

Université de Montréal

**Évaluation de l'impact clinique et économique du
développement d'un traitement pour la schizophrénie**

par

Elena Alice Dragomir

Faculté de pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (PhD)
en sciences pharmaceutiques
option médicament et santé des populations

septembre 2010

© Elena Alice Dragomir, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Évaluation de l'impact clinique et économique du développement d'un traitement pour la
schizophrénie

Présentée par :
Elena Alice Dragomir

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Lyne Lalonde, président-rapporteur
Dr. Sylvie Perreault, directeur de recherche
Dr. Jean-François Angers, co-directeur de recherche
Dr. Marie-Pierre Dubé, membre du jury
Dr. Aurélie Labbe, examinateur externe
Dr. Régis Blais, représentant du doyen de la FESP

Résumé

Contexte : Les stratégies pharmacologiques pour traiter la schizophrénie reçoivent une attention croissante due au développement de nouvelles pharmacothérapies plus efficaces, mieux tolérées mais plus coûteuses. La schizophrénie est une maladie chronique présentant différents états spécifiques et définis par leur sévérité.

Objectifs : Ce programme de recherche vise à: 1) Évaluer les facteurs associés au risque d'être dans un état spécifique de la schizophrénie, afin de construire les fonctions de risque de la modélisation du cours naturel de la schizophrénie; 2) Développer et valider un modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo, afin de simuler l'évolution naturelle des patients qui sont nouvellement diagnostiqués pour la schizophrénie, en fonction du profil individuel des facteurs de risque; 3) Estimer le coût direct de la schizophrénie (pour les soins de santé et autres non reliés aux soins de santé) dans la perspective gouvernementale et simuler l'impact clinique et économique du développement d'un traitement dans une cohorte de patients nouvellement diagnostiqués avec la schizophrénie, suivis pendant les cinq premières années post-diagnostic.

Méthode : Pour le premier objectif de ce programme de recherche, un total de 14 320 patients nouvellement diagnostiqués avec la schizophrénie ont été identifiés dans les bases de données de la RAMQ et de Med-Echo. Les six états spécifiques de la schizophrénie ont été définis : le premier épisode (*FE*), l'état de dépendance faible (*LDS*), l'état de dépendance élevée (*HDS*), l'état stable (*Stable*), l'état de bien-être (*Well*) et l'état de décès (*Death*). Pour évaluer les facteurs associés au risque de se trouver dans chacun des états spécifiques de la schizophrénie, nous avons construit 4 fonctions de risque en se basant sur l'analyse de risque proportionnel de Cox pour des risques compétitifs. Pour le deuxième objectif, nous avons élaboré et validé un modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo intégrant les six états spécifiques de la schizophrénie. Dans le modèle, chaque

sujet avait ses propres probabilités de transition entre les états spécifiques de la schizophrénie. Ces probabilités ont été estimées en utilisant la méthode de la fonction d'incidence cumulée. Pour le troisième objectif, nous avons utilisé le modèle de Markov développé précédemment. Ce modèle inclut les coûts directs de soins de santé, estimés en utilisant les bases de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec et Med-Echo, et les coûts directs autres que pour les soins de santé, estimés à partir des enquêtes et publications de Statistique Canada.

Résultats : Un total de 14 320 personnes nouvellement diagnostiquées avec la schizophrénie ont été identifiées dans la cohorte à l'étude. Le suivi moyen des sujets était de 4,4 (\pm 2,6) ans. Parmi les facteurs associés à l'évolution de la schizophrénie, on peut énumérer l'âge, le sexe, le traitement pour la schizophrénie et les comorbidités. Après une période de cinq ans, nos résultats montrent que 41% des patients seront considérés guéris, 13% seront dans un état stable et 3,4% seront décédés. Au cours des 5 premières années après le diagnostic de schizophrénie, le coût direct moyen de soins de santé et autres que les soins de santé a été estimé à 36 701 \$ canadiens (CAN) (95% CI: 36 264-37 138). Le coût des soins de santé a représenté 56,2% du coût direct, le coût de l'aide sociale 34,6% et le coût associé à l'institutionnalisation dans les établissements de soins de longue durée 9,2%. Si un nouveau traitement était disponible et offrait une augmentation de 20% de l'efficacité thérapeutique, le coût direct des soins de santé et autres que les soins de santé pourrait être réduit jusqu'à 14,2%.

Conclusion : Nous avons identifié des facteurs associés à l'évolution de la schizophrénie. Le modèle de Markov que nous avons développé est le premier modèle canadien intégrant des probabilités de transition ajustées pour le profil individuel des facteurs de risque, en utilisant des données réelles. Le modèle montre une bonne validité interne et externe. Nos résultats indiquent qu'un nouveau traitement pourrait éventuellement réduire les hospitalisations et le coût associé aux établissements de soins de longue durée, augmenter

les chances des patients de retourner sur le marché du travail et ainsi contribuer à la réduction du coût de l'aide sociale.

Mots-clés : schizophrénie, facteurs de risque, états spécifiques de la schizophrénie, validation interne, validation externe, modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo, coût de la schizophrénie, coût direct de soins de santé, coûts autres que pour les soins de santé

Abstract

Aim: Pharmacological strategies for schizophrenia have received increasing attention due to the development of new therapies more effective, better tolerated but more expensive. Schizophrenia is a chronic illness with various states of illness.

Objectives: This research program aimed: 1) to evaluate the factors associated with the risk of being in a specific state of schizophrenia in order to construct the risk functions of the course of schizophrenia modeling; 2) to develop and validate a Markov model with Monte-Carlo micro-simulations in order to simulate the natural course of patients who have been newly diagnosed with schizophrenic based upon the individual risk factors profile; and 3) to estimate the direct healthcare and non-healthcare cost of schizophrenia and to simulate clinical and economic impact of developing a new treatment, in a cohort of patients newly diagnosed with schizophrenia, over the first 5 years following their diagnosis.

Methods: For the first objective of this research program, a total of 14,320 newly diagnosed patients with schizophrenia were identified based on data from the *RAMQ* and *Med-Echo* databases. Six disorder states of schizophrenia were defined: first episode (FE), low dependency state (LDS), high dependency state (HDS), Stable state (Stable), Well state (Well) and Death state (Death). To evaluate factors associated to the risk of being in each disease state, we constructed 4 risk functions based on the Cox proportional hazard analysis for competing risks. For the second objective, a Markov model with Monte-Carlo microsimulations with the six specific states of schizophrenia was developed and validated. In the model, each subject had his own probabilities of transition between specific states, which were estimated based on the cumulative incidence function. For the third objective, we used the Markov model we previously developed. The model includes direct healthcare costs estimated from the *Régie de l'assurance maladie du Québec* and *Med-Echo* databases and direct non-healthcare costs estimated from the surveys and publications of Statistics Canada.

Results: A total of 14,320 individuals were identified in the study cohort as newly diagnosed patients with schizophrenia. The mean follow-up of the subjects was of 4.4 (\pm 2.6) years. The age, the sex, the schizophrenia treatment, and having comorbidities are factors that are associated with the schizophrenia course. After a five-year period, our results show that 41% of patients will be considered as having recovered, 13% will be in stable condition and 3.4% of patients will have died. The mean direct healthcare and non-healthcare cost of schizophrenia over the first 5 years following diagnosis was estimated \$36,701 Canadian (CAN) (95% CI: 36,264 to 37,138). The direct healthcare cost accounted for 56.2% of the total cost, welfare assistance for 34.6% and long term care facilities for 9.2%. On the direct healthcare cost, hospitalisation cost accounted for 64.6%, medical cost for 11.4% and drug-related cost for 24%. In the case where a new treatment with 20% increase of effectiveness will be available, the direct healthcare and non-healthcare costs can be reduced up to 14.2%.

Conclusion: We have identified factors associated with the schizophrenia's specific states, The Markov model we have developed is the first Canadian model incorporating transition probabilities adjusted for individual risk factor profiles using real-life data. The model shows a good internal and external validity. Based on the cost estimates, our results indicate that a new treatment could possibly reduce hospitalization and long-term care facility costs while potentially enabling patients to return to active employment that would in turn contribute to the reduction of the welfare assistance cost.

Keywords : schizophrenia, risk factors, specific states of schizophrenia, internal validation, external validation, Markov Model with Monte-Carlo microsimulations, costs of schizophrenia, direct healthcare cost, direct non-healthcare cost

Table des matières

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT	IV
TABLE DES MATIÈRES	VI
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES FIGURES	XIII
LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS	XV
REMERCIEMENTS	XVIII
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS – SCHIZOPHRÉNIE	4
2.1 Définition	4
2.2 Prévalence et incidence	5
2.3 Théories sur les causes de la schizophrénie	8
2.4 Facteurs de risque de la schizophrénie	11
2.4.1 Facteurs de risque liés à la grossesse ou à la naissance	11
2.4.2 Facteurs de risque chez l'enfant et l'adulte	16
2.4.3 Facteurs de risque génétiques	22

2.5 Premier épisode, cours et pronostic de la schizophrénie	24
2.6 Traitement de la schizophrénie	28
2.6.1 Traitements pharmacologiques	31
2.6.2 Traitements psychosociaux	42
2.7 Facteurs de risque de mauvais pronostic	44
2.8 Facteurs de risque de décès	52
2.9 Coût de la schizophrénie	56
2.10 Résumé	58
CHAPITRE 3 : OBJECTIFS DU PROGRAMME DE RECHERCHE	62
3.1 Premier axe de recherche	62
3.1.1 Objectif principal	62
3.1.2 Objectifs secondaires	62
3.2 Deuxième axe de recherche	63
3.2.1 Objectif principal	63
3.2.2 Objectifs secondaires	63
3.3 Troisième axe de recherche	63
3.3.1 Objectif principal	63
3.3.2 Objectifs secondaires	63
CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE	65
4.1 Sources de données	65
4.1.1 Banques de données administratives de la RAMQ	65
4.1.2 Banque de données Med-Écho	66
4.2 Méthodologie du premier axe de recherche	67
4.2.1 Définition de la cohorte	67
4.2.2 Définition des états spécifiques de la schizophrénie	68

4.2.3 Déterminants des états spécifiques de la schizophrénie	70
4.2.4 Analyses statistiques	72
4.3 Méthodologie du deuxième axe de recherche	80
4.3.1 Modèle prédictif de l'évolution naturelle de la schizophrénie	80
4.3.2 États spécifiques de la schizophrénie	83
4.3.3 Probabilités de transition	83
4.3.4 Facteurs de risque	89
4.3.5 Analyses statistiques	90
4.4 Méthodologie du troisième axe de recherche	93
4.4.1 Modélisation de l'évolution naturelle de la schizophrénie	93
4.4.2 États spécifiques de la schizophrénie	94
4.4.3 Mesure du coût direct des soins de santé	94
4.4.4 Coût de soins de longue durée	97
4.4.5 Coût de l'aide sociale	97
4.4.6 Analyses statistiques	98
4.5 Considérations éthiques	102
CHAPITRE 5 : RÉSULTATS – MANUSCRITS	103
5.1 Factors Associated with Disorder States in patients with Schizophrenia: A Population-based Study	105
5.1.1 Abstract	107
5.1.2 Introduction	108
5.1.3 Methods	109
5.1.4 Results	113
5.1.5 Discussion	115
5.1.6 Acknowledgements	117
5.1.7 References	119
5.1.8 Figures Legends	123
5.2 Development and Validation of a predictive model for People with Schizophrenia: A Microsimulation Monte-Carlo Markov Model	137
5.2.1 Abstract	139

5.2.2 Introduction	140
5.2.3 Methods	141
5.2.4 Results	149
5.2.5 Discussion	153
5.2.6 Acknowledgements	156
5.2.7 References	157
5.2.8 Figures Legends	162
5.3 Direct Cost of Schizophrenia in Quebec, Canada: An Incidence-based Microsimulation Monte-Carlo Markov model	179
5.3.1 Abstract	181
5.3.2 Introduction	183
5.3.3 Methods	184
5.3.4 Results	192
5.3.5 Discussion	195
5.3.6 Acknowledgements	198
5.3.7 References	199
5.3.8 Figures Legends	203
CHAPITRE 6 : DISCUSSION ET CONCLUSION	212
6.1 Revue des résultats obtenus et contribution à l'avancement des connaissances	212
6.2 Évaluation de la validité interne du programme de recherche	216
6.2.1 Sélection de la population à l'étude	216
6.2.2 Sources de données	217
6.2.3 Définition des états spécifiques de la schizophrénie	218
6.2.4 Facteurs de risque	219
6.2.5 Estimation des probabilités de transition entre les états spécifiques de la schizophrénie	221
6.2.6 Mesure des coûts	221
6.3 Évaluation de la validité externe du programme de recherche	223
6.4 Propositions d'amélioration du devis de recherche et pistes de recherche	224
6.5 Mesures pour améliorer le pronostic de la schizophrénie	228

	X
6.6 Conclusion	229
CHAPITRE 7 : BIBLIOGRAPHIE	231
ANNEXE 1 : COPIE DES CERTIFICATS D'ÉTHIQUE ET DE LA CAI	I
ANNEXE 2 : ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR	VI
ANNEXE 3 : LISTES DES VARIABLES DES BANQUES DE DONNÉES DE LA RAMQ ET DU FICHIER MED-ÉCHO DISPONIBLES	XIII

Liste des tableaux

Chapitre 1 au Chapitre 4

Tableau 1 : Prévalence de l'abus de substances illicites et d'alcool	21
Tableau 2 : Niveau d'amélioration des symptômes avec les traitements antipsychotiques	29
Tableau 3 : FGA et leurs effets secondaires	33
Tableau 4 : SGA et troubles métaboliques	35
Tableau 5 : Facteurs associés avec le pronostic de la schizophrénie	45
Tableau 6 : Différences dans la manifestation de la schizophrénie entre les sexes :	47
Tableau 7 : Facteurs de risque pour le décès	53
Tableau 8 : Structure des bases de données qui ont servi au développement des modèles (M-1) à (M-4)	76
Tableau 9 : Estimateurs des paramètres β des modèles de Cox	84
Tableau 10: Matrice X des covariables des patients de la cohorte	85
Tableau 11 : Analyses de sensibilité	102

Chapitre 5

Section 5.1

Table A1: Distribution of patients within disease states	124
Table 1: Characteristics of patients by the type of event after the FE	125
Table 2: Factors associated with the specific states of schizophrenia after FE	127
Table 3: Factors associated with the specific states of schizophrenia after LDS	129
Table 4: Factors associated with the specific states of schizophrenia after HDS	131

Table 5: Factors associated with the specific states of schizophrenia after WELL and Stable	133
---	-----

Section 5.2

Table A1: Differences of 1-year probabilities of transition from FE to subsequent states of schizophrenia, by subject's characteristics	163
Table A2: Differences of 1-year probabilities of transition from LDS to subsequent states of schizophrenia, by subject's characteristics	165
Table A3: Differences of 1-year probabilities of transition from HDS to subsequent states of schizophrenia, by subject's characteristics	167
Table A4: Differences of 1-year probabilities of transition from Well/Stable to subsequent states of schizophrenia, by subject's characteristics	169
Table 1: Characteristics of patients in study cohort and in a 1,000 simulated cohorts	173
Table 2: Internal validation at individual level: Discrimination performances of the prediction model	175
Table 3: Transition probabilities between specific states of schizophrenia	176

Section 5.3

Table 1: Direct healthcare costs estimates for 1-year cycles between specific states of schizophrenia	206
Table 2: Predictors of the mean direct healthcare and non-healthcare costs over a 5-year period following diagnosis of schizophrenia	207
Table 3: Estimates of the mean direct healthcare and non-healthcare costs for the first 5-year period following the diagnosis of schizophrenia stratified by disease course	209
Table 4: Sensitivity analysis	210

Liste des figures

Chapitre 1 au Chapitre 4

Figure 1 : Prévalence de la schizophrénie au Canada entre 1999 et 2000, dans les hôpitaux généraux du Canada par groupe d'âge et par le sexe des personnes	8
Figure 2 : Interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux	11
Figure 3 : Âge du père et le risque de développer la schizophrénie	12
Figure 4 : Développement séquentiel de la pathophysiologie	23
Figure 5 : Définition des états spécifiques de la schizophrénie et quelques exemples de transition entre les états	70
Figure 6 : Cours naturel de la schizophrénie	74
Figure 7 : Personnes incluses dans les modèles (M-2) à (M-4)	75
Figure 8 : Structure du modèle de prédiction et les étapes de son développement	82
Figure 9 : Schéma du modèle de Markov	86
Figure 10: Exemple d'évolution simulée pour 5 personnes dans les 3 premiers cycles du modèle de Markov	89
Figure 11 : Méthode de bootstrap	91

Chapitre 5

Section 5.1

Figure A1: Transit between specific states of schizophrenia	135
Figure A2: Flow chart of inclusion and exclusion criteria	136

Section 5.2

Figure 1: Predictive model: the structure and the steps of his development	177
Figure 2: Internal validation at individual level: Calibration plots	178

Section 5.3

Figure 1: The Markov model of the course of schizophrenia after a first diagnosis	211
---	-----

Liste des sigles et des abréviations

AUC	Aire sous la courbe ROC
CATEGO	Système de mesure et de classification des symptômes psychiatriques
CATIE	the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CHSLD	Centre hospitalier de soins de longue durée
CGI	Impression Clinique Global
CIM – 9	Classification internationale des maladies, 9e révision
CIM – 10	Classification internationale des maladies, 10e révision
CIF	Fonction d'incidence cumulative
CMAJ	Canadian Medical Association Journal
CVD	maladies cardio-vasculaires
Death	État de décès
DSM-III-R	Diagnostic Statistical Manual – III rd edition – revised
DSM-IV	Diagnostic Statistical Manual – IV th edition
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FE	Premier épisode de schizophrénie (<i>first episode</i>)
FGA	Antipsychotiques première generation
HDS	état de haute dépendance (<i>high dependency stat</i>)
HLHL	Hôpital Louis-H. Lafontaine
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
LCR	liquide céphalo-rachidien
LDS	état de faible dépendance (<i>low dependency stat</i>)
MED-ÉCHO	Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière
MESS	Ministère de l'Emploi et de la Solidarité sociale du Québec

NAM	Numéro d'assurance maladie
OMS	Organisation mondiale de santé
OR	Rapport de cotes
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RD	Différence de risque
RR	Risque relatif
ROC	Receiver Operating Characteristics
SGA	Antipsychotiques de deuxième génération
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
Stable	État stable
Well	État de bien-être
WHO	Organisation Mondiale de la Santé

*À ma famille adorée,
Catherine, Nicolas et Andrei*

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, Dr. Sylvie Perreault et mon co-directeur de recherche, Dr. Jean-François Angers, pour l'encadrement exceptionnel dont j'ai bénéficié tout au long du mon doctorat. Merci Sylvie de m'avoir donné la chance de travailler sur ce prodigieux projet, constituant mon programme de recherche de doctorat. Merci Sylvie pour la confiance que vous m'avez montrée depuis maintenant plus de 8 ans, en m'impliquant dans vos projets de recherche et plus particulièrement, pour la confiance accordée lors de la réalisation de mon programme de doctorat. Merci Jean-François du support que vous m'avez accordé depuis mes tous débuts dans la recherche en statistique et dans l'enseignement en tant que chargée de cours de la statistique. Dès la première charge de cours, j'ai su que la recherche et l'enseignement sont tous deux faits pour moi et qu'avec une carrière académique, je pourrais réaliser mon rêve d'avoir les deux dans ma vie professionnelle. Je vous remercie aujourd'hui, Sylvie et Jean-François, car en grande partie c'est grâce à vous que je suis présentement une personne comblée au plan professionnel, avec un esprit critique, une autonomie de recherche et un amour pour l'enseignement, dont je suis particulièrement fière.

Je remercie également mon directeur ainsi que les Instituts de Recherche en Santé du Canada et la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, pour les bourses obtenues lors de mon doctorat, de même que Génome Québec et Génome Canada qui ont financé ce programme de recherche.

J'aimerais souligner l'apport de nos collaborateurs de renom, Dr. Ridha Joober et Dr. Guy A. Rouleau, et principalement Dr. Jean-Éric Tarride, qui nous ont aidés à travers les différentes étapes du programme de recherche. Jean-Éric, je te remercie également d'avoir été membre de mon comité aviseur et de nous avoir fait profiter de ton expérience, tout spécialement à la révision des articles.

Merci aux membres du jury, Dr. Lyne Lalonde, Dr. Marie-Pierre Dubé et Dr. Aurélie Labbe d'avoir accepté de réviser cette thèse.

Je voudrais remercier tous mes collègues, Mélina Marin-Leblanc, Marie-Claude Breton et Marie-Claude Laliberté, Anais Lacasse, Fabiano Santos pour leur collégialité et leur amitié.

