapy and polypharmacy, which is consistent with previous literature results. Moreover, to validate the PS stratification adjustment, we checked for adequate overlap in PS for monotherapy and polypharmacy within each stratum and for the absence of significant residual imbalances in patient characteristics after adjustment for strata of the propensity score.

Even if this method is appropriately conducted, its main limitation is that it cannot reach the level of evidence of randomised trials. Statistically, randomisation permits the comparison of groups for all prognostic factors, measured or unmeasured, that could exist at baseline whereas the PS method only takes into account the confounders that are measured at baseline. Even in clinical trials in which randomisation ensures a balanced distribution, estimation biases have been demonstrated while omitting covariates linked to the treatment effect [58, 59]. Thus the issue of unmeasured confounders remains unresolved in nonrandomised observational studies.

Another methodological point to discuss is the issue of unnecessary adjustment, which is intended to control for covariates that do not affect the bias of the causal relation between exposure and outcome but may affect its precision [60, 61]. First, the result of the conventional Cox regression model could reveal a spurious association between relapse and antipsychotic exposition. Even if the covariates selection is not determined via a statistical model but is rather based on knowledge of pathophysiology and clinical experience, it remains important to discriminate between true confounding, spurious associations and variables that are intermediary in causal pathways [62]. This could reflect results from unnecessary adjustment for variables that do not satisfy the criteria for potential confounders. Moreover the inclusion of many potential confounders in analyses without a clear argumentation could deliver misleading results and move us further rather than closer to the truth. Second, taking in account many covariates in a PS may protect against unnecessary adjustment [35, 53, 63, 64], which is consistent with goodness-of-fit criteria and the c-statistic. Thus, the model that optimises all criteria is the model that employs the stratification on the propensity score, thereby indicating a strong ability to discriminate between monotherapy and polypharmacy.

In parallel to unnecessary adjustment, the power of these PS analyses could be discussed. The results of Doan and al. study on power and type I error suggest that the use of the PS to combine multiple covariates as a single covariate consistently improves the power compared to an analysis including no covariates, each covariate individually, or all covariates simultaneously [65]. As Cleophas demonstrated in clinical trials an advantage of the PS method is that it is generally more reliable and powerful with multiple covariates than classical regression modelling. However, irrelevant covariates and very large or small ORs or HRs reduce power and reliability of the assessment [66]. Thus, we conducted a power analysis to be sure of the ability of the current study to find a difference if a real difference exists, and, we concluded that the study was sufficiently powered according to the effect size.

In brief, even if the current study was comparing different models, it was a helpful illustration that PS gave different relevant results from standard models. In the present case, we matched with criteria of PS adjustment application:

- The PS method is preferred over conventional multivariate logistic regression when events are few and various confounding factors coexists (less than 8 events by covariate);
- Many potential confounding factors were taken in account (more than 20 covariates);
- Cox regression models that included a PS as a covariates provide appropriate estimates even if confounding factors are strongly linked to treatment;
- The quality of the propensity analyses was assessed according to various methods (graphical method, crude analyses and c-statistic) and, the modelling performance could also be assessed with the goodness-of-fit criteria and the c-statistic;
- Taking in account many covariates in a PS may protect against unnecessary adjustment;

- The use of the PS to combine multiple covariates as a single covariate consistently improves the power compared to an analysis including no covariates, each covariate individually, or all covariates simultaneously.

In addition to giving a different estimate, the PS estimate is also better than the usual approach.

In the present study, the conclusion is that polypharmacy was not associated with an increase in relapse. In contrast, the literature reports heterogeneous results concerning the association between polypharmacy and poorer outcomes and the controversial link with increased mortality [42-50]. Thus, well-designed prospective epidemiological studies and adapted statistical models are required to control for well-known risk factors. In these studies, elaborated statistical models such as the PS method (i.e. calculating the predicted probability that a person would be a user of antipsychotic medication [10]), should be applied. Furthermore, adjusting, stratifying or matching according to the PS [35-38, 51-53, 67] helped previous studies to achieve cohorts that were largely balanced with regard to measured patient characteristics.

Thus, we conclude that in the present case, the PS-based approach yielded an advantage over the conventional regression approach, as previously demonstrated in other recent applications and reviews [63, 68-70]. Although the conventional regression analysis and the PS-based approach can only adjust for measured confounders, this study illustrates that the PS, a predicted probability, has an important balancing property that underscores its value for strengthening the results of nonrandomised observational studies.

Declaration of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

ES conducted the literature searches, managed the statistical analyses and drafted the manuscript.

AM conducted the statistical analyses

SA and MT participated in revising the manuscript critically for important intellectual content.

All authors read and approved the final manuscript.