Pour terminer, j'aimerais remercier mes amis et ma famille. Je remercie tous mes amis et particulièrement Marie-Hélène Pilon, avec qui j'ai découvert avoir beaucoup d'affinités. Je te remercie du support et de la disponibilité que tu m'as offerts, spécialement dans les dernières semaines. Catherine, ma fille adorée, Nicolas, mon garçon adoré et Andrei, mon amoureux, je vous remercie pour votre soutien et votre amour que vous me donnez à chaque moment. Avec vous, je suis plus forte pour surmonter les moments moins évidents de la vie. Mes enfants, je suis heureuse et privilégiée d'être votre mère et Andrei, je suis heureuse et privilégiée de partager ma vie avec toi depuis maintenant 18 ans. Je sais que vous êtes le secret de ma réussite sur tous les plans. Merci pour votre patience des derniers mois.

Chapitre 1 : Introduction

La schizophrénie est une maladie neurologique qui affecte approximativement 1% de la population. Étant donné que pour chaque malade, plusieurs membres de la famille subissent directement les contrecoups de la maladie, on peut estimer à 5% la proportion de la population dont la qualité de vie sera, à un moment ou à un autre, dégradée par la maladie. Au Canada en 2004, on estimait à 234 305 le nombre de personnes atteintes de schizophrénie (1).

Les causes, l'origine et les mécanismes de la schizophrénie restent encore inconnus, mais une composante génétique dans l'héritabilité de la maladie fait l'objet de plusieurs études. La schizophrénie est un trait génétique complexe qui affecte l'organisation, la structure, la composition biochimique et le fonctionnement du cerveau. Le risque de développer la schizophrénie augmente significativement selon le degré de lien génétique avec une personne malade (2). Ainsi, le taux de concordance est de 50% pour les jumeaux monozygotes et de 10 à 15% pour les jumeaux dizygotes, ce qui est bien plus élevé que la proportion dans la population générale. Ce taux de concordance entre des personnes génétiquement identiques nous laisse toutefois croire que la composante génétique n'est pas suffisante dans le développement de la maladie et que l'apparition du phénotype est influencée par d'autres facteurs, dont les plus importants sont : les facteurs environnementaux et les facteurs psychosociaux.

L'apparition de la schizophrénie se fait tôt dans le cours de la vie, soit entre l'âge de 15 et 40 ans, et on observe une apparition plus tardive chez les femmes que chez les hommes. Chez les trois quarts des individus atteints, la maladie s'installe entre 16 et 25 ans et entrave donc gravement l'épanouissement personnel, le développement professionnel et, indirectement, l'insertion sociale.

Il existe présentement plusieurs traitements dont les antipsychotiques de première génération, nommés typiques, et les antipsychotiques de deuxième génération, nommés

atypiques. Ces traitements offrent une certaine efficacité, mais engendrent beaucoup d'effets secondaires. À l'efficacité limitée des traitements s'ajoute l'inobservance au traitement causée par les effets secondaires et le déni fréquent de la maladie. Tous ces facteurs peuvent entraîner l'aggravation de la condition médicale, à un moment ou à un autre dans le cours de la maladie. Idéalement, le traitement de la schizophrénie doit être initié le plutôt possible, car il existe une corrélation entre un début de traitement tardif et un pronostic moins favorable, donc une rémission moins nette et plus longue à obtenir (3). L'inobservance au traitement antipsychotique représente aussi un problème majeur pour les personnes qui souffrent de schizophrénie et devient un obstacle freinant leur stabilisation. Même si les antipsychotiques permettent, d'une part, le traitement des phases aiguës de la maladie et, d'autre part, la prévention des rechutes, il faut développer des traitements alternatifs plus personnalisés qui tiennent compte des facteurs génétiques. Ces nouveaux traitements ont le potentiel d'augmenter la réponse au traitement tout en diminuant les effets secondaires et ainsi contribuer à augmenter l'observance au traitement à long terme, afin de permettre une stabilisation plus rapide et plus importante. En particulier, des études pharmacogénétiques concernant la réponse aux agents antipsychotiques ont été réalisées afin de déterminer la relation entre la variation des gènes candidats de susceptibilité génétique de la schizophrénie et la réponse et les effets indésirables de ces traitements (4).

Outre les conséquences directes sur les malades et leur famille (ex. la diminution de la formation scolaire et professionnelle, la diminution de l'employabilité, le rejet et l'isolement), les conséquences psychosociales de la schizophrénie sont très importantes. Ainsi les coûts d'hospitalisation, la perte de productivité, les programmes de réadaptation, les allocations d'incapacité et d'invalidité sont supérieures dans la schizophrénie que pour toutes les autres maladies. De façon générale, chaque maladie a un coût économique élevé pour la société. Le coût économique annuel des maladies neurologiques au Canada se chiffre en milliards de dollars. Cette estimation inclut les coûts directs de soins de santé (hospitalisation, placement en institution, consultation médicale, etc.), mais aussi les coûts

directs autres que pour les soins de santé et les coûts indirects (perte de productivité, écoles spécialisées, etc.). La schizophrénie est l'un des troubles psychiatriques ayant des coûts directs, indirects et intangibles très élevés pour les patients, pour leur famille et pour la société. Au Canada, chaque année, le coût économique de cette maladie est autour de 2,3 milliards \$ en coûts directs et près de 2 milliards \$ en coûts indirects (1).

Les options de traitement pour la schizophrénie se sont considérablement développées depuis 1990. Les nouveaux traitements n'offrent cependant qu'un niveau d'efficacité légèrement supérieur pour un coût malheureusement plus élevé. Présentement, la recherche en santé mentale est en plein essor et particulièrement dans le développement des médicaments issus de la pharmacogénomique. Ces traitements apportent potentiellement une meilleure efficacité, mais aussi des coûts supplémentaires. L'évaluation pharmacoéconomique joue donc un rôle croissant et primordial dans le processus actuel de prise de décisions. L'évaluation des coûts et des avantages relatifs au contexte canadien exige la modélisation de l'évolution de la schizophrénie dans un contexte réel.

En réponse à ces besoins, ce programme de recherche comprend trois axes. *Premièrement*, il vise à identifier, dans un contexte réel de soins de santé, les facteurs associés aux différentes transitions possibles entre les états spécifiques de la schizophrénie, afin d'optimiser et de valider la modélisation de l'évolution naturelle de la maladie. *Deuxièmement*, il vise à développer et valider un modèle de prédiction capable de modéliser le cours naturel de la schizophrénie sur une période de 5 ans. *Troisièmement*, à l'aide du modèle développé au deuxième axe, il vise à estimer sur une période de 5 ans post diagnostic, le coût direct des soins de santé de la schizophrénie et autres que les soins de santé, pour ensuite simuler les bénéfices cliniques et les économies de coûts potentiellement obtenus avec un nouveau traitement.

Chapitre 2 : Recension des écrits – Schizophrénie

2.1 Définition

La schizophrénie est une maladie neurologique qui affecte approximativement 1% de la population. Sous le nom de *schizophrénie* on regroupe un grand nombre de «maladies» ayant en commun des «symptômes» mentaux psychiatriques. Le nombre et la gravité des symptômes varient d'une personne à l'autre. Ainsi, les médecins utilisent souvent le terme «syndrome» plutôt que de maladie pour décrire la schizophrénie. L'appellation schizophrénie est utilisée pour la première fois en 1911 par le psychiatre suisse Eugen Bleuler. Le terme «schizophrénie» réfère à un désordre mental majeur, dont l'origine et les mécanismes sous-jacents demeurent inconnus. On constate cependant que ce désordre mental affecte la structure et la composition biochimique, ainsi que le fonctionnement du cerveau. La schizophrénie se manifeste entre autres par une altération du contact avec la réalité. Elle présente des symptômes positifs (délires, hallucinations, idées délirantes), de la désorganisation (discours incohérent, comportements erratiques), des symptômes négatifs (retrait social, apathie, alogie, inactivité), des troubles cognitifs (troubles d'attention, trouble de mémoire) et un déficit dans la régulation de l'affect (5).

Harrow et al. ont démontré que la schizophrénie est une maladie épisodique (6). En effet, dans leur étude, plus de 50% des patients atteints de schizophrénie présentent une maladie de type épisodique. Ils soulèvent également la présence d'un type de patients plus résistants qui expriment une maladie avec des épisodes plus fréquents et plus graves, ainsi qu'une récupération plus lente.

La définition de la schizophrénie tel que proposée par la Classification internationale des maladies, 9e révision (7) est la suivante: **295** Psychoses schizophréniques; **295.0** Forme simple; **295.1** Forme hébéphrénique; **295.2** Forme

catatonique; **295.3** Forme paranoïde; **295.4** Episode schizophrénique aigu; **295.5** Schizophrénie latente; **295.6** Schizophrénie résiduelle; **295.7** Forme schizo-affective; **295.8** Autres; **295.9** Forme non précisée.

2.2 Prévalence et incidence

On estime qu'environ 1% de la population présentera des manifestations de la schizophrénie à un moment ou à un autre de leur vie (8). Les résultats d'une étude de population effectuée en 1984 aux États-Unis ont démontré une *prévalence* ponctuelle de la schizophrénie de 7,0 sur 1 000 personnes à risque et un risque à vie de 15,0 sur 1 000 personnes à risque (9, 10). De plus, aucune différence significative dans la *prévalence* de la maladie n'a été trouvée entre les hommes et les femmes (11).

L'une des premières études sur l'*incidence* de la schizophrénie a été effectuée par la «*World Health Organization*» (WHO) dans plusieurs pays développés ou en voie de développement (12). Les cas de schizophrénie ont été rigoureusement identifiés et diagnostiqués en suivant l'algorithme CATEGO (13). Les taux d'*incidence* révélés ont été entre 1,6 par 10 000 personnes-années, pour les personnes vivant en Honolulu et âgées de 15 à 54 ans, et 4,2 par 10 000 personnes-années, pour les personnes vivant dans les régions rurales de l'Inde. En appliquant des critères plus stricts dans l'identification des cas de schizophrénie, les taux d'*incidence* ont présenté moins de variation, soit de 0,7 par 10 000 personnes-années enregistré au Danemark, à 1,4 par 10 000 personnes-années enregistré dans la région de Nottingham en Grande Bretagne.

Plus récemment, une méta-analyse incluant 33 pays a démontré une variabilité encore plus grande du taux d'*incidence* (14). Cette méta-analyse regroupe 55 études d'un total de 158 études publiées entre 1965 et 2001. Les auteurs ont identifié 170 taux d'*incidence* et ont montré que globalement le taux d'*incidence* avait une distribution

asymétrique, avec un taux médian de 15,2 sur 100 000 personnes-années. Ils indiquent également qu'une proportion de 80% des taux (entre le 10% et le 90% quantile) avait des valeurs entre 7,7 et 43,0 par 100 000 personnes-années. Les analyses faites en fonction du sexe ont montré que le taux d'*incidence* est plus élevé chez l'homme que chez la femme, avec un rapport des taux médians de 1,4 (IC 80%: 0,90-2,40). Cette étude confirme les résultats d'une méta-analyse publiée une année plus tôt (15) qui estimait que, lorsque toutes les études retenues étaient incluses dans l'analyse, le rapport des taux d'*incidence* des hommes comparativement à ceux des femmes était de 1,42 (IC 95% :1,30-1,56). D'autre part, même si les études avec un faible biais de sélection étaient les seules incluses dans l'analyse, ce rapport demeurerait stable, soit de 1,39 (IC 95% : 1,15-1,68). En général, la différence entre les sexes était significativement plus faible dans les études faites avant 1980 par rapport à celles effectuées après 1980. Plus près de nous, une étude québécoise effectuée en 1992 par Nicole et al. (16), à l'hôpital Louis-H Lafontaine (HLHL), confirme également que le taux d'*incidence* chez les hommes est plus élevé que celui des femmes, soit 39,9 versus 22,4 par 100 000 personnes-années respectivement.

Il est à noter que les taux d'*incidence* et de *prévalence* présentent une grande variabilité dans la littérature. Cette variabilité pourrait s'expliquer par la diversité des considérations méthodologiques utilisées à travers les études, mais aussi par la diversité de la définition même de la schizophrénie. Castle et al. (17), dans un livre paru en 1998, explique la grande variation du taux d'*incidence* par rapport à la définition utilisée. Ainsi, en utilisant les codes CIM-9 (7), le taux d'*incidence* pour les hommes était de 19,2 par 100 000 personnes-années et de 17,6 par 100 000 personnes-années pour les femmes. Lorsque des critères plus restrictifs, tels que ceux du DSM-III (18, 19), étaient utilisés, les taux d'*incidence* chutaient à 13,9 et 6,3 pour les hommes et pour les femmes respectivement. Cette observation pourrait expliquer en partie la variation du taux d'*incidence* observée à travers le temps et rapportée dans plusieurs études. (20, 21)

Les taux d'*incidence* et de *prévalence* ont aussi été évalués par régions urbaines et rurales. Plusieurs études démontrent que la schizophrénie est plus fréquente dans les régions urbaines comparativement aux régions rurales. Dans la méta-analyse de McGrath et al. (14), le taux d'*incidence* médian en milieu urbain était de 19,0 par 100 000 personnes-années et le taux d'*incidence* moyen, avec un IC à 80%, de 7,5 à 67 par 100 000 personnes-années avec un IC à 80%. Les valeurs correspondantes pour le milieu rural étaient de 20,0 pour le taux médian et de 0 à 222,6 pour un IC à 80% pour le taux moyen.

La maladie touche autant les hommes que les femmes (22), bien que l'âge d'apparition tende à être légèrement inférieur chez les hommes (12). Par conséquent, il y a plus d'hommes atteints dans le groupe d'âge des 16 à 20 ans et plus de femmes atteintes dans le groupe d'âge des 25 à 40 ans. Dans étude de Sham et al. (23) on trouve la distribution du taux d'*incidence* en rapport avec l'âge des individus à l'apparition de la schizophrénie stratifiée par le sexe.

La Figure 1 illustre la distribution des cas *prévalents* de schizophrénie répertoriés dans les hôpitaux généraux du Canada entre 1999 et 2000, et présentés par groupe d'âge et par le sexe. (Source de données : Institut Canadien d'information sur la santé)

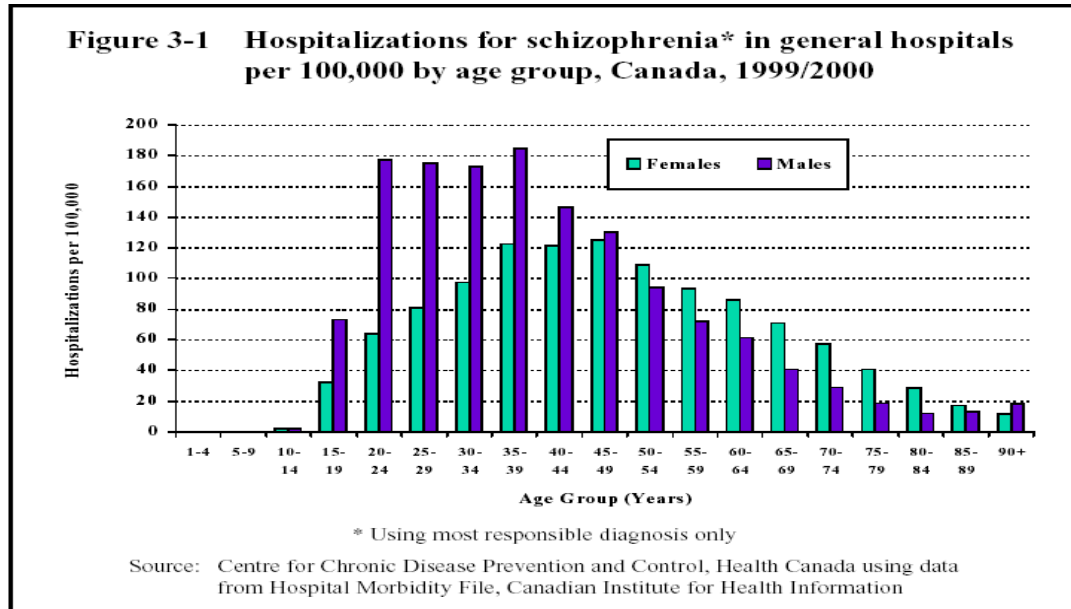


Figure 1 : Prévalence de la schizophrénie au Canada entre 1999 et 2000, dans les hôpitaux généraux du Canada par groupe d'âge et par le sexe des personnes

2.3 Théories sur les causes de la schizophrénie

La théorie génétique comme cause de la schizophrénie a été proposée à partir de 1960. Cependant, depuis les années 80, celle-ci a été intensément soutenue par le *National Institute of Mental Health* des États-Unis. La schizophrénie est un trait génétique complexe qui affecte l'organisation, la structure, la composition biochimique et le fonctionnement du cerveau. Il y a environ 25 ans, plusieurs chercheurs en psychiatrie génétique prédisaient que la cause de la schizophrénie serait connue une fois que le génome humain serait entièrement séquencé. Initialement, l'hypothèse qu'un seul gène soit responsable de la maladie a été véhiculée. Par la suite, les chercheurs ont invoqué l'hypothèse de l'existence de plusieurs gènes responsables. Présentement, certaines évidences mènent à la conclusion d'une pluralité de facteurs, car les facteurs génétiques ne peuvent pas expliquer à eux seuls l'apparition de la maladie. Le risque de développer la schizophrénie augmente

significativement avec le degré de lien génétique avec une personne malade (2). Toutefois, il est à noter que le taux de concordance est de seulement 50% pour les jumeaux monozygotes et de 10 à 15% pour les jumeaux dizygotes. Dans le livre de Tsuang et Vandermeij paru en 1980, on présente la mesure de l'association entre le lien génétique et le développement de la schizophrénie (24). Dans cet ouvrage, le plus haut taux de concordance se manifeste chez les personnes génétiquement identiques (environ 58%), suivi par les personnes ayant deux parents atteints de schizophrénie (environ 40%). Néanmoins, ce taux de concordance nous laisse entrevoir que la composante génétique n'est pas suffisante pour expliquer le développement de la maladie et que l'apparition du phénotype est influencée par d'autres facteurs, dont les facteurs environnementaux et psychosociaux. Aussi, il est à noter que présentement les connaissances génétiques sont relativement limitées comparativement aux autres facteurs de risque.

La théorie des causes multiples est soutenue également par l'observation d'un plus grand nombre de personnes nées pendant les saisons froides qui souffrent de schizophrénie ou encore par le fait qu'aucune diminution de l'incidence du désordre n'a été observée en Europe et aux États-Unis dans les deux dernières décennies malgré un taux de reproduction affaibli par institutionnalisation (24).

Dans les dernières années, la théorie génétique a pris deux directions. La première voie propose que les gènes ne causeraient pas la maladie, mais qu'ils influenceraient plutôt la susceptibilité de la développer. La maladie s'exprimerait en présence de facteurs environnementaux tels qu'une naissance difficile, une exposition à des agents infectieux, des carences nutritionnelles ou une déficience immunitaire. Avec cette approche, plusieurs gènes susceptibles d'influencer le développement de la schizophrénie ont été identifiés. Malgré cela, nous ne sommes toujours pas en mesure de savoir si cette information peut conduire à l'avancement des traitements ou même si le nombre de gènes impliqués est de l'ordre de dizaines ou de centaines.

La deuxième direction prise par la recherche en schizophrénie est celle nommée l'épigénétique. L'épigénétique suggère que ce sont des variations mineures sur les gènes qui causent la maladie plutôt qu'une variation de leur structure de base. Ces variations génétiques portent le nom de «*single nucleotide polymorphisms*» (SNP) et affectent l'expression des gènes.

La conceptualisation contemporaine de la schizophrénie englobe les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux dans un modèle de «*vulnérabilité-stress*» (25, 26). La présentation biologique la schizophrénie implique principalement le système limbique et les lobes frontaux du cerveau, en plus du système de neurotransmission dopaminergique. Le modèle explicatif estime qu'une personne avec des prédispositions génétiques ou des anomalies du cerveau, donc biologiquement vulnérable, soumise à des facteurs de stress biologiques (consommation de drogues) ou psychosociaux (familiaux, financiers ou autres), est plus susceptible de développer des symptômes psychotiques (27).

En résumé, la théorie génétique stipule que les gènes eux-mêmes ne causent pas la schizophrénie, mais qu'ils génèrent une susceptibilité pour celle-ci en présence d'autres facteurs (28). En 2005, Pickler et al. (28) ont exposé le processus possible à travers lequel les facteurs interagissent dans le développement de la schizophrénie (Figure 2). La recherche actuelle essaie d'identifier d'autres facteurs qui influencent le développement de la maladie, en plus de tenter de mieux préciser le rôle causal de la génétique et de l'épigénétique dans le processus du développement de la schizophrénie.

Interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux

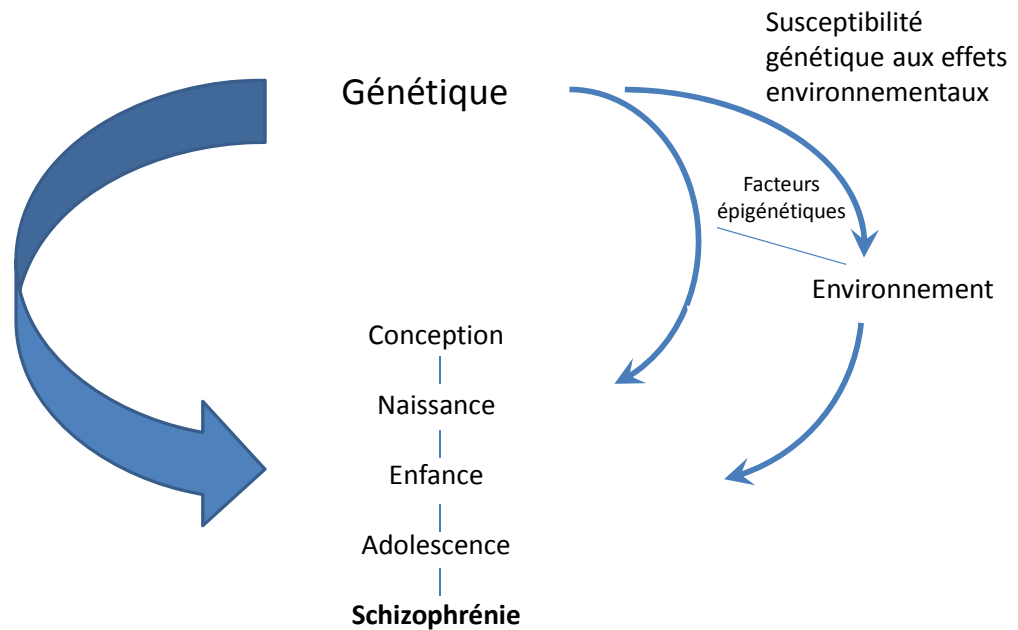


Figure 2 : Interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux

2.4 Facteurs de risque de la schizophrénie

2.4.1 Facteurs de risque liés à la grossesse ou à la naissance

Âge du père

Le risque pour la schizophrénie semble apparaître dès le premier trimestre de la grossesse. En 2002, Brown et al. ont indiqué que les enfants ayant un père plus âgé à la naissance avaient un risque plus élevé de développer la schizophrénie (29). Les auteurs ont suggéré

que la moindre qualité du sperme des hommes plus âgés pouvait être la cause d'environ 15% à 25% de tous les cas de schizophrénie. De plus, les résultats ont démontré qu'un enfant conçu par un père âgé de 40 ans avait un risque deux fois plus élevé de développer la schizophrénie comparativement à un enfant dont le père l'aurait conçu dans sa vingtaine. Ce risque triplait quand le père était âgé de 50 ans. La Figure 3 illustre le taux d'incidence cumulatif de schizophrénie en fonction de l'âge du père, tel que présenté par Brown et al. (29). Les résultats de cette étude confirment ceux de l'étude de Malaspina et al. (30) parue une année plus tôt. En effet, lorsque comparé à des personnes ayant un père de moins de 25 ans au moment de leur conception, le risque relatif pour la schizophrénie augmente de façon monotone par tranche de 5 ans, atteignant 2,02 (IC 95% : 1,17-3,51) et 2,96 (IC 95% : 1,60-5,47) pour les personnes ayant un père âgés entre 45 et 49, et de 50 ans ou plus, respectivement.

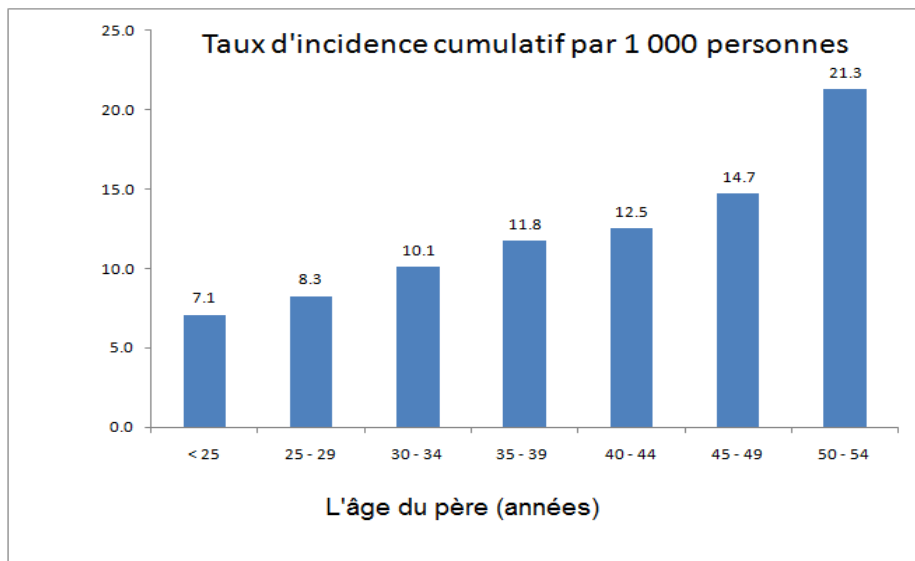


Figure 3 : Âge du père et le risque de développer la schizophrénie

L'étude conduite par Sipos et al. (31) démontre qu'après l'ajustement pour les facteurs liés à la naissance, les facteurs socio-économiques, les antécédents familiaux de

psychose et la mortalité prématurée du père, le risque relatif pour chaque décennie supplémentaire dans l'âge du père était de $HR = 1,47$ (IC 95% : 1,23 – 1,76) pour les schizophrènes et de $HR = 1,12$ (IC 95% : 0,98 – 1,29) pour les non-schizophrènes. Cette association entre l'âge paternel et la schizophrénie était présente chez les individus sans antécédents familiaux de la maladie ($HR = 1,60$; IC 95% : 1,32 – 1,92), mais absente chez les individus avec une histoire familiale de schizophrénie ($HR = 0,91$; IC 95% : 0,44 – 1,89).

Tout récemment, une méta-analyse conduite par Miller et al. s'est intéressée au le risque de développer la schizophrénie en fonction de l'âge du père et si ce risque était observé autant chez les filles que chez les garçons (32). Ils ont découvert qu'il y avait effectivement une augmentation significative du risque de schizophrénie chez les enfants dont le père était âgé de plus de 30 ans par rapport à ceux dont l'âge paternel était entre 25 et 29 ans, mais sans différence de risque entre les deux sexes. Par contre, si l'on comparait les enfants dont le père était âgé de moins de 25 ans au même groupe de référence, le risque de développer la schizophrénie était plus élevé chez les garçons ($RR = 1,08$; IC 95%: 1,02-1,14), mais pas chez les filles ($RR = 1,04$; IC 95%: 0,97-1,14).

Grippe influenza

L'association entre l'exposition à la grippe influenza et le risque de développer la schizophrénie a été démontrée dans plusieurs études (33-36). O'Callagan et al. ont rapporté que les personnes exposées à la pandémie de la grippe A2 de 1957 au cours de leur deuxième trimestre de vie intra-utérine étaient à risque de développer plus tard dans leur vie la schizophrénie. Leurs résultats ont montré une augmentation de 88% du nombre d'individus qui ont développé la schizophrénie chez les personnes nées dans les 5 mois suivant le pic de la grippe A2, comparativement aux personnes nées au cours des deux années précédant ou suivant la pandémie. Cette association a été confirmée par Kunugi et al. (37) dans une cohorte japonaise, soit qu'une exposition maternelle à la grippe A2 à la

mi-grossesse augmente le risque de développer plus tard la schizophrénie. Leurs résultats démontrent en fait une augmentation de 63% des personnes atteintes de schizophrénie chez les individus nés environ 5 mois après le pic de l'épidémie de la grippe de type mixte A et B. Cette même observation a été faite chez les personnes nées environ 5 mois après la deuxième vague de la pandémie, soit une augmentation de 49% comparativement aux deux années précédant ou suivant cette période.

D'autres études toutefois infirment cette association (38). Une étude relativement récente (39) révèle l'association entre la grippe saisonnière et l'augmentation du risque de complications à l'accouchement. Ces nouvelles données supportent donc l'association entre les complications à la naissance et le risque de développer la schizophrénie plutôt que l'association directe de l'exposition au virus et le risque de développer la maladie (40).

Autres facteurs de risque

Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont corrélés à une inactivité du cortex préfrontal dorsal-latéral, tandis que les symptômes positifs de la maladie sont associés une augmentation de l'activité dans la voie mésolimbique (41). Plusieurs incidents prénataux au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse peuvent influencer le développement normal de certaines voies cérébrales. Entre autres, la rubéole maternelle et les infections respiratoires, la faible classe socio-économique de la mère, les carences maternelles en temps de guerre ou lors d'une famine, la naissance en milieu urbain, les complications obstétricales et la naissance pendant les saisons froides sont tous des facteurs influençant le développement du cerveau (40, 42-46). En 2005, Sullivan présente les mesures d'association entre ces facteurs de risque et le développement de la schizophrénie, (47), parmi lesquelles l'histoire familiale, les complications obstétricales impliquant des dommages au système nerveux central, les carences maternelle dues à la privation et les infections maternelles impliquant la rubéole et le système nerveux central, sont les plus importantes avec des OR supérieurs ou égaux à 4.

Plusieurs études corroborent l'association entre certains facteurs de risque et la schizophrénie. L'étude de Brown et al. (46) a rapporté un taux plus élevé de schizophrénie, ou autres troubles du spectre schizophrénique, chez les patients atteints de la rubéole congénitale (15,7%) par rapport aux enfants non exposés à la rubéole (3%), et un risque relatif indépendant pour les troubles auditifs de 5,2% (IC 95% : 1,9 – 14,3). Susser et al. ont, pour leur part, (44) énoncé que le risque de développer la schizophrénie est 2 fois plus élevé chez les personnes nées en Hollande au cours de la grande famine de l'hiver 1944-1945 (RR = 2,0 : 95% CI: 1,2 – 3,4).

Pour ce qui est des complications obstétricales, une association a été établie entre le risque de développer la schizophrénie et : la rupture prématurée des membranes (OR 3,11; IC 95%: 1,39 – 6,95), l'âge gestationnel de 37 semaines et moins à la naissance (OR 2,44; IC 95%: 1,13 – 5,26), le recours à la réanimation ou à l'incubateur (OR 2,21; IC 95%: 1,38 – 3,54) (48). En général, ces complications obstétricales ne semblent pas avoir d'effet sur le moment d'apparition des premiers symptômes de la schizophrénie (49, 50). Les résultats d'une méta-analyse (51) révèlent d'importantes différences entre les sujets atteints de schizophrénie et les sujets contrôles pour des variables qui caractérisent la grossesse de leur mère telles que le diabète (OR 7,76; IC 95%: 1,37 – 43,90), l'incompatibilité du facteur rhésus (OR 2,00; IC 95% : 1,01 – 3,96), les saignements pendant la grossesse (OR 1,69; IC 95%: 1,14 – 2,52), la présence de pré-éclampsie (OR 1,36; IC 95%: 0,99 – 1,85), le recours à la césarienne d'urgence (OR 3,24; IC 95%: 1,40 – 7,50), le faible poids à la naissance (inférieur à 2000 g) (OR 3,89; IC 95%: 1,40 – 10,84), les malformations congénitales (OR 2,35; IC 95%: 1,21 – 4,57) et l'atonie utérine (OR 2,29; IC 95%: 1,51 – 3,50).

C'est en 1993 que Torrey et al. ont proposé l'influence des saisons dites froides comme facteur de risque pour la schizophrénie (52). Les auteurs ont rapporté une proportion 5% à 15% plus élevée de schizophrènes chez les personnes nées pendant les saisons froides, par rapport à celles nées durant les autres périodes de l'année. Quatre ans plus tard, le même auteur publiait une méta-analyse regroupant 250 études (45) qui

démontrait qu'en dépit des problèmes méthodologiques, les études sont remarquablement constantes. Leurs résultats révèlent de 5 à 8% plus de schizophrènes chez les personnes nées en hiver ou au printemps. Des observations similaires ont été faites dans d'autres troubles mentaux tels que les désordres schizo-affectifs, la dépression majeure et l'autisme (52). De plus, cette association a été trouvée plus forte chez les femmes (53) ou chez les patients sans antécédents familiaux de schizophrénie (54). Cependant, l'association entre la naissance pendant les saisons froides de l'année et le développement de la schizophrénie demeure faible en comparaison avec les autres facteurs de risque (55). Cette association pourrait d'autant plus ne représenter qu'une variable proxy pour d'autres facteurs identifiés comme facteurs de risque pour la schizophrénie tels que les infections virales, l'alimentation déficiente ou même la dépression maternelle, toutes plus prévalentes dans les périodes froides de l'année.

2.4.2 Facteurs de risque chez l'enfant et l'adulte

Facteurs de stress

Certaines études suggèrent une relation entre un niveau de stress élevé et le risque de développer la schizophrénie (56, 57). Le stress intervient autant au cours de la vie intra-utérine, par le stress maternel (58), que sous forme d'événements de la vie de tous les jours. Le stress se présente sous forme d'émotions vécues en famille, sous forme de stress social ou d'anxiété sociale. Des chercheurs ont démontré qu'un faible niveau de stress dans les relations familiales peut avoir un effet protecteur pour la santé mentale des enfants qui sont biologiquement prédisposés à la schizophrénie (59). Il existe également des éléments de preuves indiquant qu'un niveau de stress social ou d'anxiété sociale élevé peut devenir un facteur de risque pour déclencher la schizophrénie (60).

Une étude parue en 2004 suggère une forte association entre un environnement familial sain et la diminution du risque de développer la schizophrénie chez les groupes

génétiquement prédisposés (61). Cette étude a été réalisée chez des bébés adoptés par des mères diagnostiquées avec la schizophrénie et évaluait l'effet de l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux sur le risque de développer la schizophrénie. Les résultats ont indiqué un risque pour la schizophrénie de $OR = 1,11$ (IC 95% : 0,37 – 3,39) pour le groupe avec un faible risque génétique et de $OR = 10,0$ (IC 95% : 3,26 – 30,69) pour le groupe à haut risque génétique. Chez les enfants à haut risque génétique, les auteurs ont remarqué que seulement 5,3% développait la maladie s'ils étaient élevés dans une famille adoptive ayant un environnement familial sain, comparativement à 36,8% s'ils étaient élevés dans un environnement familial dysfonctionnel. Ces résultats supportent donc l'hypothèse d'un modèle de prédisposition héréditaire comme une cause de la schizophrénie dans lequel les facteurs de stress environnementaux ont un impact particulièrement nocif sur les personnes ayant une vulnérabilité génétique.

Faible statut socio-économique (nutrition, éducation, environnement social)

Une étude populationnelle (62) basée sur une cohorte nationale incluant deux générations a démontré une augmentation du risque pour la schizophrénie, ou pour d'autres psychoses, chez les enfants issus des milieux moins favorisés. Leurs résultats suggèrent que l'adversité sociale pendant la vie fœtale ou l'enfance contribue au risque de développer la schizophrénie. Afin d'éviter la confusion entre ce qui pourrait être l'effet de la maladie plutôt que la cause, plusieurs chercheurs étudiaient antérieurement l'association entre la maladie et la classe sociale à la naissance. Certaines de ces études soutiennent la théorie de la dérive sociale (63) et d'autres, l'hypothèse de la causalité sociale (64-66). Pour cette dernière hypothèse, il n'existe pas de consensus entre les études. Par exemple, l'étude de Makikyro et al. (65) a montré une augmentation du risque de développer la schizophrénie chez les personnes avec un statut socio-économique élevé, tandis que l'étude de Timms (63) a démontré une augmentation de ce risque pour les personnes provenant du groupe socio-économique moyen et finalement, d'autres auteurs ont trouvé une augmentation du risque pour la schizophrénie chez les individus de faible classe socio-économique (64, 66).

Il y en a même, comme Mulvany et al. (67), qui ne font aucune association entre la faible classe socio-économique à la naissance et le développement de la schizophrénie. Murray et al. (68) présentent dans leur livre paru en 2003, les résultats concernant les études d'association entre la classe sociale à la naissance et le risque de schizophrénie.

Milieus urbain avant l'âge de 15 ans

Le milieu de vie semble avoir un impact sur le risque de développer la schizophrénie. Des chercheurs ont trouvé une corrélation positive entre la naissance en milieu rural et les conditions de vie qui s'y rattachent, et des taux plus faibles de schizophrénie. Dans le même sens, un certain nombre d'études ont démontré que la maladie est plus répandue dans les milieux urbains que dans les milieux ruraux, mais l'explication demeure toutefois nébuleuse. En général, les études rapportent un risque 2 fois plus élevé de développer la schizophrénie chez les personnes nées en milieu urbain comparativement à celles nées en milieu rural (69-71). Dans l'étude de Pedersen et al. (69), une relation dose-réponse a été proposée entre l'augmentation du risque de développer la maladie et l'intensité du niveau d'urbanisation existant à la naissance. Ils observent également une augmentation du risque de développer la schizophrénie avec le nombre d'années passées dans un milieu présentant un haut niveau d'urbanisation. Plus précisément, les personnes ayant vécu leurs quinze premières années de vie dans des régions avec un niveau élevé d'urbanité avaient 2,75 (IC 95% : 2,31-3,28) fois plus de risque de développer la schizophrénie comparativement à celles n'ayant pas vécu dans des telles régions. Une deuxième étude effectuée par les mêmes auteurs (70) sur une cohorte de 2,66 millions de personnes confirme cette association. Mortensen et al., de leur côté, rapportent un risque de développer la schizophrénie 2,40 (IC 95% : 2,13-2,70) fois plus élevé pour les personnes nées dans en milieu d'intense urbanisation comparativement à celles nées dans des régions rurales.

Dans une étude effectuée sur une cohorte suédoise de près de 50 000 personnes, les individus élevés en milieu urbain avaient 1,65 (IC 95% : 1,19 – 2,28) fois plus de risque de

développer la schizophrénie que ceux élevés dans les zones rurales (72). Cette différence de risque pour la schizophrénie entre les milieux de vie pourrait être expliquée en partie par le fait que dans les zones urbaines il y a plus de pollution, plus de propagation des virus de la grippe ou des infections, une plus forte concentration de personnes immigrantes et un contexte social souvent plus difficile, comparativement aux zones rurales. On estime que les facteurs qui caractérisent les milieux urbains sont plus importants que la prédisposition génétique des personnes. Dans les nouvelles du Dr. Susser parues dans le CMAJ en 2004 (73), citant les propos d'une conférence présentée à New York, on rapporte que 34,6% des cas de schizophrénie auraient pu être évités si les gens étaient nés et élevés en milieu rural, comparativement à seulement 5,4% de cas potentiellement évités si les gens n'avaient pas eu de parents, de frères ou de sœurs souffrant de cette maladie.

L'association entre le milieu urbain et le risque de développer la schizophrénie a été aussi confirmée par les résultats de l'étude faite par Sundquist et al. (74). Après l'ajustement pour l'âge, l'état matrimonial, l'éducation et le statut d'immigrant, un niveau élevé d'urbanisation a été associé avec l'augmentation du taux d'incidence de la schizophrénie. Donc, les personnes vivant dans les zones les plus peuplées (5-ième quintile) avaient 68% à 77% (pour les femmes : HR = 1,68; IC 95% : 1,49 – 1,88 et pour les hommes, HR = 1,77; IC 95% : 1,55 – 1,98) plus de risque de développer une psychose, par rapport au groupe de référence (1-er quintile), et ceci peu importe le sexe. Dans la même cohorte, les deux premiers auteurs de cette étude ont démontré qu'un niveau d'urbanisation élevé est associé avec l'augmentation du risque d'hospitalisation pour abus d'alcool et de substances illicites (75). Après avoir été ajusté pour les mêmes caractéristiques sociodémographiques (l'âge, l'état matrimonial, l'éducation et le statut d'immigrant), le taux d'hospitalisation pour abus d'alcool était de 1,76 fois plus élevé (IC 95% : 1,58-1,96) chez les femmes et 1,71 fois plus élevé (IC 95% : 1,60-1,82) chez les hommes vivant dans les zones densément peuplées (5-ième quintile), par rapport aux personnes vivant dans des zones moins peuplées (1-er quintile). Les taux correspondants pour l'abus de drogues

étaient de 1,89 (IC 95% : 1,67 – 2,15) pour les femmes et de 2,38 (IC 95% : 2,12 – 2,67) pour les hommes.

Étant donné qu'une forte proportion d'individus souffrant de maladie mentale, incluant la schizophrénie, consomment des substances illicites et abusent de l'alcool, on s'attend inévitablement à retrouver une forte corrélation entre les deux. Il est donc difficile de départager la cause de la schizophrénie de l'effet de la maladie. De plus, une autre étude a déjà démontré que la variation entre les milieux ruraux et urbains est expliquée en grande partie par la qualité des réseaux sociaux, l'abus d'alcool ou l'expérience d'abus sexuel au cours de l'enfance (76).

Plusieurs autres études ont toutefois confirmé ou infirmé cette association (76-79). Notamment, l'étude de Paykel et al. (78) qui a démontré qu'il existe des différences considérables en matière de santé mentale entre les deux milieux de vie, mais qu'une grande partie d'entre elles peuvent être attribuées aux effets néfastes de l'environnement social urbain.

Consommation de substances illicites ou abus d'alcool

Près de la moitié des personnes souffrant de schizophrénie présentent également des antécédents de consommation de substances illicites ou d'abus d'alcool (80-82). Dans le Tableau 1, on y présente les taux de prévalence d'abus de substances illicites et licites (alcool et tabac) chez les personnes qui souffrent de schizophrénie et dans la population générale, tels que publiés par Volkow en 2009 (82).