Disclosures and acknowledgments

References

1. Rosembaum, P. and D. Rubin, *The central role of the propensity score in observational studies for causal effects*. *Biometrika*, 1983. **70**: p. 41-5.
2. Lehman, A.F., et al., *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition*. *Am J Psychiatry*, 2004. **161**(2 Suppl): p. 1-56.
3. Lehman, A.F., et al., *The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003*. *Schizophr Bull*, 2004. **30**(2): p. 193-217.
4. NICE, *Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care*. 2002, National Institute for Clinical Excellence: London.
5. Moore, T.A., et al., *The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update*. *J Clin Psychiatry*, 2007. **68**(11): p. 1751-62.
6. Misawa, F., et al., *Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study*. *BMC Psychiatry*. **11**: p. 118.
7. Correll, C.U., et al., *Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Schizophr Bull*, 2009. **35**(2): p. 443-57.
8. Tiihonen, J., et al., *Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry*. **69**(5): p. 476-83.
9. Khan, A., *Antipsychotic polypharmacy is not associated with increased mortality from natural causes in patients with schizophrenia compared to monotherapy*. *Evid Based Ment Health*.
10. Schneeweiss, S. and J. Avorn, *Antipsychotic agents and sudden cardiac death—how should we manage the risk?* *N Engl J Med*, 2009. **360**(3): p. 294-6.
11. Bebbington, P.E., et al., *The European Schizophrenia Cohort (EuroSC): a naturalistic prognostic and economic study*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2005. **40**(9): p. 707-17.
12. Kovess, V., et al., *Has the sectorization of psychiatric services in France really been effective?* *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 1995. **30**(3): p. 132-8.
13. *American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 1994, Washington, DC.
14. Cascio, M.T., et al., *Gender and duration of untreated psychosis: a systematic review and meta-analysis*. *Early Interv Psychiatry*. **6**(2): p. 115-27.
15. Kirkbride, J.B., et al., *Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses*. *PLoS One*. **7**(3): p. e31660.
16. Goghari, V.M., et al., *A 20-year multi-follow-up of hallucinations in schizophrenia, other psychotic, and mood disorders*. *Psychol Med*: p. 1-10.
17. Correll, C.U. and J.A. Gallego, *Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice*. *Psychiatr Clin North Am*. **35**(3): p. 661-81.
18. Bora, E., M. Yucel, and C. Pantelis, *Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study*. *Br J Psychiatry*, 2009. **195**(6): p. 475-82.
19. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A. Opler, *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. *Schizophr Bull*, 1987. **13**(2): p. 261-76.
20. Kay, S.R., L.A. Opler, and J.P. Lindenmayer, *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation*. *Br J Psychiatry Suppl*, 1989(7): p. 59-67.
21. Dausch, B.M., D.J. Miklowitz, and J.A. Richards, *Global assessment of relational functioning scale (GARF): II. Reliability and validity in a sample of families of bipolar patients*. *Fam Process*, 1996. **35**(2): p. 175-89.
22. Goldman, H.H., A.E. Skodol, and T.R. Lave, *Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning*. *Am J Psychiatry*, 1992. **149**(9): p. 1148-56.
23. Barnes, T.R., *A rating scale for drug-induced akathisia*. *Br J Psychiatry*, 1989. **154**: p. 672-6.
24. Addington, D., J. Addington, and M. Atkinson, *A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale*. *Schizophr Res*, 1996. **19**(2-3): p. 205-12.
25. Addington, D., J. Addington, and E. Maticka-Tyndale, *Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics*. *Schizophr Res*, 1994. **11**(3): p. 239-44.
26. Addington, D., J. Addington, and E. Maticka-Tyndale, *Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale*. *Br J Psychiatry Suppl*, 1993(22): p. 39-44.

27. Addington, D., et al., *Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics*. Schizophr Res, 1992. 6(3): p. 201-8.
28. Addington, D., J. Addington, and B. Schissel, *A depression rating scale for schizophrenics*. Schizophr Res, 1990. 3(4): p. 247-51.
29. Weiden, P., et al., *Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia*. Schizophr Bull, 1994. 20(2): p. 297-310.
30. Ruta, D., et al., *The SF 36 health survey questionnaire. A valid measure of health status*. BMJ, 1993. 307(6901): p. 448-9.
31. CNIL, *Act n°78-17 of 6 January 1978 on Data Processing, Data Files and Individual Liberties (amended by the Act of 6 August 2004 relating to the protection of individuals with regard to the processing of personal data)*, J.o.d.l.R.F.A.N.e. Sénat, Editor. 2004, France.
32. WMA, *Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, G.A. World Medical Association, Editor. 2008, Seoul.
33. Leucht, S., et al., *Methodological issues in current antipsychotic drug trials*. Schizophr Bull, 2008. 34(2): p. 275-85.
34. Lader, M., *What is relapse in schizophrenia?* Int Clin Psychopharmacol, 1995. 9 Suppl 5: p. 5-9.
35. Austin, P.C., *The Relative Ability of Different Propensity Score Methods to Balance Measured Covariates Between Treated and Untreated Subjects in Observational Studies*. Med Decis Making, 2009.
36. D'Agostino, R.B., Jr., *Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group*. Stat Med, 1998. 17(19): p. 2265-81.
37. Klungel, O.H., et al., *Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed*. J Clin Epidemiol, 2004. 57(12): p. 1223-31.
38. Martens, E.P., et al., *Comparing treatment effects after adjustment with multivariable Cox proportional hazards regression and propensity score methods*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2008. 17(1): p. 1-8.
39. Hanley, J.A. and B.J. McNeil, *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve*. Radiology, 1982. 143(1): p. 29-36.
40. Bender, R. and S. Lange, *Adjusting for multiple testing--when and how?* J Clin Epidemiol, 2001. 54(4): p. 343-9.
41. de Leon, J., *Beyond the "hype" on the association between metabolic syndrome and atypical antipsychotics: the confounding effects of cohort, typical antipsychotics, severe mental illness, comedication, and comorbid substance use*. J Clin Psychopharmacol, 2008. 28(2): p. 125-31.
42. Correll, C.U., et al., *Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome?* Schizophr Res, 2007. 89(1-3): p. 91-100.
43. Gilmer, T.P., et al., *Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999-2004*. Psychiatr Serv, 2007. 58(7): p. 1007-10.
44. Kreyenbuhl, J., et al., *Adding or switching antipsychotic medications in treatment-refractory schizophrenia*. Psychiatr Serv, 2007. 58(7): p. 983-90.
45. Sebastian, C.S., W. Glazer, and P.F. Buckley, *Naturalistic studies of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia*. Curr Med Chem, 2004. 11(3): p. 329-42.
46. Weinmann, S., J. Read, and V. Aderhold, *Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review*. Schizophr Res, 2009. 113(1): p. 1-11.
47. Joukamaa, M., et al., *Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality*. Br J Psychiatry, 2006. 188: p. 122-7.
48. Waddington, J.L., H.A. Youssef, and A. Kinsella, *Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study*. Br J Psychiatry, 1998. 173: p. 325-9.
49. 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.
50. Morgan, M.G., et al., *Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland*. Psychiatry Res, 2003. 117(2): p. 127-35.
51. Kwiatkowski, F., et al., *[Propensity score: interest and limits]*. Bull Cancer, 2007. 94(7): p. 680-6.
52. Riou Franca, L., et al., *Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure*. Int J Technol Assess Health Care, 2006. 22(1): p. 101-8.
53. Austin, P.C., et al., *Conditioning on the propensity score can result in biased estimation of common measures of treatment effect: a Monte Carlo study*. Stat Med, 2007. 26(4): p. 754-68.

54. Adamina, M., et al., *Propensity scores and the surgeon*. Br J Surg, 2006. **93**(4): p. 389-94.
55. Cook, E.F. and L. Goldman, *Performance of tests of significance based on stratification by a multivariate confounder score or by a propensity score*. J Clin Epidemiol, 1989. **42**(4): p. 317-24.
56. Cepeda, M.S., et al., *Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders*. Am J Epidemiol, 2003. **158**(3): p. 280-7.
57. Rubin, D.B., *Estimating causal effects from large data sets using propensity scores*. Ann Intern Med, 1997. **127**(8 Pt 2): p. 757-63.
58. Gail, M., S. Wieand, and S. Piantadosi, *Biased estimates of treatment effect in randomized experiment with nonlinear regressions and omitted covariates*. Biometrika, 1984. **71**: p. 431-44.
59. Weitzen, S., et al., *Weaknesses of goodness-of-fit tests for evaluating propensity score models: the case of the omitted confounder*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005. **14**(4): p. 227-38.
60. VanderWeele, T.J., *On the relative nature of overadjustment and unnecessary adjustment*. Epidemiology, 2009. **20**(4): p. 496-9.
61. Schisterman, E.F., S.R. Cole, and R.W. Platt, *Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies*. Epidemiology, 2009. **20**(4): p. 488-95.
62. Groenwold, R.H., et al., *Selection of confounding variables should not be based on observed associations with exposure*. Eur J Epidemiol.
63. Shah, B.R., et al., *Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review*. J Clin Epidemiol, 2005. **58**(6): p. 550-9.
64. Austin, P.C., *The performance of different propensity score methods for estimating marginal odds ratios*. Stat Med, 2007. **26**(16): p. 3078-94.
65. Doan, B.Q., et al., *Covariate-based linkage analysis: application of a propensity score as the single covariate consistently improves power to detect linkage*. Eur J Hum Genet, 2006. **14**(9): p. 1018-26.
66. Cleophas, T.J. and A.H. Zwinderman, *Clinical trials: how to assess confounding and why so*. Curr Clin Pharmacol, 2007. **2**(2): p. 129-33.
67. Baser, O., *Too much ado about propensity score models? Comparing methods of propensity score matching*. Value Health, 2006. **9**(6): p. 377-85.
68. Stukel, T.A., et al., *Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods*. JAMA, 2007. **297**(3): p. 278-85.
69. Sturmer, T., et al., *A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods*. J Clin Epidemiol, 2006. **59**(5): p. 437-47.
70. Sturmer, T., et al., *Analytic strategies to adjust confounding using exposure propensity scores and disease risk scores: nonsteroidal antiinflammatory drugs and short-term mortality in the elderly*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(9): p. 891-8.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

A prospective study of health care resource utilisation and selected costs of schizophrenia in France

Emmanuelle Sarlon^{1,2,3†}, Dirk Heider^{4,5†}, Aurélie Millier^{6*†}, Jean-Michel Azorin⁷, Hans-Helmut König^{4†}, Karina Hansen⁸, Matthias C Angermeyer⁹, Samuel Aballéa⁶ and Mondher Toumi¹⁰

Abstract

Background: Schizophrenia is among the most burdensome and costly illnesses worldwide. To estimate the cost of schizophrenia in France, a longitudinal study was carried out between 1998 and 2002. The main objective of this study was to describe and update the cost of schizophrenia in a longitudinal, representative sample of French patients. The second objective was to identify cost drivers in the treatment of schizophrenia.

Methods: Based on a cohort of 288 French schizophrenic patients during 2 years of prospective follow-up, this study collected clinical, patient reported outcomes, quality of life, functioning, patient management, care giver involvement and resource utilisation data every 6 months. For each service, information was collected on the type of service, the frequency of attendance and type of intervention provided to the patient. Unit costs were based on available French databases. Mean service use and costs over the five time points were estimated using between-effects regression models.

Results: In the total sample of 288 patients aged 18-64 years, the mean total cost (€ 3 534) was mainly accounted for by the cost of inpatient treatment (€ 1 390) and day care (€ 1 331). The estimate of the annual cost for direct medical health care for all French schizophrenic patients was € 1 581 million, including € 621 million for inpatient treatment and € 595 million for day care (77%). The costs for medication accounted for 16.1% of total annual costs. The remaining costs (6.9%) included visits to psychiatrists, general practitioners, other physicians and psychologists. The direct resource allocation showed inpatient treatment as the main direct cost. Unemployment was identified as a major indirect cost of schizophrenia treatment. Positive and depressive schizophrenia symptoms at baseline and relapse occurrence during the follow-up period were associated with a higher cost of treatment. Health satisfaction or negative symptoms of schizophrenia at baseline were associated with lower costs.

Conclusion: Several cost drivers were identified. Based on the results obtained in France, we suggest further analysis of mechanisms that influence the service-specific costs for schizophrenia in other areas of the world.

Keywords: Psychiatric epidemiology, Schizophrenia, Cost of illness

* Correspondence: ami@creativ-ceutical.com

†Equal contributors

⁶Creativ-Ceutical, Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



Background

Schizophrenia, which is a psychiatric disease, is associated with significant and long-lasting health, social and financial burden, not only for patients but also for families, other caregivers and the wider society. Although the lifetime prevalence has not increased (estimated at 0.5% in a recent systematic review [1]), schizophrenia remains among the most burdensome and costly illnesses worldwide. Considerable progress has been made during the last 10 years in the treatment of schizophrenia. Patients with schizophrenia, given the severity of the disorder, usually require long-term health care. Though the economic costs vary from country to country, all the cost-of-illness estimates highlight the heavy societal burden of schizophrenia [2].

In a cross-sectional study, Rouillon et al. [3] estimated the direct and indirect annual (in 1992) cost of medical management of schizophrenia in France to be Fr 12.4 billion (\$US 2.34 billion) and Fr 5.2 billion (\$US 0.97 billion), respectively.