Tableau 1 : Prévalence de l'abus de substances illicites et d'alcool

Abus de substances	Personnes atteintes de schizophrénie		Population générale adulte	
	Taux d'usage rapporté	Code DSM-IV rapporté	Taux d'usage rapporté	Code DSM-IV rapporté
Nicotine	60% - 90%	28,5%	25,9%	12,8%
Cannabis	17% - 80,3%	50,8%	5,8% - 16,4%	0,5%
Alcool	21% - 86 %	43,1% - 65%	2,9% - 17,9%	5,1%
Cocaïne	-	23%	0,7% - 1,7%	0,09%

Il est bien connu que la consommation de substances illicites peut provoquer des psychoses, mais il est moins clair qu'elle constitue un facteur de risque pour la schizophrénie. Plusieurs auteurs se sont penchés sur cette question et la preuve la plus évidente provient de l'étude effectuée par Andreasson et al. (83). Dans cette étude, l'association entre le niveau de consommation de cannabis et le développement de la schizophrénie a été étudiée sur une cohorte d'approximativement 45 000 sujets suédois, suivis pour un maximum de 15 ans. Le risque relatif de schizophrénie chez les forts consommateurs de cannabis (usage de cannabis à plus de 15 occasions) était de OR = 6,0 (IC 95% : 4,0-8,9), par rapport aux non-utilisateurs. La consommation de cannabis semble être un facteur de risque indépendant pour la schizophrénie, car cette association reste significative même après l'ajustement pour d'autres troubles psychiatriques et pour le milieu social. Comme il a été spécifié antérieurement, il est difficile d'identifier avec certitude la cause de la schizophrénie de l'effet de la schizophrénie, car l'interprétation inverse pour la consommation de cannabis est aussi plausible. Ainsi, les personnes prédisposées pour la schizophrénie sont plus à risque de consommer ces substances. Cette

association inverse est d'autant plus plausible quant on regarde les résultats de l'étude de Jones et Cannon (84). Ceux-ci ont observé que les taux de prévalence et les taux d'incidence de la schizophrénie n'ont pas suivi la tendance croissante observée pour la consommation de cannabis dans les trois dernières décennies.

2.4.3 Facteurs de risque génétiques

Parmi les facteurs de risque pour la schizophrénie, les facteurs génétiques sont les plus importants. La totalité des facteurs génétiques (l'héritabilité) expliquent en proportion 81% la variation totale du phénotype de la schizophrénie (85). Le risque de développer la schizophrénie est plus élevé chez les personnes ayant une histoire familiale de schizophrénie, avec le risque le plus important pour les parents du premier degré, par rapport à la population générale (2, 24).

La schizophrénie montre un degré élevé d'héritabilité. Un seul gène ne peut en être jugé responsable, de la même manière qu'un seul gène ne peut être incriminé comme étant la cause de toutes les maladies coronariennes, du diabète de type I ou de nombreux autres troubles de santé (86). Au contraire, ces problèmes de santé complexes sont susceptibles de s'exprimer par l'interaction entre plusieurs gènes forts différents les uns des autres et les facteurs environnementaux. Par exemple, l'implication des facteurs environnementaux a été invoquée dès la période périnatale et une observation directe de l'interaction entre les facteurs génétiques et ceux environnementaux dans cette période a déjà été faite. En effet, l'hypoxie fœtale a été associée à une diminution de la matière grise et à une augmentation du liquide céphalo-rachidien (LCR) chez les patients souffrant de schizophrénie et leurs proches, mais pas chez les individus génétiquement à faible risque (87). Chez les personnes souffrant de schizophrénie, la réduction de la matière grise a été estimée entre -0,31 et -0,56 et l'augmentation du LCR entre 0,25 et 0,47 (p-value entre <0,001 et <0,05). De plus, les valeurs correspondantes pour les frères et sœurs ont été de -0,33 à -0,47 pour la matière

grise et de 0,17 à 0,33 pour le LCR. Les changements les plus importants ont été observés pour le lobe temporal. Les analyses stratifiées par rapport au poids à la naissance ont révélé que ces effets étaient de 2 à 3 fois plus élevés chez les personnes qui présentent un faible poids à la naissance pour leur âge gestationnel, par rapport aux personnes avec un poids corrélé avec l'âge gestationnel. L'hypoxie fœtale a également été corrélée avec un élargissement ventriculaire, estimé à 0,31, mais seulement chez les personnes souffrant de schizophrénie.

La Figure 4 illustre le développement séquentiel pathophysiologique des maladies mentales tel que présenté par Faraone et al. (88).

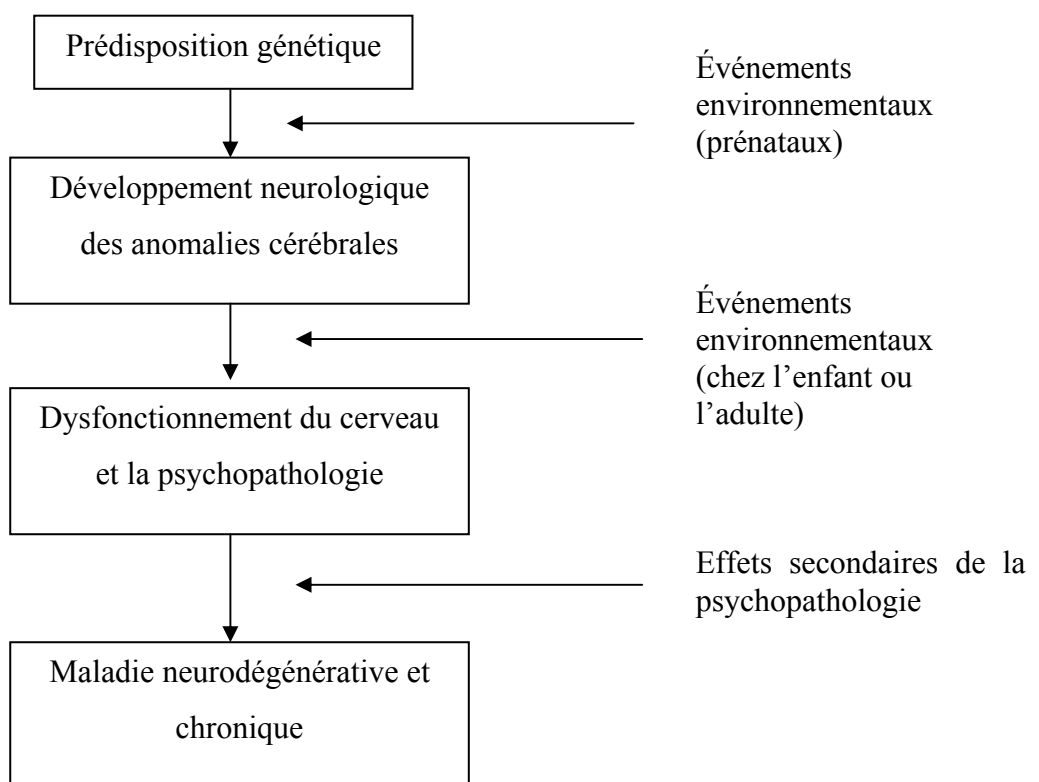


Figure 4 : Développement séquentiel de la pathophysiologie

Des études récentes ont identifié des variations génétiques associées à la schizophrénie. Le but de la recherche génétique moderne est, premièrement, de caractériser la façon dont les gènes déjà identifiés comme étant associés avec ce désordre, affectent le développement et les fonctions du cerveau. Deuxièmement, la recherche génétique veut montrer comment ces phénomènes se traduisent en manifestations cliniques de la schizophrénie et finalement, elle veut déterminer les interventions possibles dans la prévention et le traitement de la maladie. L'approche génomique de la schizophrénie est de plus en plus réalisable avec l'accumulation des données du projet de séquençage du génome humain.

Ces dernières années, quelques gènes spécifiques ont été associés avec le risque de développer la schizophrénie dans plusieurs populations à travers le monde. Les gènes les plus étudiés sont : catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (chromosome 22q), dysbindin-1 (chromosome 6p), neuregulin 1 (chromosome 8p), metabotropic glutamate récepteur 3 (GRM-3) (chromosome 7q), glutamate décarboxylase 1 (chromosome 2q), disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) (chromosome 1q). Les fonctions de ces gènes varient, mais elles peuvent être regroupées en deux grandes catégories : 1) la neurotransmission; 2) le neurodéveloppement ou plasticité. Actuellement, l'aspect le plus étudié est le polymorphisme fonctionnel du gène COMT. Ce gène peut modifier le signal de la dopamine dans le cortex préfrontal et affecte ainsi la fonction corticale préfrontale.

2.5 Premier épisode, cours et pronostic de la schizophrénie

Des études relativement récentes (89, 90) soutiennent le fait que la schizophrénie est une maladie du cerveau. Elles ont démontré que les individus ayant une apparition de la maladie dans leur enfance, présentent au cours de leur adolescence une diminution progressive du volume du cerveau et particulièrement, une diminution de la matière grise.

Premier épisode

En général, les premiers signes de la maladie se développent entre l'adolescence et l'âge adulte. Néanmoins, approximativement 2% des schizophrènes auront leurs premiers symptômes durant leur enfance. Avant l'âge de 5 ans, la maladie est extrêmement rare et présente une faible croissance jusqu'à l'âge de 10 ans. Les manifestations de la maladie sont très similaires chez les enfants et chez les adultes. Beaucoup de chercheurs soutiennent toutefois l'hypothèse que les facteurs génétiques jouent un rôle beaucoup plus important dans le développement de la maladie chez les enfants (91).

La majorité des personnes qui développent la schizophrénie ont une enfance normale qui ne laisse pas entrevoir l'expression de la maladie. Pour d'autres cependant, leur famille soutient *«qu'ils ont toujours été différents des autres enfants»* sans pouvoir identifier le moment précis du début de la maladie. Par contre, il faut spécifier que le fait *«d'être différent des autres enfants»* ne prédit pas le développement de la schizophrénie, car il est bien connu que les enfants excentriques peuvent aussi prédire de futurs *«leaders»*. Ce constat rend très difficile la distinction entre les enfants normaux et les enfants présentant des symptômes précoces de la schizophrénie.

Les principaux symptômes précoces signalés par les familles des personnes atteintes de schizophrénies sont : la dépression, le changement du comportement social (particulièrement le retrait social), le changement des habitudes de sommeil et d'alimentation, les suspicions ou la sensation qu'il y a des personnes qui parlent avec eux, le changement dans les habitudes d'hygiène personnelle, le changement dans les performances scolaires, le sentiment de faiblesse ou de manque d'énergie, les maux de tête ou sensations bizarres dans la tête, le changement dans la relation émotionnelle avec la famille et les amis, la confusion et les pensées bizarres. En plus de ces symptômes identifiés par la famille, on peut aussi énumérer ceux moins tangibles comme l'anxiété, l'agitation, la difficulté de concentration et la diminution de la confiance en soi.

Aux États-Unis, on estime que chez environ les trois quarts des malades, les premiers symptômes de schizophrénie surviennent entre l'âge de 15 et 25 ans (91). Bien que la maladie touche autant les hommes que les femmes (22), l'âge d'apparition tend à être légèrement inférieur chez les hommes (12). Une étude menée au Québec par Nicole et al. démontre que l'âge moyen des personnes admises pour un premier épisode de schizophrénie à l'hôpital Louis-H Lafontaine (HLHL) est de 26,9 ans pour les hommes et de 34,2 ans pour les femmes (16).

Tel qu'il existe une certaine forme de schizophrénie chez les enfants, on distingue aussi une forme qui se manifeste après l'âge de 40-45 ans. L'incidence de la maladie après cet âge demeure inconnue, mais elle n'est pas rare (92). En général, il existe une différence entre les études européennes et celles américaines quant à l'âge d'apparition de la schizophrénie, avec une occurrence plus tardive de la maladie chez les européens (93).

À travers le temps, un changement de l'âge d'apparition des premiers symptômes a aussi été rapporté. La maladie semble vouloir se présenter à un âge moins élevé présentement, comparativement à il y a 50 ou 100 ans. Mais elle se présente avec une distribution uniforme dans le monde et avec des manifestations similaires dans les différentes populations en fonction de l'âge et du sexe (2, 91).

Cours et pronostic de la schizophrénie

La schizophrénie est une maladie progressive qui peut être divisée en cinq grandes phases : la phase pré-morbide (période précédant la première manifestation claire de symptôme de la maladie), la phase prémonitoire (la période avec la plus ancienne présentation de la maladie, mais sans diagnostic), la phase d'apparition (la période durant laquelle les symptômes de la psychose sont clairement identifiables), la phase chronique (la période caractérisée par des rechutes et des rémissions périodiques, d'une durée moyenne et approximative de cinq ans), et la phase progressiste. Les symptômes de la phase

progressiste ressemblent à ceux de la phase prémonitoire. Si la personne n'a pas eu de symptômes avant le premier épisode, il est possible qu'elle n'en ait peu ou pas du tout par la suite. Certaines personnes schizophrènes n'ont qu'une ou deux crises dans leur vie, tandis que d'autres en ont beaucoup plus. La phase progressiste est caractérisée par les symptômes résiduels de la maladie qui risquent d'augmenter alors que chaque rechute dans la phase chronique diminue la capacité de fonctionner normalement. Habituellement, la détérioration clinique de la schizophrénie se produit pendant les cinq premières années de la maladie (94).

En 1986, Rabiner et al. (95) ont divisé les personnes souffrant de schizophrénie en trois groupes selon le pronostic de la maladie. Ils considèrent qu'après un premier épisode de schizophrénie, 25% des patients seront guéris avec peu ou pas d'événement récurrent. La majorité, soit 50% présenteront une maladie récurrente sous forme d'événements aigus suivis par des périodes de rémission et présentant peu ou pas de conditions psychopathologiques résiduelles. Finalement, le dernier 25% présenteront une maladie caractérisée par des récupérations incomplètes qui conduisent à l'accumulation des symptômes résiduels et à la détérioration progressive de la fonction mentale. En résumé, après un premier épisode de schizophrénie, la majorité des patients continuent d'avoir des épisodes actifs suivis par des épisodes de rémission (96).

Les résultats d'une méta-analyse réalisée dans la littérature internationale, montre que 40,2% des patients ont présenté un état amélioré après un suivi moyen de 5,6 ans (97). Une autre méta-analyse, effectuée principalement sur des études nord-américaines de longue durée et sur une étude de l'OMS, estime qu'entre 21% et 57% des patients présentent une amélioration à long terme. Cette variation entre les résultats s'explique par la rigueur des critères utilisés pour diagnostiquer la schizophrénie (98). Après 10 ans, Stephens et al. ont montré que le cours naturel de la schizophrénie se présente de la façon suivante : 50% des patients sont complètement guéris et relativement indépendants, 25%

sont améliorés mais nécessitent du support, 15% sont hospitalisés sans aucune amélioration et 10% sont décédés (99).

Généralement, une apparition tardive de la maladie a été associée avec un meilleur pronostic. Par exemple, une personne diagnostiquée à l'âge de 25 ans a un meilleur pronostic qu'une personne diagnostiquée à l'âge de 15 ans (22). De plus, le pronostic de la maladie dépend de la façon dont les symptômes apparaissent. Ainsi, une personne ayant une apparition brusque des symptômes a plus de chance de se rétablir, comparativement à une personne ayant une apparition graduelle (3). Finalement, les femmes ont habituellement un meilleur pronostic pour la schizophrénie étant donné que la maladie se manifeste près de 5 ans plus tard que chez les hommes et qu'une apparition tardive a été associée à un meilleur pronostic, (100-102).

2.6 Traitement de la schizophrénie

Les traitements médicamenteux pour la schizophrénie comprennent des substances de plusieurs classes chimiques différentes et constituent un élément essentiel dans le plan de traitement des personnes atteintes de cette maladie. Les principaux médicaments sont ceux de la classe des antipsychotiques, aussi nommés neuroleptiques. Il existe deux types d'antipsychotiques, soit les antipsychotiques de première génération, ou les antipsychotiques typiques, et les antipsychotiques de deuxième génération, ou les antipsychotiques atypiques.

Les scientifiques croient que l'efficacité des médicaments antipsychotiques réside dans leur impact sur la dopamine. La dopamine agit comme neurotransmetteur et transmet les signaux nerveux à travers la synapse. Les recherches menées en laboratoire sur des animaux ont démontré que la teneur des différents antipsychotiques se reflète presque parfaitement par la quantité de dopamine bloquée au cerveau. Les médicaments qui

augmentent la libération de dopamine, tels que les stimulants (la cocaïne ou les amphétamines), ont tendance à aggraver les symptômes de la schizophrénie, alors que les médicaments sans effet sur la dopamine, n'en ont pas plus sur la maladie (103).

Les médicaments sont remarquables dans leur capacité à contrôler les hallucinations, les idées délirantes, l'agressivité, les émotions fortes ou de retrait, le comportement inhabituel, en plus de faciliter l'adaptation sociale des patients. Malheureusement, les traitements actuels demeurent inefficaces chez certains patients et ne sont que partiellement efficaces chez d'autres, en plus de provoquer des effets secondaires parfois très graves et irréversibles. Malgré cela, des études ont prouvé l'efficacité des traitements antipsychotiques dans la stabilisation des patients et dans la prévention des rechutes, par rapport au placebo. Le Tableau 2 illustre le niveau d'amélioration de différents symptômes avec les traitements antipsychotiques disponibles (85).

Tableau 2 : Niveau d'amélioration des symptômes avec les traitements antipsychotiques

Symptômes	Pourcentage de personnes améliorées (%)
Perspicacité	10-15
Jugement	20-25
Sociabilité/Relations interpersonnelles	40-45
Illusions	45-50
Appétit	50-55
Sommeil	55-60
Négativisme	55-60
Hallucinations	55-60
Hostilité/Tension	65-75
Combativité	75-80

Étant donné la complexité de la maladie et la grande variation dans la réponse aux traitements existants, l'Association des psychiatres du Canada (104) recommande que le choix de la médication se fasse sur une base individuelle, en considérant le problème présent, la réponse antérieure à la pharmacothérapie, ainsi que de l'efficacité et le profils d'effets secondaires des traitements potentiels.

Pour assurer le succès du traitement, une approche intégrant les aspects pharmacologiques et psychosociaux est essentielle. Des interventions psychosociales efficaces peuvent augmenter l'observance aux traitements pharmacologiques, réduire le risque de rechute et de réhospitalisation, réduire la détresse due aux symptômes de la maladie, tout en aidant à l'amélioration du fonctionnement et de la qualité de vie des personnes et de leur famille. (104) Parmi les interventions psychosociales, on peut noter : les interventions familiales, la psychothérapie, l'entraînement aux habiletés sociales, le soutien à l'emploi et le suivi intensif dans la communauté (105-108).

L'Association des psychiatres du Canada (104) reconnaît cette approche qui intègre à la fois les traitements pharmacologiques et les traitements psychosociaux. Dans ses directives à la pratique clinique au Canada publiées en 2005, il y est spécifié que si les personnes atteintes de schizophrénie suivent un traitement continu, reçoivent des soins qualifiés de longue durée et ont un accès à des services et un habitat appropriés, on contribue à l'amélioration des symptômes et du fonctionnement des patients, en plus de diminuer le dysfonctionnement social et le risque de suicide. Cet optimisme thérapeutique est aussi causé par l'arrivée de nouveaux traitements et par l'augmentation des services mis à la disposition des personnes qui souffrent de schizophrénie, plus particulièrement dans les provinces anglophones du Canada.

D'un autre côté, la méta-analyse réalisée par Marshall et al. (109) propose qu'un suivi d'intensité modérée augmente effectivement l'observance au traitement pharmacologique et diminue le nombre d'hospitalisations, mais n'apporte aucun autre

bénéfice par rapport au traitement habituel. Les auteurs révèlent une diminution de 41% du nombre d'hospitalisations chez les personnes suivant le programme de suivi intensif, par rapport à ceux ayant des soins communautaires standards (OR : 0,59, IC 99% : 0,41 – 0,85). Aucune différence n'a pourtant été rapportée entre les deux groupes pour ce qui est de l'amélioration de l'état mental ou du fonctionnement social.

Malgré l'efficacité des interventions psychopharmacologiques pour stabiliser les patients atteints de schizophrénie, 50% de ceux-ci demeureront inobservants à leur médication à cause du déni de leur maladie (110, 111). D'autres facteurs ont également été associés au risque d'inobservance aux traitements tels que l'abus d'alcool et de substances illicites, les relations patient-médecin et patient-famille inappropriées, la voie d'administration du médicament, l'accès au traitement (112, 113), ainsi que les effets secondaires des traitements (114).

2.6.1 Traitements pharmacologiques

Antipsychotiques typiques (de première génération)

Le traitement pharmacologique a connu d'importants changements depuis l'introduction du premier antipsychotique, la chlorpromazine, au début des années 1950. Cet antipsychotique a marqué la naissance de la classe des antipsychotiques de première génération (FGA), largement développée et utilisée pendant une période d'environ 40 ans. Ces antipsychotiques agissent en bloquant les récepteurs des neurones du cerveau stimulés par la dopamine, un neurotransmetteur (115-117).