The main objective of this study was to describe and update the cost of schizophrenia using a longitudinal, representative sample of French schizophrenic patients. The second objective was to identify cost drivers in schizophrenia treatment.

Methods

Study design

The data are from the European Schizophrenia Cohort (EuroSC), conducted in the UK, France, and Germany. A detailed description of the European Schizophrenia Cohort has been published earlier [4]. It is a naturalistic, 2-year follow-up of a schizophrenic patient cohort conducted in Islington and Leicestershire (UK), in Lille, Lyon and Marseille (France), and in Hemer, Heilbronn, Altenburg and Leipzig (Germany). The main objective of this cohort was to identify and describe the types of treatment and methods of care for people with schizophrenia and to correlate these with clinical outcomes, states of health, and quality of life. This project was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and French Good Clinical Practices [5,6]. The study protocol was approved by the Institution Review Board or the Ethic Committee responsible for each participating hospital or institution (Camden & Islington Community Mental Health NHS Trust Ethics Committee and Leicester University Committee for Research Ethics for all UK sites, Ethics Committee of the University of Leipzig for Germany, and Ethics Committee of the University of Aix-Marseille 2 for France). Written informed consent was obtained from each participant after the study details had been fully explained.

Subjects

In France, mental health care is driven by a law defining 800 catchment areas (sectors). Each sector has around 70 000 inhabitants. As resources are unequally allocated between sectors, the strategy was to integrate ten adjacent sectors into a single sampling area. Three such integrated areas were selected. They were located in northern France (Lille), central France (Lyon and Clermont-Ferrand) and southern France (Marseille and Toulon). Each of these areas covered an urban centre of approximately one million inhabitants living in a city or in medium-sized towns.

Sampling was achieved by establishing a list of all mental patients in the areas, using information from the mental health services, and then sampling at random from those patients that were identified. Participants were selected to provide a representative sample of the patients treated in secondary psychiatric services in each catchment area. Roofless mental patients were excluded from the study, as well as people who had been hospitalised for the previous 12 months or were planning to move out of the area. If the participant withdrew consent at any time or if the participant was lost to follow-up, data collected up to this point were used in the analysis.

Assessments

At baseline, the *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)* [7] was used to establish the diagnosis. The SCID, administered by a clinician, is a record of the presence or absence of each of the symptoms and disorders being considered for the current episode (past month) and lifetime occurrence. Socio-demographic characteristics and the previous course of the illness were assessed with the *Past History and Sociodemographic Description Schedule (PHSD)* [8,9]. The PHSD was adapted for use in the study. The instrument was used in the WHO Collaborative Study on the Assessment and Reduction of Psychiatric Disability, and our adaptation was based on the third draft from 1977.

Clinical assessment of each patient was made by an external professional. Each assessor was trained for instruments used in the questionnaire. Schizophrenic symptomatology was assessed by means of the *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* [10,11]. Interrater reliability was reported as adequate or good [12]. Depression was measured using the *Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)* [13]. The scale is composed of nine questions, rated on a four-point scale. A global score was obtained by adding the values for each item [14]. For the assessment of subjective quality of life, Lehman's *Quality of Life Interview (QoLI)* [15] was used. This measure is comprised of eight domains: living situation (three items), daily activities (four items), family

(two items), social relations (three items), finances (three items), legal and safety issues (three items), health (three items), and work (three items). The answers are recorded on a seven-point Likert scale anchored by 1 = 'terrible' and 7 = 'delighted'. Item scores for each domain were combined into a single measure by calculating the mean item score.

Information about the use of services during the six-month period preceding each assessment was collected by means of the *Malin System* [16]. The system covered hospital-based services, day clinic activities, outpatient physician and psychological services, and medications used by the patient. For each service, information was collected on the type of service, the frequency of attendance and type of intervention provided to the patient.

Unit cost estimates

Health care costs

Unit costs for outpatient visits were based on the Tarif Conventionnel, which is a national database for health information [17]. Unit costs for inpatient and day clinic treatment were based on a tariff per hospital day fixed by the regional health law and given by expert information from the Ministry of Health in France. In French psychiatric hospital financing, real costs, such as Diagnosis Related Group rates for a general hospital, are not available. Medication prices were taken from an internet source for reimbursable medication based on actual prices [18]. This database was accessed online in October 2007. All other cost estimates are based on data sources for the years 1999 and 2000.

Cost of lost productivity

A large part of the global economic impact of schizophrenia stems from the difficulties encountered by patients in finding and keeping paid employment. The most important feature of indirect costs is the loss of productivity because of patient morbidity and mortality (i.e., loss of ability to work) [2].

Here, we assumed that unemployment in patients of working age was the main indirect cost. The monetary value of lost productivity was estimated according to the human capital method [19]. The number of unemployed individuals was combined with an average gross annual pay of € 21 492 (for full-time employees during the tax year 2007 according to Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) data) [20].

Statistical analysis

Mean service use and costs over the five time points were estimated using between-effects regression models for every type of resource use surveyed; the temporal order of the repetitions was not taken into account. The Weighted Least Squares approach allowed us to make

sure that patients with more time points were weighted higher than those with fewer time points (considering their data are less informative/valid). This procedure took into account the fact that a greater number of completed follow-ups per respondent implied higher validity of the estimated mean costs. The model is derived from a random effects model:

$$y_{it} = \alpha + x_{it}\beta + v_i + \varepsilon_{it}$$

for $i = 1, \dots, n$, and for each i , $t = 1, \dots, T_i$ of which T_i occasions are actually observed. It is defined as:

$$\bar{y}_i = \alpha + \bar{x}_i\beta + v_i + \bar{\varepsilon}_i$$

where $\bar{y}_i = \sum_{t=1}^{T_i} y_{it}/T_i$ and \bar{x}_i is defined similarly.

As the number of observations (T_i) is different for each patient, WLS (weighted least squares) were adopted for estimation, and T_i served as an analytic weight [21]. Since the data were highly right-skewed, non-parametric bootstrapping with 4 000 replications was applied. The analyses were carried out using STATA 10 [22].

Results

Overall, 288 patients aged 18-64 years were recruited for the study. Sample attrition resulted in 223 participants taking part in the second interview, 196 in the third, 173 in the fourth, and 138 in the final interview.