Les FGA disponibles sont : la chlorpromazine, la fluphénazine, l'halopéridol, la loxapine, la mesoridazine, le molindone, la perphénazine, le pimozide, la thioridazine, le thiothixène, la trifluopérazine. Cette première génération d'antipsychotiques a permis à une majorité de plus de 75% des patients traités de mieux contrôler la symptomatologie

psychotique de la maladie et de diminuer le nombre et la durée des hospitalisations, permettant ainsi un fonctionnement social plus adéquat et une meilleure possibilité de réinsertion sociale (118, 119).

Davis et al. (120), dans une revue de 24 études, a démontré qu'après avoir été contrôlés pour les symptômes de schizophrénie, 65% des patients ayant reçu un traitement de maintien avec placebo avaient eu une rechute, par rapport à seulement 30% de ceux qui avaient reçu un traitement de maintien avec des antipsychotiques. Ce taux de rechute deux fois moins élevé dans le groupe recevant la médication confirme la nécessité d'introduire un traitement de maintien avec des antipsychotiques. Malgré l'efficacité des FGA, une proportion d'environ 25% à 30% des patients souffre encore d'un faible contrôle des symptômes positifs et la grande majorité présente peu d'amélioration des symptômes négatifs. Ce manque de contrôle des symptômes joue un rôle important dans leur fonctionnement, d'autant plus que les FGA présentent des effets secondaires extrapyramidaux contribuant à la diminution de l'observance au traitement. Parmi les effets secondaires extrapyramidaux, on peut noter les réactions dystoniques, le parkinsonisme, l'akathisie et la dyskinésie tardive. Le Tableau 3 expose les effets secondaires associés avec la prise de FGA (103).

Tableau 3 : FGA et leurs effets secondaires

Médicament	Extrapyramidaux	Anticholinergiques	Sédation	Prise de poids
Chlorpromazine	+	+++	+++	++
Fluphénazine	+++	0	+	+
Halopéridol	+++	0	+	+
Loxapine	++	++	++	+
Mesoridazine	+	+++	+++	++
Molindone	++	++	++	0
Perphénazine	+++	+	+	++
Pimozide	+++	0	+	0
Thioridazine	+	+++	+++	+++
Thiothixene	+++	+	+	++
Trifluopérazine	+++	+	+	0

+ = effet augmenté;
0 = peu ou pas d'effet;

Les effets secondaires moteurs courants incluent les tremblements, la rigidité musculaire, l'akathisie (agitation intérieure), et l'akinésie (réduction de l'expressivité spontanée du visage). Les effets secondaires anticholinergiques courants incluent la bouche sèche, la vision embrouillée, la constipation, la difficulté à uriner et des problèmes de mémoire.

Antipsychotiques atypiques (de deuxième génération)

Heureusement, le choix thérapeutique s'est élargi au début des années 1990, avec l'introduction de la clozapine aux États-Unis comme point de départ de la deuxième génération d'antipsychotiques (SGA). Le principal avantage des SGA par rapport aux FGA est la réduction des effets secondaires extrapyramidaux (121), du fait qu'ils présentent un

profil pharmacologique différent. Ces nouveaux antipsychotiques (la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine, la ziprazidone) ont un double effet sur la dopamine. Ils bloquent son action là où elle est trop concentrée (comme les neuroleptiques classiques) et ils stimulent les zones où elle est en déficit. Les SGA agissent aussi sur un autre neurotransmetteur, la sérotonine. Cette double cible explique qu'ils aient une action sur les symptômes positifs de la schizophrénie (comme les antipsychotiques classiques), mais aussi sur les symptômes négatifs et un peu sur la désorganisation. Le plus récent antipsychotique, l'aripiprazole, est chimiquement plus structuré comme un antipsychotique typique, mais il agit cliniquement comme un antipsychotique atypique. Pour cette raison, il est intégré à la nouvelle classe des antipsychotiques de troisième génération.

Malheureusement, malgré la diminution significative des effets extrapyramidaux et une certaine amélioration dans l'efficacité du traitement des symptômes négatifs (retrait, apathie, alogie), cognitifs et affectifs, les SGA sont associés à d'autres effets secondaires tout aussi graves. Parmi les effets secondaires les plus importants, on retrouve la prise de poids, les troubles du métabolisme des glucides, l'augmentation de la concentration du cholestérol et des lipides sanguins (122-124). Le Tableau 4 montre les SGA associés aux troubles métaboliques, tel que présenté par l'*American Diabetes Association* (125).

Tableau 4 : SGA et troubles métaboliques

Médicament	Prise de poids	Risque de diabète	Aggravation du profil lipidique
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Rispéridone	++	D	D
Quétiapine	++	D	D
Aripiprazole*	+/0	0	0
Ziprazidone*	+/0	0	0

+ = effet augmenté; 0 = pas d'effet; D = résultats en désaccord; * = nouveaux produits avec des données limitées.

Une récente méta-analyse, réalisée en 2008 par Smith et al., (126) confirme une légère augmentation du risque de diabète chez les personnes atteintes de schizophrénie et traitées avec des SGA, par rapport à celles traitées avec des FGA, avec un risque relatif global de RR = 1,32 (IC 95% : 1,15 – 1,51). Par contre, la plupart des études incluent dans la méta-analyse présentaient des limites méthodologiques conduisant à une hétérogénéité et une grande difficulté dans l'interprétation des résultats. Parmi les SGA, l'olanzapine a été trouvé avec la plus forte association, exposant un risque de développer le diabète 5,8 fois plus élevé pour les utilisateurs de la molécule, comparativement aux non-utilisateurs d'antipsychotiques (OR = 5,8; IC 95% : 2,0 - 16,7) et un risque 4,5 fois plus élevé comparativement aux FGA (OR = 4,5; IC 95% : 1,5 – 12,2) (127). Pour sa part, la clozapine, le plus efficace des SGA, a été associée à l'agranulocytose (0,5% à 2,0% (128)), un effet secondaire particulièrement grave. Pour cette raison, la clozapine n'est utilisée qu'en deuxième intention de traitement, chez les personnes résistantes aux FGA et aux autres SGA (91).

Efficacité et innocuité des antipsychotiques de première et deuxième génération

Présentement, il n'y a pas de traitement disponible pour guérir la schizophrénie. Cependant, les antipsychotiques, typiques ou atypiques, sont des médicaments efficaces pour améliorer les symptômes de la maladie. Dans les essais cliniques, plusieurs marqueurs d'efficacité clinique sont utilisés, tels que :

- Le score PANSS - *Positive and Negative Syndrome Scale* (129)

Basé sur deux systèmes d'évaluation psychiatrique, le score PANSS compte 30 items et a été conçu comme un instrument opérationnel, sensible aux médicaments, qui fournit une représentation équilibrée des symptômes positifs et des symptômes négatifs, en plus d'inclure la psychopathologie globale. Il est constitué de quatre échelles qui mesurent les syndromes positifs et négatifs, leur différence et la sévérité de la schizophrénie. Le score PANSS se situe entre 30 et 210. Plus le score PANSS est élevé, plus les symptômes de la schizophrénie sont prononcés. De l'autre côté, une diminution du score PANSS reflète une amélioration des symptômes de la maladie.

- Le score CGI - *Clinical Global Impression* (130)

Le score CGI est fait sur une échelle de 1 à 7, où les scores plus élevés indiquent une sévérité plus importante de la maladie.

- Taux d'abandon du traitement en raison de manque d'efficacité;
- Taux de changement d'un antipsychotique pour un nouveau antipsychotique;
- Taux de réhospitalisation ou taux de rechute.

Les études pharmacologiques existantes dans la littérature démontrent l'efficacité des deux premières générations d'antipsychotiques (131). Comparativement au placebo, les deux classes ont établi leur efficacité pour tous les sous-types de schizophrénie, pour tous les stades de la maladie et pour tous les âges (85). L'efficacité a surtout été rapportée à court et à moyen terme, puisque peu d'études se sont penchées sur l'efficacité à long terme des antipsychotiques. Depuis l'apparition des SGA, plusieurs études visant à comparer leur efficacité à celle des FGA ont été réalisées. La majorité de ces études ont rapporté que les deux classes d'antipsychotiques ont une efficacité équivalente dans le traitement des symptômes positifs, mais les SGA semblent avoir une efficacité supérieure pour le contrôle des symptômes négatifs, cognitifs et affectifs (132).

Entre autres, plusieurs études ont conclu que l'olanzapine était d'une qualité supérieure et démontrait un plus large spectre d'efficacité dans le traitement de la psychopathologie schizophrénique, tout en maintenant un profil d'innocuité nettement plus favorable et des syndromes extrapyramidaux moins fréquents que l'halopéridol (133-135).

D'autres revues de littérature ont aussi été effectuées par la *Cochrane Collaboration*. Elles comparaient l'efficacité des antipsychotiques atypiques, tels que la quétiapine, l'olanzapine, la rispéridone et la clozapine, avec l'efficacité des antipsychotiques typiques ou avec l'efficacité des autres antipsychotiques atypiques.(131, 136-140) Leurs résultats ont démontré que les SGA sont au moins équivalents, et même certains supérieurs, comparativement aux antipsychotiques conventionnels. Les SGA présentent également un profil d'effets secondaires différent, qui peut être tout aussi grave que celui des FGA. Par contre, il est difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité des SGA entre eux (sauf pour la clozapine qui s'est avéré le plus efficace des SGA), dû à la faible puissance statistique et au haut niveau d'attrition des études. La supériorité de la clozapine pour l'efficacité et l'innocuité a principalement été démontrée chez les personnes résistantes aux autres traitements. En général, pour les personnes souffrant de schizophrénie, cette supériorité de la clozapine demeure moins probante.

Une méta-analyse parue en 2000 (141) incluait 52 essais cliniques (pour un total de 12 649 patients) qui comparaient les SGA (amisulpride, clozapine, olanzapine, quétiapine, risperidone et sertindole) avec les FGA (halopéridol ou chlorpromazine). Elle a rapporté une grande variabilité dans les résultats des essais pour ce qui est de l'efficacité (estimée par la réduction des symptômes) et de l'innocuité (estimée par le taux d'abandon) des traitements, même si l'antipsychotique atypique et le comparateur étaient les mêmes. Les auteurs ont suggéré que la dose de neuroleptique conventionnel peut expliquer l'hétérogénéité des résultats. Lorsque la dose d'halopéridol (ou l'équivalent) était inférieure ou égale à 12 mg par jour, les antipsychotiques atypiques ne présentaient pas d'avantage en termes d'efficacité ou de tolérance globale, mais ils provoquaient toujours moins d'effets secondaires extrapyramidaux. Leur conclusion était qu'il n'y avait pas de preuve claire que les antipsychotiques atypiques étaient plus efficaces ou mieux tolérés que les antipsychotiques classiques. C'est pour cette raison que les auteurs suggèrent que les antipsychotiques conventionnels doivent généralement être utilisés en première intention de traitement, à moins que le patient n'ait déjà expérimenté une absence de réponse avec ces médicaments ou qu'il ait eu des effets secondaires extrapyramidaux intolérables.

Une autre méta-analyse a été effectuée en 2003 par Leucht et al. (142) sur 31 études (pour un total de 2 320 participants) qui comparaient les SGA et les FGA de faible puissance (équivalent ou moins puissant que la chlorpromazine). Leur recherche était motivée par l'hypothèse que la plupart des études effectuées antérieurement comparaient les SGA avec l'halopéridol, un antipsychotique de forte puissance, ce qui pouvait expliquer les résultats de supériorité des SGA en terme de réduction des effets secondaires extrapyramidaux. Les auteurs ont trouvé que parmi la nouvelle génération de médicaments, seule la clozapine était associée à une diminution des effets secondaires extrapyramidaux (RD = - 0,15, IC 95% : -0,26 à -0,4) et à une efficacité supérieure, par rapport aux médicaments conventionnels de faible puissance. De plus, une tendance dans la réduction de la fréquence des symptômes extrapyramidaux a été observée pour l'olanzapine (RD = -

0,15, IC 95% : -0,31 à -0,01, $p = 0,07$). Les doses moyennes de moins de 600 mg par jour de chlorpromazine, ou l'équivalent, ne présentaient pas un risque plus élevé d'effets extrapyramidaux que les médicaments de nouvelle génération. En tant que groupe, les médicaments de nouvelle génération ont été modérément plus efficaces que les antipsychotiques de faible puissance, indépendamment de la dose de référence utilisée. Les auteurs concluent que les doses optimales d'antipsychotiques typiques de faible puissance pourraient ne pas induire plus d'effets secondaires extrapyramidaux que les médicaments de nouvelle génération. En conséquence, la décision de traiter avec SGA devrait se faire sur la base de l'avantage potentiel de leur efficacité plutôt que sur leur profil d'effets secondaires, en comparaison avec les FGA.

L'étude effectuée en 2005 par Lieberman et al. (143) a comparé l'efficacité réelle des SGA avec la perphénazine, un FGA. Les SGA utilisés étaient : l'olanzapine (7,5 à 30 mg par jour), la quétiapine (200 à 800 mg par jour), la rispéridone (1,5 à 6,0 mg par jour) et la ziprasidone (40 à 160 mg par jour). Ils étaient comparés à des doses de perphénazine allant de 8 à 32 mg par jour. L'efficacité réelle a été mesurée en termes de pourcentage de d'arrêt de traitement. Leurs résultats ont démontré que le taux d'arrêt de traitement, en lien avec le manque d'efficacité, a été inférieur chez les patients traités avec l'olanzapine, en comparaison avec les autres antipsychotiques, soit : la quétiapine (HR = 0,42; IC 95% : 0,29 – 0,59), la rispéridone (HR = 0,45; IC 95% : 0,32 – 0,64) ou la perphénazine (HR = 0,47; IC 95% : 0,31 – 0,70). De plus, les temps d'arrêt en raison d'effets secondaires intolérables ont été similaires dans les différents groupes, mais l'olanzapine a été associée à un taux plus élevé d'arrêt dû à la prise de poids ou aux effets métaboliques et la perphénazine a été associée à un taux plus élevé d'arrêt dû à des effets extrapyramidaux, respectivement.

Autres médications

Les personnes qui souffrent de schizophrénie sont souvent traitées avec plus d'un antipsychotique et même avec d'autres classes médicaments. Ces traitements adjuvants aident à soulager des problèmes de dépression, d'anxiété ou d'instabilité de l'humeur. Il arrive parfois que certains patients se fassent prescrire entre cinq et dix médicaments à la fois.

- Bithérapie ou trithérapie d'antipsychotiques

En 1989, seulement 2% des personnes hospitalisées étaient traitées avec une combinaison de deux antipsychotiques, mais ce pourcentage a grimpé à 40% en 2000. L'efficacité de la bithérapie d'antipsychotiques n'est pas bien supportée par les études actuellement disponibles. Il a été démontré qu'elle est associée à une augmentation des événements indésirables (91, 103). Les pratiques les plus courantes de polypharmacie sont celles combinant un SGA avec un FGA, ou deux SGA.

En plus de la polypharmacie, une autre stratégie est couramment utilisée afin d'améliorer l'efficacité des antipsychotiques. Il s'agit de la thérapie adjuvante et elle consiste à ajouter à la médication antipsychotique un second type de médicament, tel que :

- Anticholinergiques

Cette classe de médicaments est utilisée dans le traitement de la schizophrénie puisqu'ils ont la capacité de bloquer les réactions dystoniques et de contrer les tremblements et l'akathisie provoquée par les médicaments antipsychotiques.

- Anxiolytiques (Benzodiazépines)

Les benzodiazépines ont notamment été utilisées en combinaison aux FGA pour les personnes qui présente de l'anxiété ou de l'agitation.

- Lithium

Des chercheurs ont associé l'ajout de lithium à une amélioration des symptômes de la schizophrénie. Ils agiraient principalement sur les symptômes de dépression, d'agitation, d'impulsivité ou de pulsion suicidaire, tandis que d'autres chercheurs ne leur accordent qu'une valeur limitée (144).

- Acide valproïque

Ce n'est que tout récemment que l'acide valproïque est devenue populaire en combinaison aux antipsychotiques, malgré que son rôle dans le traitement de la schizophrénie reste à définir. Il est toutefois largement utilisé dans le traitement des personnes maniacodépressives, comme stabilisateur de l'humeur.

Une revue effectuée par Basan et Leucht à partir de la base de données Cochrane a démontré que les études évaluant l'acide valproïque en monothérapie dans le traitement de la schizophrénie sont extrêmement limitées et qu'elles ne rapportent aucun avantage (145).

- Antidépresseurs

La dépression affecte beaucoup les personnes qui souffrent de schizophrénie et elle peut être le signe d'une rechute de la psychose ou une réaction émotionnelle qui prédispose à une maladie psychotique. Il existe certaines évidences que les antidépresseurs réduisent la

dépression chez ce groupe de personnes et plusieurs molécules sont efficaces dans le contrôle de l'anxiété.

Dans une revue effectuée à partir de la base de données Cochrane (146), il a été trouvé que 50% des patients nouvellement diagnostiqués avec la schizophrénie et 33% des personnes avec une rechute de leur maladie présentent des symptômes réels de dépression.

2.6.2 Traitements psychosociaux

Les médicaments antipsychotiques se sont avérées cruciaux pour soulager les symptômes psychotiques de la schizophrénie (hallucinations, délires, incohérence), mais ils ne sont pas capables de soulager les symptômes comportementaux de la maladie. Dans ce contexte, il devient essentiel que des traitements psychosociaux soient administrés comme adjuvants aux traitements pharmacologiques. Il a été démontré dans plusieurs études que les traitements psychosociaux ont comme effet principal l'augmentation de l'adhésion aux traitements pharmacologiques, ce qui assure une meilleure efficacité du traitement pour la schizophrénie, mais aussi la réduction du nombre et la durée des hospitalisations, la diminution du nombre de rechutes et l'amélioration de la symptomatologie (147-150). Les effets sont d'autant plus importants lorsque les interventions psychosociales sont combinées entre elles (151). Les thérapies psychosociales peuvent prendre plusieurs formes telles que des interventions familiales, des psychothérapies cognitivo-comportementales ou de la psychoéducation, mais elles sont surtout axées sur l'amélioration du fonctionnement social du patient, que ce soit à l'hôpital ou dans la communauté, à la maison ou au travail. Malheureusement, la disponibilité des différentes formes de traitement varie considérablement d'un endroit à l'autre.

L'effort de conjuguer les traitements pharmacologiques avec les traitements psychosociaux est d'autant plus important, car même dans le cas de patients relativement libres de symptômes psychotiques, ils ont d'énormes difficultés à communiquer, à se

motiver, à établir et entretenir des relations avec les autres et même à prendre soin d'eux-mêmes. Ils sont aussi moins susceptibles de compléter la formation requise pour les emplois qualifiés, compte tenu que les patients souffrant de schizophrénie tombent souvent malades pendant les années de vie les plus critiques pour leur formation scolaire et leur carrière (entre 18 à 35 ans). En conséquence, de nombreux schizophrènes ne souffrent pas seulement de difficultés émotionnelles et de la pensée, mais ils manquent aussi de compétences sociales, professionnelles et d'expérience.

C'est surtout pour les problèmes psychologiques, sociaux et professionnels que les traitements psychosociaux peuvent aider. Il est bien entendu que les approches psychosociales ont une valeur limitée pour les patients gravement psychotiques. Elles peuvent cependant être utiles pour les patients avec des symptômes moins sévères ou chez les patients dont les symptômes psychotiques sont mieux contrôlés.

En 2002, deux méta-analyses réalisées (152, 153) sur les traitements psychologiques de la schizophrénie concluent que lorsque comparée aux traitements habituels :

- la thérapie familiale peut réduire le nombre de rechutes et d'hospitalisations, en plus de favoriser l'adhésion aux traitements antipsychotiques ;
- la thérapie cognitivo-comportementale peut réduire le taux d'abandon de traitements et augmenter les taux d'amélioration de l'état mental et des symptômes positifs de la maladie, même après la fin de la thérapie;
- l'entraînement aux habiletés sociales et le remède cognitif ne semblent pas conférer un avantage pour les patients souffrant de schizophrénie. Ils ne peuvent donc pas être recommandés pour la pratique clinique.

2.7 Facteurs de risque de mauvais pronostic

Tel que mentionné précédemment dans la sous-section 2.5, l'évolution de la schizophrénie est très variable. La variabilité clinique peut être le résultat de plusieurs facteurs tels que les caractéristiques individuelles (cliniques, génétiques et environnementales), l'histoire personnelle de schizophrénie, ainsi que l'inobservance ou la non-persistance aux traitements antipsychotiques (154). Au fil des ans, il a été noté que certaines personnes atteintes de schizophrénie se rétablissent complètement, d'autres ne récupèrent que partiellement et d'autres ne guériront jamais. Dans ce contexte, plusieurs chercheurs ont essayé d'identifier des facteurs prédictifs d'un pronostic favorable et des facteurs prédictifs d'un pronostic moins favorable, respectivement. Plusieurs facteurs ont ainsi été identifiés comme des facteurs prédictifs du pronostic, avec une importance individuelle limitée, mais d'une grande utilité s'ils sont considérés ensemble (91). Le Tableau 5 offre un résumé de ces facteurs classés par le pronostic pour la schizophrénie.

Tableau 5 : Facteurs associés avec le pronostic de la schizophrénie

Pronostic favorable	Pronostic moins favorable
Histoire personnelle relativement «normale»	Histoire personnelle «moins normale»
Femmes	Hommes
Personnes plus âgées	Personnes plus jeunes
Adhésion au traitement	Adhésion sous-optimale au traitement
Dépression	Dépression
Symptômes moins sévères	Sévérité de la maladie
Sans antécédent de psychose	Antécédents d'épisodes de psychose
Courte durée entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic/traitement	Longue durée entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic/traitement
Statut socio-économique élevé	Faible statut socio-économique
Personnes mariées*	Vivants seuls*
Avec emploi*	Sans emploi*
Sans consommation de substances illicites/alcool*	Consommation de substances illicites/alcool*
Sans histoire familiale	Histoire familiale de schizophrénie

* plus controversés

Comportement du patient avant le diagnostic de schizophrénie

Les personnes ayant un «comportement relativement normal» avant les premiers symptômes de schizophrénie ont une meilleure chance d'avoir un pronostic favorable, comparativement à ceux ayant un «comportement moins normal» qui sont plus à risque d'un mauvais pronostic. En effet, ces derniers sont ceux décrits par leurs proches comme étant « des enfants qui ont toujours été étranges » (91).

Sexe

Il est maintenant clairement établi qu'il existe une différence entre les hommes et les femmes pour ce qui est de l'évolution de la schizophrénie. De façon générale, les hommes ont des pronostics moins favorables que les femmes (12, 91, 101, 155, 156). Une étude a démontré qu'après l'ajustement pour les variables potentiellement confondantes, telles que l'âge et le statut marital, les femmes atteintes de schizophrénie ont eu une meilleure réponse au traitement, ont été hospitalisées moins longtemps et le délai de ré-hospitalisation après la première admission a été plus long que chez les hommes (91, 157). Quant au nombre d'hospitalisations, il demeure toutefois similaire entre les hommes et les femmes (155).

La prévalence de la maladie est similaire entre les sexes (11), mais plusieurs études ont démontré des différences entre les sexes par rapport à la pathophysiologie, aux symptômes, à l'âge d'apparition des premiers symptômes, à la réponse aux traitements et aux effets secondaires (8, 16, 91, 101, 158, 159). Ces différences suggèrent fortement que les hormones sexuelles et leurs interactions avec les neurotransmetteurs jouent un rôle clé dans l'expression de la maladie. De plus, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments antipsychotiques diffèrent entre chez les femmes et les hommes. Ces mécanismes sont influencés par des facteurs propres à chaque sexe, comme la morphologie, le régime alimentaire, le tabagisme, la co-médication, l'exercice, la consommation de substances et le transit hormonal. Le Tableau 6 résume les différences qui ont été observées dans la manifestation de la schizophrénie entre les sexes.

Tableau 6 : Différences dans la manifestation de la schizophrénie entre les sexes :

	Femmes	Hommes
Âge d'apparition des premiers symptômes	Âge d'apparition des premiers symptômes plus élevé* (159) (3 à 4 ans plus tard) (8)	Âge d'apparition des premiers symptômes moins élevé* (159)
Symptomatologie	Plus susceptibles de manifester des symptômes <i>atypiques</i> et <i>affectifs</i> (160)	Plus susceptibles de manifester des symptômes <i>typiques</i> et <i>négatifs</i> (160)
Neuropathologie	Moins susceptibles de présenter de changements dans la structure du cerveau (160)	Occurrence des anomalies du cerveau plus élevée† (2)
Fonctionnement prémorbide	Meilleur fonctionnement pré-morbide (2) Moins d'incapacités (2)	Plus susceptibles de montrer un pauvre fonctionnement social et professionnel (160) Plus d'incapacités (160)
L'évolution de la schizophrénie	Pourcentage plus élevé de rémission (2) Taux d'hospitalisation moins élevé (157) Durée d'hospitalisation plus courte (157) Meilleure réponse au traitement (157) Plus de problèmes de comorbidité (159) Polypharmacie (101)	Durée des psychoses non-traitées moins longue (22) Maladie en général plus sévère (16, 91)

*Controversé, car si les analyses sont ajustées pour d'autres caractéristiques, telles que : la personnalité pré-morbide, statut marital, histoire familiale de psychoses, il n'y a plus de différence entre les sexes. (2) †Controversé, car peut refléter le dimorphisme sexuel normal du cerveau. (2)

Une méta-analyse parue en 2002, avec 18 études de prévalence et 8 études d'incidence satisfaisant aux critères d'admissibilité, rapporte une intrigante distribution des taux par rapport au sexe (161). En se limitant seulement aux études ayant des données spécifiques aux sexes, neuf des dix études de prévalence ont rapporté des taux de prévalence similaires, tandis que deux des trois études d'incidence ont rapporté un taux d'incidence 2 fois plus élevé chez les hommes, comparativement aux femmes. Puisque la prévalence est directement proportionnelle à l'incidence multipliée par la durée de la maladie, les auteurs expliquent le taux d'incidence des hommes par une durée plus courte de la maladie, par un taux de mortalité plus élevé (dû probablement au taux de suicide plus élevé) ou tout simplement par la différence dans l'âge d'apparition de la maladie, qui est inférieur chez les hommes.

Une autre étude effectuée au Québec à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, sur une cohorte de patients hospitalisés pour un premier épisode de schizophrénie, rapporte que durant les deux années suivant la première admission, les femmes avaient été hospitalisées pour une durée de 38 jours, comparativement aux hommes qui étaient hospitalisés pour une durée de 71,3 jours (t-test, p-value=0,04) (16). Par contre, il est impossible de délimiter l'effet du sexe sur l'évolution de la schizophrénie, étant donné que l'âge moyen des hommes à l'admission était de 26,9 ans, comparativement à 34,2 ans pour les femmes (t-test, p-value= 0,003).

Âge à l'apparition de la schizophrénie

De façon général, plus l'apparition des premiers symptômes de la schizophrénie est précoce, moins le pronostic est favorable (8, 91, 98). L'étude effectuée par Eaton et al. démontre que lorsque l'âge d'apparition de la maladie est inclus comme covariable dans les analyses, le sexe n'a plus d'effet statistiquement significatif sur le risque de ré-hospitalisation (162).

L'âge d'apparition des premiers symptômes et le sexe restent des sujets de controverse pour ce qui est de leur association avec le pronostic de la schizophrénie, car il existe d'autres études qui n'ont pas été en mesure de prouver cette association (163, 164).

Adhésion au traitement

Il est maintenant bien établi que l'efficacité des traitements, tant pharmacologiques que psychosociaux, peut influencer le pronostic de façon favorable ou non. Plusieurs études ont démontré que les antipsychotiques procurent une amélioration significative chez 70% des patients atteints de schizophrénie, 25% présentent une faible amélioration ou n'ont aucune amélioration, tandis que 5% se détériorent en cas plus sévères (91). L'amélioration de la schizophrénie se manifeste par une diminution des symptômes, de la durée des hospitalisations et du risque de ré-hospitalisation.

Une méta-analyse réalisée par Davis et al. (165) sur 24 études rapporte que les patients souffrant de schizophrénie traités avec des antipsychotiques ont moins de chance de retourner à l'hôpital, par rapport à ceux qui ne sont pas traités avec des antipsychotiques. Le risque de ré-hospitalisation était de 40% pour une personne traitée, comparativement à 80% pour une personne non-traitée.

Malgré l'efficacité des traitements disponibles dans l'amélioration du pronostic de la schizophrénie, l'inobservance aux traitements pharmacologiques est très fréquente, soit chez approximativement 50% des sujets (85, 110, 111). Robinson et al. exposent qu'après une réponse au premier épisode de schizophrénie, un arrêt de traitement antipsychotique augmente le risque de rechute de près de 5 fois (rapport de risque pour une première récurrence, 4,89 [IC 99% : 2,49 – 9,60]; rapport de risque pour une seconde rechute, 4,57 [IC 99% : 1,49 – 14,02]) (154).

Dépression

La dépression a été associée tant au pronostic favorable qu'au pronostic défavorable de la schizophrénie. Une analyse de survie du temps jusqu'à la première rechute a révélé que la présence de sentiments subjectifs de dépression au cours de la première admission était associée à une rechute précoce, alors que la présence d'idées délirantes dépressives était associée avec une réduction du risque de rechute précoce (166). De plus, Vaillant (167, 168) et Stephens (169) ont trouvé que la présence de dépression au premier épisode de schizophrénie était associée à un pronostic favorable et Sands et al. (170), ont trouvé l'association inverse, respectivement.

Sévérité des symptômes, antécédents de psychose et apparition soudaine de la maladie

D'autres facteurs reliés à la maladie elle-même ont été associés avec un pronostic moins favorable, soit : la sévérité des symptômes, les antécédents de psychose et l'apparition soudaine de la maladie (91, 95, 156, 170). Ainsi, les patients qui présentaient des symptômes psychotiques pendant un an ou plus ont répondu beaucoup plus lentement aux traitements et ils ont eu un taux de rémission plus faible, même au premier épisode de schizophrénie. De plus, le nombre d'épisodes psychotiques d'un patient au cours de la maladie est corrélé avec le pronostic de la maladie, c'est-à-dire, plus il y a d'épisodes psychotiques moins le pronostic est favorable.

Durée entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic/traitement

Des études ont démontré que plus la période entre l'apparition des premiers symptômes de schizophrénie et le diagnostic ou le traitement est longue, moins le pronostic de la schizophrénie est favorable (91, 163, 171-173). Dans l'étude de Loebel et al., la durée moyenne des symptômes psychotiques avant le traitement initial a été de 52 semaines, précédée d'une période substantielle prépsychotique. Selon l'analyse de la survie, la durée

de la maladie avant le traitement a été directement associée avec le temps jusqu'à la rémission et le niveau de la rémission, respectivement. L'association reste significative lorsque les analyses sont ajustées pour le sexe.

Histoire familiale de schizophrénie

Tel que mentionné antérieurement, la schizophrénie est une maladie génétique et le facteur le plus important qui prédispose l'apparition de la maladie est une histoire familiale positive pour la schizophrénie. De plus, ce facteur est aussi associé au pronostic de la maladie. Conséquemment, le fait d'avoir une histoire familiale de schizophrénie est associée à un pronostic moins favorable de schizophrénie (22, 156).

Facteurs socio-économiques

Il existe dans la littérature plusieurs études qui se sont penchés sur l'association entre les facteurs socio-économiques et le pronostic de la schizophrénie. Le statut socio-économique à l'apparition de la maladie, le statut marital, le statut d'emploi et le niveau d'éducation ont tous été considérés comme facteurs prédicteurs pour l'évolution de la maladie. Le fait d'être marié, d'avoir un niveau d'éducation élevé et d'avoir un statut socio-économique élevé au diagnostic de la maladie ont été associés avec un pronostic favorable de la schizophrénie (8, 156). Par contre, dans l'analyse du cours de la maladie, il est plus difficile d'identifier avec certitude, s'il s'agit de facteurs indépendants pour le pronostic de la schizophrénie ou des conséquences de la maladie (68).

Il est bien connu que l'apparition de la schizophrénie est plus précoce chez les jeunes hommes que chez les femmes. Cette particularité fait en sorte qu'il existe une différence entre les sexes par rapport au statut marital, au niveau d'éducation, au statut d'emploi et au statut socio-économique en général. Pour cette raison, il est encore difficile d'estimer la vraie association entre ces facteurs et le pronostic de la maladie.

Consommation de substances illicites/alcool

La prévalence de la consommation de substances illicites et d'alcool est plus élevée chez les personnes atteintes de schizophrénie, comparativement à la population générale (174, 175). Plusieurs hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer cette situation, soit que : 1) L'abus de ces substances cause la schizophrénie; 2) La schizophrénie augmente la consommation de ces substances (par un processus d'automédication ou par corrélation avec les difficultés psychosociales associées à la schizophrénie); 3) La schizophrénie et l'abus de substances partagent des facteurs étiologiques communs (68).

L'abus de substances ou d'alcool a été établi comme étant un facteur qui augmente le risque de rechutes, influençant ainsi le cours de la maladie par un pronostic moins favorable. Il ne fait aucun doute qu'un patient en rémission peut précipiter la rechute de sa psychose s'il retourne à ses habitudes d'abus de substances. Dans ce cas, la rechute peut s'expliquer par les effets dopaminergiques qui influencent directement les symptômes psychotiques, ou indirectement par une augmentation de la dépression ou de l'anxiété, connues pour prédisposer aux rechutes. De plus, lorsque l'individu recommence à abuser de substances, l'adhésion aux médicaments antipsychotiques décline bien souvent et l'état général ainsi que leur statut socio-économique se détériorent. Tous ces éléments agissent comme facteurs déclenchant d'une rechute (68).

2.8 Facteurs de risque de décès

La schizophrénie est associée à une mortalité plus élevée que celle observée dans la population générale (176-180) et à une espérance de vie réduite (181). Le Tableau 7 présente les facteurs trouvés dans la littérature associés à l'augmentation du risque de décès, chez les personnes souffrant de schizophrénie.

Tableau 7 : Facteurs de risque pour le décès

Suicide
Hommes
Personnes plus âgées
Faible adhésion au traitement
Maladies cardio-vasculaires
Dépression
Cancers
Diabète
Autres comorbidités (sclérose en plaques, épilepsie, VIH, arthrite rhumatoïde, maladies respiratoires)
Consommation de substances illicites/alcool
Histoire clinique de la maladie (sévérité de la maladie)

Allebeck (177) a effectué une étude sur 1 190 patients atteints de schizophrénie, sélectionnés à partir du registre des patients hospitalisés à Stockholm et suivis sur 10 ans. Les résultats de cette étude démontrent que la mortalité globale a été deux fois plus élevée chez les schizophrènes que dans la population générale. De plus, la mortalité par suicide a été d'environ 10 fois plus élevée.

Suicide

Le suicide constitue le facteur le plus important auquel on attribue une grande proportion de l'excès de mortalité dans cette population. L'étude de Mortensen et al. (178) effectuée sur 9156 personnes avec un premier épisode de schizophrénie, a démontré que le suicide représentait 50% des décès chez les hommes et 35% des décès chez les femmes.

Le pourcentage des patients schizophrènes qui se suicident est d'environ 10% (entre 2% et 13%). De plus, le risque de suicide chez ces patients est estimé entre 10 à 20 fois plus élevé que dans la population générale (68).

Les jeunes et les hommes sont particulièrement à risque de commettre un suicide. Certains facteurs sont associés au risque de suicide tels que des facteurs sociaux (l'isolement social, le célibat, être sans emploi) ou les facteurs psychologiques (le rejet, une perte récente) (68). Une méta-analyse (182) a identifié d'autres facteurs de risque pour le suicide tels que les troubles dépressifs (OR = 3,03; IC 95% : 2,06 – 4,46), les tentatives de suicide antérieures (OR = 4,09; IC 95% : 2,79 – 6,01), l'abus de drogues (OR = 3,21; IC 95% : 1,99 – 5,17), l'agitation (OR = 2,61; IC 95% : 1,54 – 4,41), la crainte de la perte des fonctions mentales (OR = 12,1; IC 95% : 1,89 – 81,3), la faible adhésion au traitement (OR = 3,75; IC 95% : 2,20 - 6,37) et une perte récente (OR = 4,03; IC 95% : 1,37 – 11,8). Par contre, le fait de présenter des hallucinations a été associé avec un risque réduit de suicide (OR = 0,50; IC 95% : 0,35 – 0,71).

Décès de causes naturelles

Les causes naturelles de décès les plus importantes retrouvées dans la littérature comme facteurs explicatifs de l'excès de mortalité chez les personnes atteintes de schizophrénie, comparativement à la population générale, sont : le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies chroniques comme le diabète, la dyslipidémie et l'hypertension.

La prévalence du diabète rapportée dans la littérature est de 2 à 3 fois plus élevée chez les personnes souffrantes de schizophrénie que dans la population en général. La cause de cette augmentation n'est pas bien comprise, mais elle est susceptible d'être multifactorielle. En effet, les personnes avec des maladies mentales ont une espérance de vie plus courte et un risque 2 fois plus élevé de présenter un diabète, une dyslipidémie, de l'hypertension et de l'obésité. Tous ces problèmes de santé sont des facteurs de risque très

importants pour les maladies cardiovasculaires (CVD), qui représentent la première cause de décès dans ce groupe de personnes (183).

Il est bien connu que les maladies mentales conduisent à un faible statut socio-économique, à plus d'inactivité physique, à une diète moins saine, à de l'obésité, à fumer et à abuser de substances illicites. Tous ces éléments sont également d'importants facteurs de risque pour le diabète et les maladies cardiovasculaires. Il est à souligner que dans ce groupe de personnes, le sous-diagnostic et le sous-traitement de ces facteurs de risque sont plus élevés en comparaison avec la population générale. Dans l'étude CATIE (*the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) menée aux États-Unis sur 57 sites du secteur académique et public, parmi les 1 500 patients souffrant de schizophrénie et traités avec des antipsychotiques, 88% des patients souffrant de dyslipidémie ne recevaient aucun traitement hypolipidémiant, 30% des patients avec un diabète ne recevaient aucun antidiabétique et 62% des personnes avec de l'hypertension ne recevaient pas d'antihypertenseurs (184).

Récemment, une étude a rapporté que de 50 à 80% des personnes atteintes de maladies mentales étaient fumeuses et qu'elles consommaient de 34 à 44% du total de cigarettes vendues aux États-Unis (183).

Le lien entre les antipsychotiques atypiques (SGA) et le risque de développer des troubles métaboliques a aussi été établi. Dans les huit dernières années, plusieurs études ont démontré l'association entre les SGA et la prise de poids, la dysfonction du métabolisme des lipides et les troubles du contrôle glycémique (123, 185, 186). Ces trois problèmes sont d'importants facteurs de risque pour le diabète, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires.

Les lignes directrices de l'Association des Psychiatres du Canada (104) suivent les recommandations faites aux États-Unis par l'*American Diabetes Association* (125). Ils

recommandent une surveillance systématique des troubles métaboliques, en suivant le poids, la diète, l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille, les lipides sanguins et la glycémie. Cependant, plusieurs études démontrent une faible adhésion à ces recommandations. Même après leur publication, l'application systématique des tests de dépistage d'hypercholestérolémie et d'hyperglycémie a été faite chez moins de 10% des patients pour le profil lipidique et chez 20% des patients pour le test de glycémie, respectivement (187-189).

2.9 Coût de la schizophrénie

La schizophrénie est la plus coûteuse des maladies mentales. Au Canada en 2004, le coût direct des soins de santé et autres a été estimé à 2,02 milliards \$ et, respectivement, à 4,83 milliards \$ pour la perte de productivité associée à la morbidité et à la mortalité prématurée des patients atteints de schizophrénie (1). Les coûts directs étaient distribués comme suit : 61,1% en coûts d'hospitalisation, 16,8% en soins de longue durée, 7,4% en coûts de médicaments et le reste en coûts médicaux reliés aux incarcérations ou reliés aux suicides et tentatives de suicide.

Même si le pourcentage des personnes atteintes de schizophrénie dans une population générale est d'environ seulement 1%, le coût direct de la schizophrénie est très élevé et estimé entre 1,5% et 3,5% du total des dépenses nationales en santé (1, 190, 191). Au Canada, ce pourcentage est de 1,7% (1). De plus, le coût indirect en perte de productivité, due à la mortalité et la morbidité associées à la schizophrénie, a été estimé 4 fois plus élevé que le coût direct de la schizophrénie (191).

Une étude moins récente montrait qu'en 1996 au Canada, le coût direct des soins de santé et autres soins s'élevait à 1,12 milliards \$ et que le coût relatif à la perte de productivité était légèrement supérieur, soit estimé à 1,23 milliards \$. Les différences

observées dans l'estimation des coûts de la schizophrénie faites en 2004 par le même principal auteur (1), peuvent être expliquées par l'augmentation dans le temps des coûts des programmes et services offerts au Canada, mais aussi par le taux de non-emploi dans la population souffrant de schizophrénie qui a été assumé 4 fois plus élevé en 2004 par rapport à 1996.

À l'international, les estimés des coûts directs de la schizophrénie démontrent des résultats similaires à ceux du Canada quant à la proportion du total des dépenses nationales en santé consacrée aux personnes souffrant de schizophrénie (moyenne de 2,1% [IC 95% : 1,5% - 3%], médiane de 2%). Toutefois, une plus grande variation est observée au niveau des coûts absolus (190-196). Cette situation est tout à fait raisonnable, considérant qu'il subsiste des différences entre les pays pour la prévalence et l'incidence observées, l'accès aux programmes et services et pour les coûts engendrés par le système de santé en général.

Il est important de spécifier que le coût des hospitalisations constitue une grande proportion du coût direct et il est estimé entre 28% et 93% (moyenne de 60% et médiane de 62%) dans la plupart des études évaluant le coût de la schizophrénie (191).