Socio-demographic and clinical characteristics

As shown in Table 1, the sample consisted of mostly single (72%), male patients (69.7%), with a mean age of 39.6 years. Their mean number of years of education was 10 years, and 88.5% were unemployed. On average, the patients had been hospitalised six times before inclusion in the study. Overall, 17.4% of patients relapsed during the two-year follow-up period.

Service use, medication, and associated costs

In Table 2, the consumption of different services and associated costs are presented for the total sample and for the subsample of service users, i.e., those patients who had used a specific service during the six months preceding the interview.

In the total sample, the mean estimate of days spent at a day clinic was almost twice as high as the mean estimate of days spent in inpatient treatment. This trend was also noted among service users. In the total sample, visits to psychiatrists were the most numerous, followed by General Practitioners (GPs), other physicians and psychologists. Conditional upon the occurrence of at least one visit to a given category of health care professionals, psychologists were the most frequently visited.

Table 1 Baseline socio-demographic and clinical characteristics of the sample (N = 288)

Variable	Result
Gender - N (%)	
Male	200 (69.7%)
Female	87 (30.3%)
Age - mean (SD)	39.6 (10.3)
Age categories - N (%)	
18-30	62 (21.5%)
31-50	181 (62.9%)
51-65	45 (15.6%)
Years of education - mean (SD)	10.1 (3.0)
Education categories (years of education) - N (%)	
0-9	120 (42.4%)
10-12	116 (41.0%)
13->	47 (16.6%)
Employment - N (%)	
Employed	33 (11.5%)
Marital status - N (%)	
Single	206 (71.8%)
Other	81 (28.2%)
Living situation - N (%)	
Alone	103 (36.0%)
Other	183 (64.0%)
Number of hospitalisations - mean (SD)	6.4 (5.9)
PANSS positive categories - N (%)	
0-18	210 (73.4%)
19-31	76 (26.6%)
PANSS negative categories - N (%)	
0-25	217 (75.9%)
26-43	69 (24.1%)
CDSS - mean (SD)	3.6 (4.1)
QoLI: Living situation - mean (SD)	4.6 (1.5)
QoLI: Daily activities and functioning - mean (SD)	4.8 (1.1)
QoLI: Family - mean (SD)	4.5 (1.6)
QoLI: Social relations - mean (SD)	4.9 (1.2)
QoLI: Finances - mean (SD)	4.2 (1.5)
QoLI: Legal and safety issues - mean (SD)	4.9 (1.4)
QoLI: Health - mean (SD)	4.6 (1.6)
Relapse - N (%)	50 (17.4%)

PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale, CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia, QoLI = Quality of Life Instrument (QoLI).

In the total sample, a large part of the mean total cost (€ 3 534) was accounted for by the cost of inpatient treatment (€ 1 390) and day care (€ 1 331). The costs for medication ranked third (€ 570) followed by the cost for psychiatrist visits (€ 165). The total cost for the

subsample of users of health services was similarly high because it was comprised of all patients used at least one service within the preceding six months, that is, almost the complete sample. The difference between the costs of inpatient treatment and day care on one hand and the other services on the other hand is even more pronounced.

The prevalence of schizophrenia in France in 2005 was estimated at 0.5% of the general population aged 15 years or older [23]. This estimate is close to the total prevalence of 0.6% reported in older studies [24]. Based on this estimate, we extrapolated from our sample the annual cost for direct medical health care for all schizophrenic patients in the country. This yielded € 621 million for inpatient treatment and € 595 million for day care, which amounts to 77.0% of the total annual direct cost (€ 1 581 million). The costs for medication (€ 255 million) accounted for 16.1% of total annual direct costs. The rest (6.9%) included visits to psychiatrists (€ 74 million), GPs (€ 11 million), other physicians (€ 12 million) and psychologists (€ 10 million).

Cost of lost productivity

In this sample, the indirect cost linked to productivity loss for unemployed patients of working age was estimated (n = 195 patients unemployed throughout).

Given the schizophrenia prevalence in France, the annual indirect cost was extrapolated from the sample for all schizophrenic patients in the country; the estimate of the annual indirect cost of schizophrenia linked to productivity loss in France yielded € 2 214 million.

Correlates of costs of service use and medication

Table 3 presents the estimates as found by the statistical analysis: the association of resource use costs and medication costs with socio-demographic characteristics and clinical aspects was examined by means of a between-regression model. Twenty-two percent of the variance of the total cost could be explained by the model.

We found that costs for day care were lower among employed patients. The higher the positive schizophrenia symptoms were at baseline, the higher the costs were for inpatient treatment during the observation period. While negative symptoms of schizophrenia were associated with lower costs for GPs and other physicians, depressive symptoms were associated with higher costs for GPs. Social and occupational functioning at baseline was unrelated to costs. There was an inverse relationship between satisfaction with living situation and costs for psychiatrists. Satisfaction with social relations was positively associated with total cost. The more satisfied patients were with their financial situation, the higher their

Table 2 Estimated service use and mean costs in total sample and among health service users during a six-month period

	Total sample (n = 288)		Users of health services		
	Mean service use (SE)	Mean costs (SE) in euros	n	Mean service use (SE)	Mean costs (SE) in euros
Inpatient days	5.72 (0.83)	1390 (203)	54	39.10 (3.89)	9499 (945)
Day clinic days	10.96 (1.55)	1331 (188)	49	62.35 (4.73)	7573 (575)
Psychiatrist visits	5.04 (0.23)	165 (8)	229	6.05 (0.24)	199 (8)
Psychologist visits	0.60 (0.15)	23 (6)	11	11.47 (1.67)	439 (64)
GP visits	1.50 (0.23)	25(4)	39	4.89 (0.63)	82 (11)
Other physician visits	1.32 (0.29)	29 (6)	16	8.46 (1.45)	186 (32)
Medication	-	570 (29)	280	-	579 (29)
Total	-	3534 (283)	280	-	3552 (282)

The consumption of services is presented for the total sample and for the subsample of service users, i.e., for those patients who have used a specific service.

costs were for day care and total costs. The more the patients were satisfied with their health, the lower the costs were for other physicians. There was no relationship between the number of previous hospitalisations and cost. Patients who relapsed during the follow-up period had higher costs for inpatient treatment and medication, as well as total costs, than those without relapse.

Discussion

The cost of schizophrenia has been estimated in a number of studies. The main common result in all of these studies is the elevated hospitalisation cost, which heavily impacts direct medical mental health costs [2].

The main objective of this study was to describe and update resource allocation for French schizophrenic patients, based on the EuroSC cohort, which is a

Table 3 Correlates of direct medical mental health care costs of schizophrenia

Variable	Inpatient	Day clinic	GP	Psychiatrist	Psychologist	Other physician	Medication	Total
Gender (Female)	-760.49	529.15	-1.47	5.95	-4.33	-10.57	-1.45	-243.21
Age	-26.41	-18.43	0.39	-1.69	-0.19	0.84	-8.32*	-53.83
Years of education	113.54	-9.19	0.03	-2.59	1.71	-1.73	14.28	116.04
Employment (Employed)	-87.38	-1286.58*	13.92	19.03	5.81	-30.00	-16.71	-1348.48
Marital status (Single)	206.07	811.70	18.23	7.34	15.52	-2.88	64.97	1120.95
Living arrangement (Living alone)	762.76	-189.86	4.13	-5.10	21.18	-14.46	111.80	690.44
PANSS positive	141.24*	-66.16	0.03	2.75	0.38	2.60	3.88	84.72
PANSS negative	80.96	35.26	-2.54*	-1.00	1.10	-2.88*	8.69	119.58
CDSS	59.16	64.12	7.44	4.93	5.55	8.49*	24.46	174.15
SOFAS	19.33	-19.66	-0.62	-0.10	0.57	0.69	3.80	4.01
Living situation	264.66	184.65	-6.95	-24.89***	-4.42	-10.94	5.19	407.29
Daily activities and functioning	-605.17	-129.63	28.56	19.75	26.93	15.25	-24.63	-668.94
Family	129.74	79.53	-7.51	4.19	-3.70	-2.07	-5.37	205.56
Social relations	462.32	472.71	-4.65	3.28	-12.53	4.13	-27.85	897.41*
Finances	264.00	398.99*	-8.12	-2.78	10.11	3.42	26.74	692.37*
Legal and safety issues	-195.87	165.61	12.92	16.06	6.62	15.35	60.14	80.83
Health	-243.15	7.58	-5.60	-4.41	1.92	-17.80*	-3.30	-264.76
Hospitalisations	-3.61	77.02	-0.85	-0.96	-1.43	2.56	-2.45	70.28
Relapse	8443.55***	-921.47	-27.80	75.01	34.36	-68.31	619.88**	8155.22**
Constant	1020.91	737.16	12.29	156.05***	12.50	51.61**	444.48***	2435.01***
N	245	245	245	245	245	245	245	245
R ² between	0.20	0.14	0.24	0.13	0.07	0.20	0.20	0.22

PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale, CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia, QoLI = Quality of Life Instrument (QoLI).
 * p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01; *** p ≤ 0.001.

longitudinal, representative sample of French schizophrenic patients. Given the course of the disease, schizophrenic patients' care is usually managed by their "psychiatric sectors", French mental health catchment areas. The patient selection process allowed us to obtain a random sample of this population. Moreover, this sample was followed prospectively during a two-year period. Thus, the resource utilisation collection was standardised and prospective.

In France, in 1992, Rouillon et al. [3] were the first to evaluate the cost of treatment in medical and social terms. Because of the different methodology used, a direct comparison with this study is not possible. In the previous study, a mail survey was conducted among all practising psychiatrists in France, who were requested to provide information on the patients they had most recently seen or examined. Unfortunately, the response rate (8%) was very low, raising questions about the representativeness of the sample. By contrast, in the present study, patients were randomly drawn from three defined catchment areas located in Northern, Central and Southern France. While in the previous study the diagnosis was made by the treating psychiatrists, in the present study, it was based on a structured interview (SCID) conducted by trained interviewers. In the previous study, retrospective data on resource consumption were obtained from case files, while in the present study, patients were interviewed 5 times at 6 month intervals. In the previous study, the cost of lost employment was assessed using social assistance allowances, while in the present study, information on employment status provided by patients served as the basis for this assessment. In contrast to the previous study, costs for psychologists, GPs and non-psychiatric specialists have also been included, while costs for intermediate services other than day clinics have not been included.

As usual, the financial costs of schizophrenia to society can be divided into direct and indirect costs. In the study by Rouillon, direct costs included treatment provided in inpatient services (55%), intermediate facilities (30%), outpatient visits (9.5%) and medication costs (5.5%).

In the present study, the breakdown of direct costs was different. The proportions of costs related to inpatient care, day clinic or outpatient care were lower (39.3%, 37.6% and 6.8%, respectively) compared to the Rouillon study, and medication costs accounted for a larger part of the total costs (16.1%).

Even though the present inpatient admission cost is slightly lower than that in the Rouillon study (from 85% to 77.0%), it remained the single largest contributor to French direct costs of treating schizophrenia. The decrease in inpatient admission costs may be attributed to the cost being reported as day clinic hospitalisation.

The contribution of drug costs to the total cost of treatment seems to have increased in France (from 5.5% to 16.1%). In the study by Knapp et al. [2], the use of atypicals had pushed up drugs' cost contribution to the total cost, partly because of their higher prices and partly because of potential reduction in inpatient stays, thus potentially reducing the total cost.