Une étude effectuée en Grande Bretagne établit une corrélation entre l'évolution de la maladie et le coût de la maladie dans les cinq premières années suivant le diagnostic de schizophrénie (197). Dans cette période de cinq ans, les auteurs estiment un coût sociétal moyen par personne de 114 988 £ et démontrent une augmentation du coût pour les personnes avec un pronostic moins favorable. Ainsi, ils estiment que les personnes qui guérissent après un premier épisode de schizophrénie coûtent en moyenne 5 596 £, par rapport à 249 756 £ pour une personne qui présente la pire évolution de la maladie.

Tel qu'exposé dans les sous-sections 2.7 et 2.8, l'évolution de la maladie est influencée par différents facteurs qui ont été associé avec l'augmentation du risque de mauvais pronostic ou de décès. La littérature demeure néanmoins limitée quant à l'impact

de ces facteurs sur le coût de la schizophrénie. Par contre, des études ont déjà démontré que l'inobservance aux traitements antipsychotiques augmente la probabilité de rechute et qu'elle contribue de manière significative à l'augmentation des coûts. Weiden et Olfson ont estimé que l'inobservance aux traitements représente environ 40% des coûts de ré-hospitalisation dans les deux années suivant la fin d'un traitement en milieu hospitalier (198). Une autre étude plus récente a démontré une augmentation du coût moyen annuel d'environ 2 500 £ pour le coût des hospitalisations et une augmentation de 5 000 £ pour le coût total des soins de santé, respectivement, qui peuvent être attribuables à l'inobservance aux traitements antipsychotiques (199).

2.10 Résumé

La schizophrénie est une maladie du cerveau qui affecte la pensée, les sentiments et les émotions, tout comme les perceptions et les comportements des personnes qui en sont atteintes. Elle est un trouble mental grave, chronique et très complexe, qui frappe des individus de partout dans le monde, de toutes les races, de toutes les cultures et de toutes les classes sociales. La schizophrénie n'est pas considérée comme une maladie rare, car à l'échelle mondiale, elle touche 1 % de la population. Elle survient chez les jeunes à la fin de l'adolescence ou au début de la vie adulte, habituellement entre 15 et 30 ans, et pour cette raison son impact sur l'évolution vers une vie d'adulte indépendant est très important.

Les causes de la schizophrénie sont encore inconnues, mais elle semble être le résultat d'une combinaison de facteurs, mettant en cause une certaine vulnérabilité génétique et des facteurs propres à l'environnement. Présentement, il n'existe pas de traitements pour guérir la maladie, mais plusieurs traitements sont efficaces pour diminuer les symptômes de la schizophrénie, tels que les antipsychotiques. De plus, un traitement précoce est crucial, car il augmente les chances d'un rétablissement complet ou quasi complet. Un traitement pharmacologique combiné à la psychothérapie, à une formation

axée sur les compétences, à un soutien à la famille et à l'éducation est essentiel pour augmenter les chances d'un meilleur pronostic dans l'évolution de la schizophrénie. Pour éviter les rechutes, il est important de suivre le traitement prescrit et de recevoir un soutien psychosocial adéquat. Malheureusement, les traitements existants ne sont pas efficaces pour tous les patients atteints de schizophrénie. Ainsi, il demeure une forte proportion des gens pour lesquels les symptômes de la schizophrénie sont peu ou pas améliorés, ou même empirés.

Donc, l'évolution de la maladie est très variable d'une personne à l'autre, potentiellement explicable par différents facteurs tels que les caractéristiques individuelles (cliniques, génétiques et environnementales), l'histoire personnelle de schizophrénie, ainsi que l'inobservance ou la non-persistance aux traitements antipsychotiques. Dans ce chapitre, nous avons présenté les données disponibles dans la littérature en ce qui concerne les facteurs trouvés en association avec le risque de développer la schizophrénie, les facteurs trouvés en association avec l'évolution de la maladie et avec le risque d'avoir un pronostic moins favorable ou le risque de décès, respectivement.

Présentement, la recherche en santé mentale est en plein essor particulièrement dans le développement des médicaments issus de la pharmacogénomique. Ces nouveaux traitements apporteront potentiellement une meilleure efficacité, mais aussi des coûts supplémentaires. Donc, les évaluations pharmacoéconomiques joueront un rôle croissant dans le processus de prise de décisions actuel. Malheureusement, les modèles utilisés dans les évaluations pharmacoéconomiques actuelles sont des modèles d'arbre de décision ou des modèles de Markov, basés sur des cohortes homogènes des personnes, avec des probabilités de transitions identiques pour toutes les personnes et ils sont principalement dérivés des essais cliniques. De façon générale, les essais cliniques ne peuvent pas répondre adéquatement à la modélisation de l'évolution de la schizophrénie à long terme dû aux courtes durées de suivi, aux faibles tailles d'échantillons et aux populations hautement sélectionnées.

Dans un but d'évaluation des coûts et des avantages relatifs aux nouveaux traitements pour le contexte canadien, il est donc important de construire des modèles qui tiendront compte de la variabilité du cours naturel de la schizophrénie. Cette démarche implique aussi de tenir compte des facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie à long terme. Ces modèles permettront une meilleure prédiction de l'évolution d'une maladie aussi complexe que la schizophrénie, et ceci dans un contexte réel. Quant aux facteurs prédictifs de l'évolution de la schizophrénie, malgré le grand nombre de publications sur les facteurs de risque associés au décès prématuré des patients souffrant de schizophrénie, on connaît peu les facteurs de risque associés à l'évolution de la schizophrénie, autres que les facteurs socio-économiques. Pour ces derniers toutefois, il demeure difficile de savoir s'ils sont les conséquences de la maladie ou des facteurs indépendants de l'association. Il est donc nécessaire d'identifier dans un contexte réel d'autres facteurs de risque pouvant aider à prédire l'évolution à long terme de la schizophrénie.

Il est essentiel que les modèles simulant l'évolution de la schizophrénie à long terme soient validés, tant au niveau interne qu'externe, avant d'être utilisés dans les évaluations pharmacoéconomiques. Cette validation assurera aux décideurs de la qualité des évaluations faites à partir de ces modèles. Donc, le modèle que nous proposons de développer en tenant compte des facteurs de risque identifiés, est un modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo, qui sera validé et ensuite utilisé pour des évaluations pharmacoéconomiques. Le modèle offre une structure flexible pour la modélisation de la schizophrénie basée sur les antécédents du patient, qui affectent le cours de la maladie au fil du temps. En outre, le modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo est un modèle avec mémoire, qui permet la modélisation d'un niveau de variabilité élevé. Cet aspect du modèle est donc très bien adapté pour une maladie aussi complexe que la schizophrénie.

Le présent programme de recherche est construit principalement à partir des bases de données administratives du Québec. Il propose *premièrement*, l'identification des

facteurs prédicteurs de l'évolution de la maladie dans une cohorte des patients nouvellement diagnostiqués pour la schizophrénie. *Deuxièmement*, il propose de développer et valider un modèle qui prédira l'évolution de la schizophrénie à long terme en tenant compte des facteurs prédictifs, qui pourra ensuite être utilisé pour estimer le coût de la schizophrénie et pour les évaluations pharmacoéconomiques des nouveaux traitements de la schizophrénie.

Chapitre 3 : Objectifs du programme de recherche

Tel que mentionné dans l'introduction de cette thèse, ce programme de recherche comprend trois axes de recherche principaux.

3.1 Premier axe de recherche

3.1.1 Objectif principal

- Évaluer les facteurs associés au risque d'être dans un état spécifique de la schizophrénie, afin de modéliser le cours naturel de la maladie, d'une cohorte des patients nouvellement diagnostiqués et âgés de moins de 60 ans.

3.1.2 Objectifs secondaires

- Déterminer les facteurs associés à un pronostic favorable ;
- Déterminer les facteurs associés à un pronostic moins favorable ou de décès ;
- Construire les fonctions de risque, afin de prédire pour chaque individu les probabilités de transition d'un état spécifique de la schizophrénie à un autre.

3.2 Deuxième axe de recherche

3.2.1 Objectif principal

- Développer et valider un modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo, afin de simuler l'évolution naturelle des patients nouvellement diagnostiqués pour la schizophrénie, en se basant sur le profil individuel de facteurs de risque.

3.2.2 Objectifs secondaires

- Évaluer la validation interne du modèle au niveau individuel ;
- Évaluer la validation interne du modèle au niveau populationnel ;
- Évaluer la validation externe du modèle au niveau populationnel.

3.3 Troisième axe de recherche

3.3.1 Objectif principal

- Estimer le coût direct des soins de santé et autres que des soins de santé pour les 5 premières années suivant le diagnostic de la schizophrénie.

3.3.2 Objectifs secondaires

- Estimer le coût direct moyen pour la schizophrénie, par composante de coût : les soins médicaux, les médicaments, les hospitalisations, l'assistance sociale et les soins de longue durée ;

- Estimer l'impact des facteurs de risque sur le coût direct de la schizophrénie dans les 5 ans suivant le diagnostic de la maladie ;
- Estimer le coût direct moyen en fonction de l'évolution de la schizophrénie dans les 5 ans suivant le diagnostic de la maladie ;
- Évaluer l'impact clinique et économique du développement d'un traitement pour la schizophrénie ;
- Vérifier la stabilité des résultats obtenus à l'aide des analyses de sensibilité.

Chapitre 4 : Méthodologie

4.1 Sources de données

Pour répondre aux objectifs du programme de recherche, nous proposons une étude observationnelle rétrospective fondée sur des bases de données administratives. Les trois axes du programme de recherche ont été réalisés à partir de données provenant des banques de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et du fichier de Maintenance et d'Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière (Med-Écho). Les banques de données de la RAMQ et le fichier de Med-Écho ont été liés à l'aide du numéro d'assurance maladie brouillé (NAM) des patients, présent dans chacune des bases de données. L'Annexe 3 expose la liste complète des variables des bases de données de la RAMQ et de Med-Écho, qui étaient disponibles pour la réalisation du programme de recherche.

4.1.1 Banques de données administratives de la RAMQ

La RAMQ est l'équivalent du programme administratif d'assurance publique de santé du Canada, mais dans la province de Québec, et elle dispose de quatre types de fichiers : 1) le fichier des bénéficiaires, 2) le fichier d'admissibilité, 3) le fichier des services médicaux, 4) le fichier des services pharmaceutiques.

Le **fichier des bénéficiaires** contient les informations démographiques (l'âge, le sexe, le code postal, la date de décès). Le **fichier d'admissibilité** renferme les informations concernant les périodes d'éligibilité (date de début et date de fin) au régime général provincial d'assurance médicaments de la RAMQ. Le **fichier des services médicaux** inclut l'information sur les services assurés par la RAMQ en milieu hospitalier ou ambulatoire, rendus par les professionnels de la santé rémunérés «à l'acte». Ainsi, ce fichier contient de

l'information telle que les actes et les procédures effectués (la date, le lieu, le code d'acte et de procédure, le montant payé pour l'acte, le type d'établissement où l'acte a été effectué, etc.), et les diagnostics codés selon les codes CIM-9 (International Classification of Diseases, Ninth Revision) et CIM-10 (International Classification of Diseases, Ten Revision). Le **fichier des services pharmaceutiques** contient l'information sur toutes les ordonnances faites aux patients en communauté pour les médicaments d'ordonnance couverts par le régime général provincial d'assurance médicament (le code de dénomination commune et le code DIN [drug identification number] des médicaments, la date du service, la dose, la quantité et la durée de l'ordonnance, etc.). Ce fichier comprend aussi l'information relative aux coûts des médicaments telle que le montant assuré par la RAMQ, le coût réel du médicament, le coût du service et la contribution du bénéficiaire.

La base de données des services médicaux inclut tous les résidents couverts par l'assurance santé du Québec, tandis que celle des services pharmaceutiques présente seulement les individus assurés par le régime public d'assurance médicaments. Le régime public couvre approximativement 40% de la population du Québec âgée de moins de 64 ans (prestataires de l'assurance emploi et 1,7 millions d'adhérents) et approximativement 94% de la population des personnes âgées de plus de 65 ans (200). Au Québec, la durée moyenne d'un renouvellement d'ordonnance est de 30 jours. Il est à noter que les bases de données de la RAMQ ont été validées et largement utilisées pour des études pharmacoépidémiologiques (201-203).

4.1.2 Banque de données Med-Écho

La base de données de Med-Echo contient les données médico-hospitalières relatives aux hospitalisations survenues dans les établissements de soins de courte durée du Québec et dispensant des soins généraux et spécialisés (physiques ou psychiatriques)(204). Ce fichier comprend : le NAM du patient, la date d'admission, la durée du séjour, le type

d'établissement, la provenance et la destination du patient, le diagnostic primaire et les 8 diagnostics secondaires subséquents, s'il y a lieu (selon les codes CIM-9 et CIM-10). Les codes de destination du patient permettent de savoir si la personne a été transférée à un centre de soins de longue durée du Québec.

4.2 Méthodologie du premier axe de recherche

4.2.1 Définition de la cohorte

Nous avons sélectionné tous les patients âgés de 60 ans et moins, diagnostiqués avec la schizophrénie telle qu'elle est définie par le code de diagnostic CIM-9 : 295, entre janvier 1998 et décembre 2005. Pour être éligibles, les patients devaient être assurés par le régime général provincial d'assurance médicaments de la RAMQ depuis un minimum d'un an avant la date d'entrée dans la cohorte. Ils ne devaient pas avoir reçu un diagnostic de psychose, tel qu'elle est définie par les codes CIM-9 : 290-299, dans les deux ans avant l'entrée dans la cohorte. La date d'entrée dans la cohorte est définie comme étant la date du premier diagnostic de schizophrénie apparu dans la période de sélection. Les critères d'exclusion ont été conçus pour l'identification des nouveaux cas de schizophrénie.

Il est à noter que les codes diagnostiques pour la schizophrénie n'ont pas fait l'objet d'une validation. Par contre les résultats d'une validation faite sur les codes diagnostiques de la démence montrent une spécificité de 99.4 (IC 95% : 99.2 – 99.5), mais une sensibilité d'environ 20% seulement (IC 95% 15.4 – 24.7) (203). Étant donné la similitude entre les symptômes de psychoses et la schizophrénie, et afin d'identifier seulement les nouveaux cas de schizophrénie, toutes les personnes avec un diagnostic de psychose ont été exclues, tel que spécifié dans le paragraphe précédent.

Les sujets ont été suivis à partir de la date du premier diagnostic de schizophrénie et jusqu'à la perte de la couverture d'assurance médicaments de la RAMQ, le décès ou jusqu'à la fin de la période d'étude, soit juin 2006. La durée de suivi a été définie comme étant le temps entre la date entrée dans la cohorte et la fin du suivi.

4.2.2 Définition des états spécifiques de la schizophrénie

Six états spécifiques de la schizophrénie ont été identifiés dans la littérature (197), soit: 1) Le premier épisode (*FE*); 2) L'état de dépendance faible (*LDS*); 3) L'état de dépendance élevée (*HDS*); 4) L'état stable (*Stable*); 5) L'état de bien-être (*Well*); 6) L'état de décès (*Death*). Ces états ont été définis à l'aide des groupes d'experts, des panels Delphi ou de la littérature publiée (96, 166, 205-208). De plus, en consultation avec le psychiatre associé à notre étude, nous avons adapté la définition des états de la maladie à l'utilisation des ressources identifiées dans les bases de données de la RAMQ et de Med-Écho. En général, les changements dans la symptomatologie et l'utilisation des ressources se produisent simultanément, ce qui représente notre meilleur indicateur pour définir les états de la schizophrénie. Ainsi, nous avons définis les différents états de la schizophrénie en fonction du nombre de consultations médicales ou de consultations de professionnels de la santé et ils se présentent de la façon suivante : 1) *FE*: premier diagnostic de schizophrénie à la date d'entrée dans la cohorte; 2) *LDS*: hospitalisation de courte durée ou moins de 10 visites médicales par an avec un diagnostic de trouble mental; 3) *HDS*: hospitalisation de longue durée, institutionnalisation ou plus que 10 visites médicales par an avec un diagnostic de trouble mental; 4) *Stable*: une visite médicale par an avec un diagnostic de trouble mental; 5) *Well*: pas de diagnostic de maladie mentale; 6) *Death* : décès. Les patients passaient de l'état initial vers un état de dépendance faible ou un état de dépendance élevée, à la date d'hospitalisation, à la date d'institutionnalisation, ou après le minimum de visites médicales annuelles définissant l'état spécifique de la schizophrénie. En outre, les patients passaient de l'état initial à un état *Stable* ou *Well*, s'ils avaient moins d'une visite médicale par an avec

un diagnostic de trouble mental ou aucun diagnostic de maladie mentale dans toute la période de suivi, respectivement. Afin de ne considérer que les nouvelles visites médicales sans rapport avec le premier épisode, une période de 2 semaines, après le premier diagnostic de schizophrénie ou après la date de sortie de l'hôpital, a été exclue du calcul du nombre de visites médicales par année.

À l'aide de la Figure 5, nous illustrons quelques exemples de transition individuelle entre les états spécifiques de la schizophrénie. Les individus sont identifiés de (1) à (7). Les grosses flèches verticales nous montrent la date à laquelle les sujets passent à un état subséquent de la schizophrénie. Pour les 3 premiers sujets, cette date correspond à un événement d'hospitalisation, d'institutionnalisation ou de décès. Il est possible d'observer que les dates sont dans l'année après le **FE**, ce qui signifie qu'ils sont passés à un état subséquent de la schizophrénie (*LDS*, *HDS* ou *Death*) moins d'un an après le **FE**. Les flèches horizontales représentent le moment où les sujets sont entrés dans l'état subséquent de la maladie. Donc, les personnes passent dans un état subséquent au plus tard un an après le début de l'état initial. Il est à noter que si le sujet garde le même profil d'utilisation de services de santé dans l'année suivante, il restera dans le même état (l'état subséquent = l'état initial). Ainsi, il débutera une nouvelle année dans le même état spécifique de la schizophrénie.

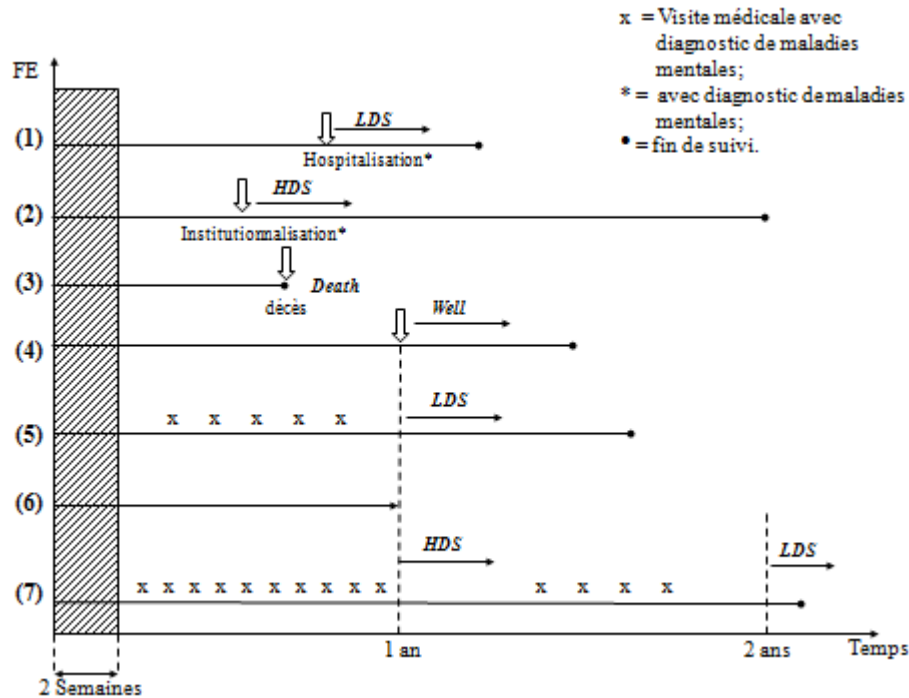


Figure 5 : Définition des états spécifiques de la schizophrénie et quelques exemples de transition entre les états

4.2.3 Déterminants des états spécifiques de la schizophrénie

Les variables suivantes ont été évaluées, pour tous les états de la schizophrénie : l'âge à l'entrée dans la cohorte, le sexe, le lieu de résidence (rural / urbain), le recours à l'aide sociale, la sévérité de la maladie, le traitement antérieur ou actuel avec des antipsychotiques et autres comorbidités. En utilisant les données du fichier des bénéficiaires, le lieu de résidence et le recours à l'aide sociale ont été identifiés dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte. La sévérité de la maladie a été cernée par l'utilisation du lithium ou de l'acide valproïque, par l'utilisation de solutions injectables d'antipsychotiques ou par la présence d'une bithérapie d'antipsychotiques pendant la période de suivi (entre la date du *FE* et la date de la transition vers l'état suivant de la schizophrénie). Une personne était

considérée sous bithérapie si elle avait au moins une ordonnance de deux antipsychotiques, un SGA et un FGA simultanément. Le traitement antipsychotique antérieur a été identifié dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte et le traitement actuel (SGA et FGA), par la l'existence d'au moins une ordonnance d'antipsychotiques dans les 3 mois précédant la transition d'un état spécifique initial à un état ultérieur.