In another study by Salize et al. (2009) [25], as part of a randomised controlled trial (RCT) in six European sites, the direct mental health care cost for 422 patients with schizophrenia was analysed according to how total and medication costs differed across sites and which variables were likely to predict total or service-specific costs. A difference in the basic study design does not allow direct comparison. In the RCT, although samples were homogeneous, large inter-site cost differences were found (annual means ranging from € 2 958 in Spain up to € 36 978 in Switzerland). In this study, the annual cost was extrapolated to be € 3 796 million. In the RCT, psychopharmacologic costs were much more constant across sites than costs for other services. Total costs were associated more with regional or socio-demographic characteristics than with disorder-related parameters. By contrast, in the present study, costs were virtually unrelated to socio-demographic characteristics. The RCT confirmed remarkable differences in direct costs of patients with schizophrenia across Europe. However, the relative stability of medication costs suggested a need to analyse mechanisms that influenced service-specific costs for schizophrenia. By contrast, in the present study, we found the increase in medication costs in France to be higher and in the range of 5.5% to 16.1%. We also identified several mechanisms, such as depression at baseline, satisfaction with living conditions, social relations, cost of psychiatrists, and financial condition, that affecting the cost of treatment.

In the present study, the indirect cost linked to productivity loss for unemployed patients of working age was estimated as a heavy cost, even if the estimation was only reasonably accurate.

Several cost drivers were identified: positive or depressive symptoms of schizophrenia as well as relapse of symptoms during the follow-up period predicted higher costs; satisfaction with health or negative symptoms of schizophrenia at baseline was linked with lower costs. Socio-demographic characteristics, social and occupational functioning at baseline and number of previous hospitalisations were unrelated to costs. This finding is consistent with the results from the study by Knapp [2].

Our study has several limitations.

First, this study focuses on treatment and health care costs. Although cost of lost productivity through unemployment is included in the analysis, all other indirect costs are ignored. Costs to patients may also include

personal suffering, costs associated with premature mortality (whilst premature mortality may be attributable in part to the risks of suicide, it may also be the result of other factors, such as poor living conditions, poor nutrition, or decreased access to healthcare services), costs of informal caregivers (the costs incurred by the family members of the patient incorporate several components, including personal suffering and sometimes loss of productivity that should be assessed as well), criminal justice system costs, social welfare costs, and private alternative therapy costs and may also include intangible costs.

Second, there was a high rate of attrition in the sample. Although this was handled in our statistical analysis, sensitivity analysis using several imputation techniques could provide a better understanding of the variability of the estimates.

Third, comorbidities were not taken into account in this analysis. There is evidence associating other conditions with schizophrenia that also require treatment. For example, people with schizophrenia are more likely to suffer from diabetes and cardiovascular disorders. Economic costs incurred by managing these comorbidities are and will continue to represent a considerable burden on health services [26].

Finally, although large efforts have been made to obtain a representative sample of the French schizophrenic population, we recognise that our results should be taken with caution because of the sample size.

Further research is needed on how to evaluate indirect costs and caregiver costs. Sample attrition in schizophrenia cohorts is common and appropriate techniques should be explored. Finally, comorbid illness (in general and mental health) should be included in further research.

Conclusions

This study described resource allocation in a longitudinal, representative sample of French schizophrenic patients. Cost drivers were also identified.

In the sample of 288 French schizophrenic patients aged 18-64 years, the direct resource allocation showed that inpatient admissions remained the single largest contributor to French direct costs of treating schizophrenia, with day clinic hospitalisation and an increase in the cost of medications included as a part of inpatient admissions. Unemployment was identified as a major indirect cost of schizophrenia treatment.

Positive and depressive schizophrenia symptoms predicted a higher cost of treatment. Health satisfaction or negative symptoms of schizophrenia were linked with lower costs.

We found that schizophrenia is an economic burden in France. Based on the results obtained in France, we suggest further analysis of mechanisms that influence

the service-specific costs for schizophrenia in other areas of the world.

Competing interests

The study was funded by H. Lundbeck A/S. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

ES, DH participated in the design of the study and performed the statistical analysis. ES, DH, JMA, HHK, MCA and MT conceived of the study and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Our thanks to all of the patients and staff who helped with the study: I. Lindenbach, M. Swiridoff, F. Baehr, G. Lauer, T. Schwarz, V. Becker, J. Hoffer, K. Siegrist, U. Trenckmann, T. Brugha, J. Smith, D. Bagchi, S. McCormack, S. Wheatley, M. Angermeyer, S. Bernert, R. Kilian, H. Matschinger, C. Mory, C. Roick, M. Goudemand, D. Beaune, S. Dumont, P. Bebbington, D. Ellis, L. Isham, S. Johnson, J. Pearson, E. Perez, A. Regan, R. White, B. Lachaux, P. Pasi-Delay, S. Declerck, J.M. Azorin, J.P. Chabannes, P. Chiaroni, I. Banovic, K. Hansen, C. Morin, L. Munier, J.C. Nachev, C. Nickel, C. Sapin and V. Willacy.

Author details

¹National Institute of Health and Medical Research, INSERM, U669, Paris, France. ²University of Paris-Sud and University of Paris Descartes, UMR-S0669, Paris, France. ³Department of Public Health, Hospital Center, GHPSo, Creil/Senlis, Oise, France. ⁴Department of Medical Sociology and Health Economics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. ⁵Institute of Social Medicine, Occupational Health and Public Health (ISAP), University of Leipzig, Leipzig, Germany. ⁶Creativ-Ceutical, Paris, France. ⁷Service Universitaire de Psychiatrie, CHU Ste-Marguerite, Marseille, France. ⁸Lundbeck, Paris, France. ⁹Center for Public Mental Health, Gösing am Wagram, Austria. ¹⁰UCBL 1 - Chair of Market Access University Claude Bernard Lyon I, Decision Sciences & Health Policy, Lyon 69622, France.

Received: 3 November 2011 Accepted: 23 July 2012

Published: 21 August 2012

References

1. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM: Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2002, **47**(9):833-843.
2. Knapp M, Mangalore R, Simon J: The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004, **30**(2):279-293.
3. Rouillon F, Tou M, Dansette GY, Benyaya J, Auquier P: Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 1997, **11**(6):578-594.
4. Bebbington PE, Angermeyer M, Azorin JM, Brugha T, Kilian R, Johnson S, Toumi M, Kornfeld A: The European Schizophrenia Cohort (EuroSC): a naturalistic prognostic and economic study. *Soc Psychiatr Psychiatr Epidemiol* 2005, **40**(9):707-717.
5. CNIL: Act n°78-17 of 6 January 1978 on Data Processing, Data Files and Individual Liberties (amended by the Act of 6 August 2004 relating to the protection of individuals with regard to the processing of personal data). In *Journal officiel de la République Française, Volume France: Assemblée Nationale et Sénat*; 2004.
6. WMA: Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Seoul: World Medical Association, General Assembly; 2008.
7. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB: The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49**(8):624-629.
8. WHO: *The international pilot study of schizophrenia*. Geneva: W.H. Organization; 1973.
9. Hawk AB, Carpenter WT, Strauss JS: Diagnostic criteria and five-year outcome in schizophrenia. A report from the International Pilot Study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1975, **32**(3):343-347.
10. Kay SR: Positive-negative symptom assessment in schizophrenia: psychometric issues and scale comparison. *Psychiatr Q* 1990, **61**(3):163-178.
11. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987, **13**(2):261-276.

12. Norman RM, Malla AK, Cortese L, Diaz F: A study of the interrelationship between and comparative interrater reliability of the SAPS, SANS and PANSS. *Schizophr Res* 1996, **19**(1):73–85.
13. Addington D, Addington J, Schissel B: A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990, **3**(4):247–251.
14. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J: Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1992, **6**(3):201–208.
15. Lehman AF: The effects of psychiatric symptoms on quality of life assessments among the chronic mentally ill. *Eval Program Plann* 1983, **6**(2):143–151.
16. Wagenaar G: Indicateurs et systèmes d'information en santé mentale. *J Eco Med* 1993, **11**:201–224.
17. Ecosante: *Tarif conventionnel*. accessed 2007 Oct 1. p. <http://www.ecosante.fr/DEPAFRA/2355.html>.
18. Base des Médicaments et Informations Tarifaires; accessed 2007 Oct 1, [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI].
19. Davies LM, Drummond MF: Economics and schizophrenia: the real cost. *Br J Psychiatry Suppl* 1994, **25**:18–21.
20. INSEE: *Revenus et Salaires en France*. 2007. <http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=4>.
21. Baltagi B: *Econometric analysis of panel data*. Chichester, New York: Jon Wiley & Sons; 2001.
22. StataCorp: *Stata Statistical Software: Release 10*. C. Station; 2007.
23. Decision Resources: *Schizophrenia 2006, in Cognos Study*. Massachusetts: 2005.
24. Brunetti DP: Prevalence of mental problems in rural population of Vaucluse: new and recapitulated data. *Hyg Ment* 1973, **62**(1):1–15.
25. Salize HJ, McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, Lauber C, Martinez-Leal R, Reinhard I, Rössler W, Svensson B, Torres-Gonzalez F, van den Brink R, Wiersma D, Priebe S: Cost of treatment of schizophrenia in six European countries. *Schizophr Res* 2009, **111**(1–3):70–77.
26. Jerrell JM, McIntyre RS, Tripathi A: Incidence and costs of cardiometabolic conditions in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2010, **4**(3):161–168.

doi:10.1186/1472-6963-12-269

Cite this article as: Sarlon et al.: A prospective study of health care resource utilisation and selected costs of schizophrenia in France. *BMC Health Services Research* 2012 **12**:269.

Résumé (4^{ème} couverture)

Objectif

L'objectif est l'étude de plusieurs méthodes de prise en compte des facteurs de confusion, mesurés ou non mesurés, ce en situation observationnelle de population de patients psychotiques ou schizophrènes.

Méthodes

Deux méthodes ont été utilisées : le score de propension (adaptés aux données mesurées) et les analyses de sensibilité (pour les informations non mesurées). Le champ d'application est celui de l'épidémiologie clinique en psychiatrie, et plus spécifiquement celui de la schizophrénie. Le développement s'appuie sur trois parties successives.

La première partie met en exergue la question de la discussion du biais résiduel. Pour cela, on s'appuie sur les résultats d'une étude transversale d'exposition à un facteur contextuel (la prison), ce dans le cadre de la présence de troubles psychotiques (au sens axe DSM IV), à partir d'une méthodologie d'ajustement conventionnelle classique.

La deuxième partie est une comparaison d'une technique d'ajustement classique à un ajustement par score de propension. Pour cela, on utilise les résultats issus d'une étude de cohorte avec la survenue d'un évènement selon l'exposition à un traitement en population schizophrène, à partir de l'utilisation du score de propension comme outil d'ajustement.

La troisième partie est une synthèse sur la modélisation de l'incertitude et des biais de confusion non mesurés multiples. Les théories et méthodes sont décrites, puis appliquées aux résultats des deux études précédentes.

Résultats

L'étude transversale, dont les résultats non montrés jusqu'à présent, permet de poser la problématique de la qualité de l'ajustement dans le cadre d'une exposition à un facteur en situation observationnelle.

L'étude de cohorte permet de comparer une technique d'ajustement classique à un ajustement par score de propension (SP). Nous avons étudié plusieurs méthodes d'ajustement (multivarié standard, avec ajustement sur SP, avec appariement sur SP). Et nous mettons en évidence que, selon la méthode d'ajustement utilisée, les résultats obtenus sont différents. La méthode de stratification sur SP semble être la meilleure.

Les méthodes de prise en compte des facteurs de confusion non mesurés sont ensuite étudiés. Une première étape fait état de l'apport des théories probabilistes et des techniques apparentées, ensuite une combinaison de ces théories est proposée avec une application pratique aux deux études présentées précédemment.

Conclusion

Dans le cas des études observationnelles, l'objectif de ce travail a été d'étudier, de décrire et d'appliquer des techniques de modélisation pour mieux prendre en compte les différences initiales, potentiellement source de confusion. C'est un travail à la frontière entre la méthodologie, les biostatistiques et l'épidémiologie. Nous nous appuyons sur des difficultés rencontrées, en pratique en épidémiologie psychiatrique (pathologies mentales à étiologies multifactorielles et interdépendantes) pour proposer une approche pragmatique de la prise en compte optimale des facteurs de confusion potentiels, mesurés ou non mesurés.

Mots-clés : schizophrénie ; étude observationnelle ; ajustement ; biais ; score de propension ; analyse de sensibilité.