Plusieurs comorbidités ont été considérées. Entre autres, la dépression a été définie par la présence d'un diagnostic (code CIM-9 : 311) ou par l'utilisation d'antidépresseurs. L'anxiété a été définie par l'usage d'anxiolytiques dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte ou au cours du suivi. Les psychoses organiques définies par les codes CIM-9: 290-294, ont été identifiées au cours du suivi. De plus, d'autres comorbidités ont été identifiées dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte, soit : les autres troubles neurologiques ou psychiatriques (codes CIM-9: 300-316), l'invalidité mentale (code CIM-9 317-319) ou l'hospitalisation antérieure. L'évaluation de l'état de santé général du patient a été faite par le score de comorbidité des maladies chroniques (CDS). Ce score est fondé sur le score Von Korff modifié. Il a été calculé dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte et dichotomisé (≥ 4 versus <4). Les scores ont ensuite été pondérés selon le nombre de maladies chroniques différentes sous traitement (209).

Dans la littérature, les variables pouvant être utilisées comme facteurs de risque pour le décès des patients souffrant de schizophrénie, sont déjà connues (210, 211). Elles ont aussi été considérées dans les analyses et identifiées dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte et durant le suivi. Il s'agit: 1) Du diagnostic ou du traitement **des maladies chroniques** telles que : a) le diabète (code CIM-9 : 250 ou l'utilisation d'insuline ou d'hypoglycémiant), b) la dyslipidémie (code CIM-9 : 272 ou l'utilisation d'hypolipémiants), c) l'hypertension artérielle (code CIM-9 : 401 ou l'utilisation d'antihypertenseurs (diurétiques, β -bloqueurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), bloqueurs des canaux calciques (BCC), bloqueurs des récepteurs de

l'angiotensine (BRA)) ou d'une combinaison d'au moins 2 classes d'antihypertenseurs sans autre marqueur de maladie coronarienne) (212); 2) **Des événements cardiovasculaires** : a) les maladies coronariennes (codes CIM-9: 410-414 ou une intervention médicale (pontage coronarien, angiographie ou angioplastie) ou l'utilisation de nitrates par voie orale, b) les maladies vasculaires cérébrales (CIM-9 : 430-438), c) l'insuffisance cardiaque chronique (codes CIM-9: 398.91, 402, 428) ou une ordonnance de furosémide avec de la digoxine, un IECA, de la spironolactone ou un β -bloqueurs, d) l'arythmie (CIM-9 : 427), une intervention médicale à l'aide d'un stimulateur cardiaque ou l'utilisation de médicaments pour les troubles du rythme cardiaque (amiodarone, digoxine, quinidine, disopyramide, flécainamide, mexilétine, procaïnamide, propafénone, sotalol) (210, 212); 3) **Des cancers** malins tels que des tumeurs malignes ou des néoplasies à évolution imprévisible (codes CIM-9 : 140 - 208, 235-239, et 255.6) (213, 214).

4.2.4 Analyses statistiques

Modèle des risques compétitifs

L'analyse de survie (l'analyse du temps jusqu'à l'événement) est utilisée dans l'analyse des données longitudinale, pour laquelle nous sommes confrontés à certaines données incomplètes. Le terme incomplet réfère à la situation où l'événement d'intérêt n'a pas été observé, car la personne n'a pas été suivie suffisamment longtemps. Ce type d'observation est dite censuré. L'événement n'est donc pas nécessairement le décès. Il peut être n'importe quel événement qui se produit dans le temps, comme une rechute de la maladie, une récurrence ou une hospitalisation. Il peut y avoir des situations où il est inapproprié d'appliquer les méthodes habituelles d'analyse de survie. Une telle situation existe en présence de risques compétitifs. En général, cette situation de risques compétitifs se produit quand un individu peut éprouver plus qu'un type d'événement, et que l'occurrence d'un type d'événement empêche l'apparition des autres types d'événements.

Dans le présent projet de recherche, les états spécifiques de la schizophrénie représentent des événements compétitifs, car une personne peut passer de l'état initial à un des états subséquents, soit **LDS**, **HDS**, **Death**, **Stable** ou **Well**. Les techniques d'analyse de survie de Kaplan-Meier ou de Cox ne sont pas appropriées en présence de risques compétitifs (215). Pour répondre à ce problème, Kalbfleisch et Prentice (216) proposent en 1980 la méthode de la *fonction d'incidence cumulative (CIF)*, qui sera détaillée par Andersen et al. en 1993 (217) comme étant un cas spécial de la théorie générale des estimateurs de produits-limites pour les transitions des processus de Markov non-homogènes.

Pour évaluer les facteurs associés au risque de se trouver dans un état particulier de la schizophrénie, nous avons construit quatre fonctions de risque en utilisant des modèles de risque proportionnel de Cox, pour les risques compétitifs (215, 217-219). Toutes les variables, spécifiées à la section précédente, ont été considérées comme variables potentiellement explicatives. Nous avons utilisé la méthode de sélection des variables par étapes (*stepwise*) (220) afin de retenir dans les modèles seulement celles trouvées en association avec les états spécifiques de la schizophrénie. Cette méthode de sélection permet de faire entrer dans le modèle, une par une, les variables pour lesquelles une valeur de $p \leq 0,25$ est obtenue et de les retenir dans le modèle final si leur valeur p ajustée est $\leq 0,15$. La présomption du modèle de Cox concernant la proportionnalité du risque, a été vérifiée à l'aide de l'approche d'un test d'ajustement, basé sur le test de Harrel et Lee, une variation du test de Schoenfeld (220).

Une première fonction de risque a été utilisée pour identifier les facteurs associés au risque d'être dans l'état **LDS**, **HDS**, **Well** ou **Death** après avoir eu le premier épisode (**FE**). La deuxième fonction de risque a été utilisée pour estimer les facteurs associés à la transition vers un état **LDS**, **HDS**, **Stable**, **Well** ou **Death**, après avoir été dans un état **LDS**. De même, la troisième fonction de risque a été utilisée pour identifier les facteurs de risque associés à la transition de l'état **HDS** vers l'état **HDS**, **LDS**, **Stable** ou **Death** et la quatrième

fonction pour identifier les facteurs de risque associés au décès après un état *Stable* ou *Well*, respectivement. Voir la page 75 pour plus de détails. Ainsi, les quatre fonctions modélisent le cours naturel de la schizophrénie, tel qu'illustré par la Figure 6.

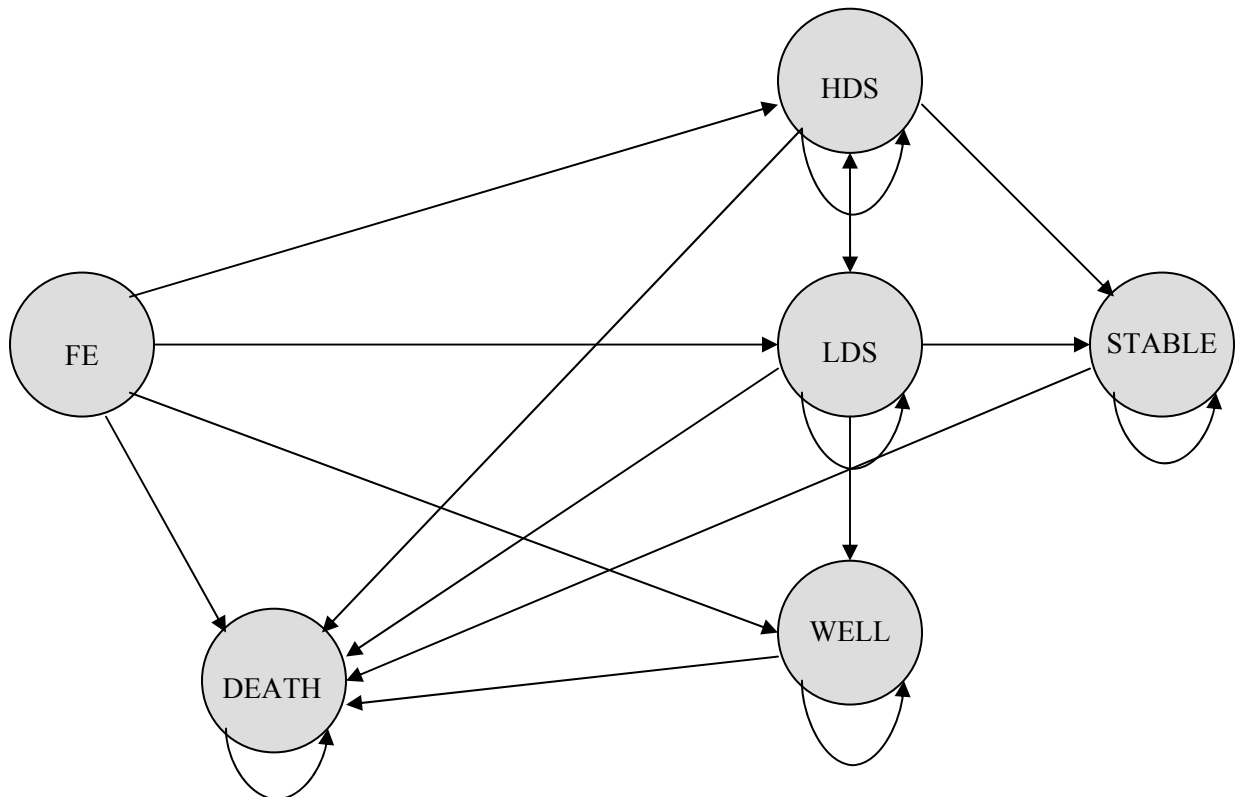


Figure 6 : Cours naturel de la schizophrénie

Afin d'éviter un problème de données corrélées, une seule observation par personne était permise dans chaque modèle. Les patients considérés dans le deuxième modèle sont ceux qui arrivent après un *FE* ou après un *HDS* et les patients considérés dans le troisième modèle, sont ceux qui arrivent après un *FE* ou après un état de *LDS*. De même, les patients inclus dans le quatrième modèle sont ceux arrivés directement dans l'état *Well* après un *FE* et ceux arrivés dans l'état *Stable* après un état *LDS* ou *HDS*. Dans les trois modèles, le fait d'avoir expérimenté antérieurement un état de *LDS* ou *HDS*, a été considéré comme

une covariable. La Figure 7 illustre quelques exemples de personnes incluses dans les modèles (M-2) à (M-4). Les individus sont identifiés de (1) à (6). Afin d'éviter un problème de données corrélées, une seule observation par sujet a été considérée dans chaque modèle. Par exemple, le sujet (1) contribue à la construction des modèles : (M-1), (M-2) et (M-3) mais avec trois périodes différentes. Le sujet (2) contribue uniquement à deux modèles, soit (M-1) et (M-3). Si une personne a eu deux hospitalisations avec un diagnostic pour une maladie mentale durant le suivi, elle ne contribuera qu'une seule fois au modèle (M-2). L'observation correspondante sera celle à partir de la date de sa première hospitalisation (exemple sujet (4)).

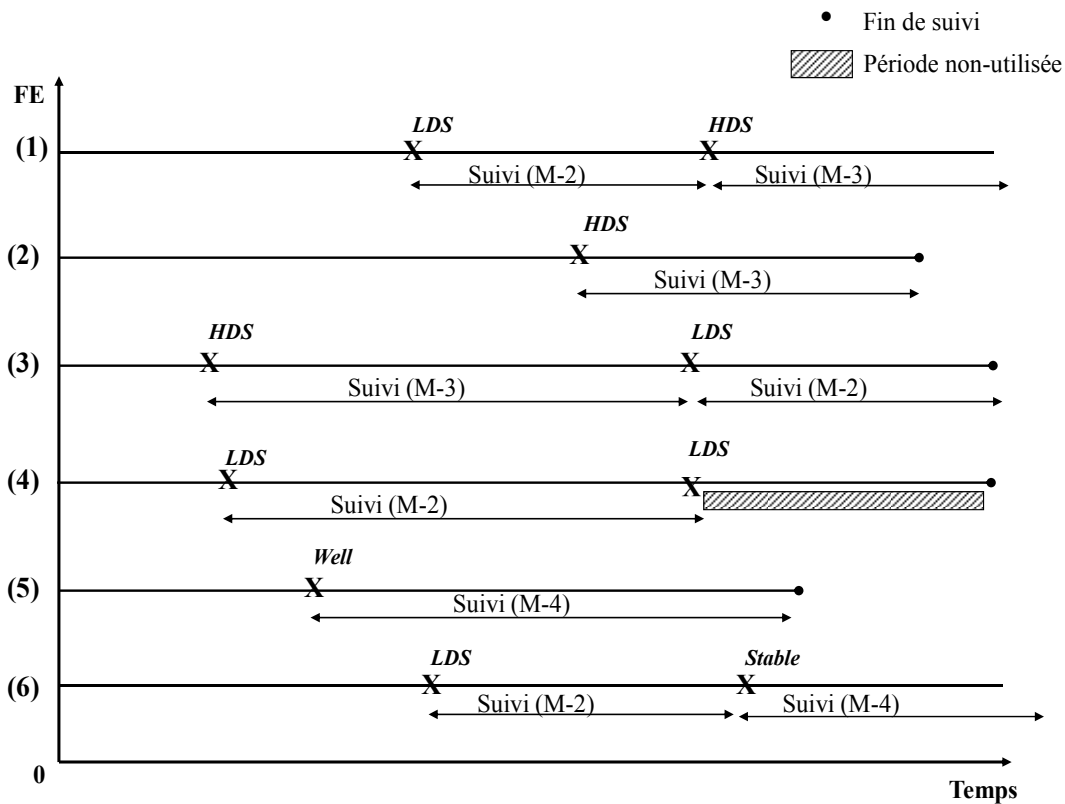


Figure 7 : Personnes incluses dans les modèles (M-2) à (M-4)

Afin de mieux comprendre la construction des bases de données qui ont servi au développement des modèles, nous présentons à l'aide du Tableau 8 un exemple de 6 personnes. Il est à noter que tous les facteurs de risque propres à chaque période analysée ont été déterminés dans chaque base de données, mais dû à l'espace limité nous présentons uniquement l'âge et le sexe.

Tableau 8 : Structure des bases de données qui ont servi au développement des modèles (M-1) à (M-4)

Base de données pour le modèle (M-1)								
Modèle (M-1)	sujet	indexFE	âge	sexe	état après FE	temps d'événement	date fin FE	
FE	1	31 janvier 2002	34	M	LDS	336	2 janvier 2003	
FE	2	10 août 2003	24	F	HDS	207	4 mars 2004	
FE	3	7 février 2000	33	M	Well	312	15 décembre 2000	
FE	4	26 août 1998	15	M	LDS	200	14 mars 1999	
FE	5	23 janvier 1999	16	M	LDS	365	23 janvier 2000	
FE	6	25 mai 2002	40	F	Well	365	25 mai 2003	
Base de données pour le modèle (M-2)								
Modèle (M-2)	sujet	indexLDS	âge	sexe	état après LDS	temps d'événement	date fin LDS	prior HDS
LDS	1	2 janvier 2003	34	M	HDS	365	2 janvier 2004	0
LDS	4	14 mars 1999	15	M	LDS	300	8 janvier 2000	0
LDS	5	23 janvier 2000	16	M	HDS	268	17 octobre 2000	0
LDS	2	7 février 2005	24	F	LDS	365	7 février 2006	1
Base de données pour le modèle (M-3)								
Modèle (M-3)	sujet	indexHDS	âge	sexe	état après HDS	temps d'événement	date fin HDS	prior LDS
HDS	2	4 mars 2004	24	F	LDS	340	7 février 2005	0
HDS	1	2 janvier 2004	34	M	Stable	365	1 janvier 2005	1
HDS	5	17 octobre 2000	16	M	HDS	198	3 mai 2001	1
Base de données pour le modèle (M-4)								
Modèle (M-4)	sujet	indexWell/Stable	âge	sexe	état après Well/Stable	temps d'événement	date fin Well/Stable	prior LDS/HDS
Well/Stable	3	15 décembre 2000	33	M	Well/Stable	365	15 décembre 2001	0
Well/Stable	6	25 mai 2003	40	F	Death	150	22 octobre 2003	0
Well/Stable	1	1 janvier 2005	34	M	Well/Stable	480	26 avril 2006	1

Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS (Statistical Analysis System [version 9 ; SAS Institute, Cary, Caroline du Nord]) et tous les tests ont été effectués bilatéraux, avec un seuil de signification de 5%.

En présence de risques compétitifs dépendants, le modèle de Cox appliqué à chacun des modèles (de (M-1) à (M-4)), en utilisant la méthode *CIF*, permet d'obtenir les fonctions de risque spécifique au type d'événement. Le type d'événement représente les états subséquents possibles. Donc, ces fonctions de risque spécifique permettent d'identifier les facteurs prédicteurs du risque d'être dans un état de la maladie (état subséquent), après avoir été dans un état initial de *FE*, *LDS*, *HDS* ou *Well/Stable*.

Voici l'état initial et les états subséquents de chacun des quatre modèles, décrivant les fonctions de risque :

(M-1) Modèle 1 : État initial = *FE* ; États subséquents possibles = *LDS*, *HDS*, *Well* et *Death* ;

(M-2) Modèle 2 : État initial = *LDS* ; États subséquents possibles = *LDS*, *HDS*, *Well*, *Stable* et *Death*;

(M-3) Modèle 3 : État initial = *HDS* ; États subséquents possibles = *LDS*, *HDS*, *Stable* et *Death*;

(M-4) Modèle 4 : État initial = *Well* ou *Stable* ; États subséquents possibles = *Well/Stable* et *Death*;

Tel que mentionné précédemment, les quatre modèles ont été ajustés pour les covariables spécifiées à la sous-section 4.2.3. De plus, les covariables *HDS* antérieur et

LDS antérieur, respectivement, se sont ajoutées à la liste des covariables des modèles de (M-2) à (M-4).

Méthode de la fonction d'incidence cumulative

Le modèle de Cox général, représentant la fonction de risque d'événement est donné par :

$$h(t, X) = h_0(t) * \exp \sum \beta_i * x_i, \quad (1)$$

où :

t = temps d'événement,

$h_0(t)$ = fonction du taux de base d'événement, dépendant juste du temps et non pas des caractéristiques des personnes. Ceci correspond à la situation où les valeurs de X_i sont toutes à 0. Le taux d'événement est le taux instantané de décroissance, sachant que l'individu n'a pas encore subi l'événement, c'est-à-dire : $h_0(t) = -\frac{d \ln S(t)}{dt}$, où $S(t)$ est la fonction de survie en fonction du temps.

β_i = paramètre du modèle correspondant à la variable X_i ,

et X_i = les variables correspondant aux facteurs de risque inclus dans les modèles et décrites à la section 4.2.3 : *Déterminants des états spécifiques de la schizophrénie*.

En présence de risques compétitifs, la **fonction de risque spécifique** à l'état subséquent j de la schizophrénie est donnée par la formule :

$$h_j(t) = h_{0j}(t) * \exp(\sum \beta_{ij} * x_i - \sum \beta_{ij} * \bar{x}_i) \quad (2)$$

et le taux d'événement total (correspondant à tous les événements compétitifs), par :

$$h_{tot}(t) = \sum h_j(t), \quad (3)$$

où :

h_{0j} = taux de base de l'état subséquent j de la schizophrénie,

β_{ij} = paramètres du modèle de Cox pour les risques compétitifs de la variable (facteur de risque) X_i , de l'état spécifique j ,

x_i = valeur de la variable X_i ,

et \bar{x}_i = valeur moyenne de la variable X_i .

Ainsi, la **fonction de risque cumulé** est donnée par la formule:

$$H_{tot}(t) = \int_0^t h_{tot}(u) du, \quad t \geq 0. \quad (4)$$

La **fonction d'incidence cumulée** (fonction de répartition) spécifique à l'état subséquent j de la schizophrénie, est donnée par :

$$F_j(t) = P_j(T < t, J = j) = \frac{h_j(t)}{h_{tot}(t)} * (1 - \exp(-h_{tot}(t))). \quad (5)$$

Elle représente la proportion des individus à risque au temps 0, qui passeront à l'état spécifique j de la schizophrénie, dans l'intervalle de temps $[0, t]$.

Une autre méthode est parfois utilisée pour modéliser les risques compétitifs. Elle se base sur la *fonction de probabilité conditionnelle*, qui représente la proportion des individus qui auront l'événement de type j dans l'intervalle de temps $[0, t]$, sachant qu'ils n'auront pas un autre type d'événement dans le même intervalle. Ceci se base sur la supposition d'un monde idéal, où une seule cause d'événement est possible. Donc, la méthode de la *fonction d'incidence cumulative* que nous avons utilisée, est le meilleur choix pour répondre au problème des risques compétitifs.

4.3 Méthodologie du deuxième axe de recherche

4.3.1 Modèle prédictif de l'évolution naturelle de la schizophrénie

Un modèle de Markov avec microsimulations de Monte Carlo a été développé afin de prédire la morbidité et la mortalité futures d'une cohorte de personnes souffrant de schizophrénie (221). Grâce à sa capacité à simuler les changements dans les facteurs de risque des sujets, le modèle est très bien adapté pour examiner les effets dans les sous-groupes de patients. En outre, la structure de Monte Carlo permet d'évaluer la variabilité et l'incertitude. Les bases de données de la RAMQ et de Med-Echo ont été utilisées pour définir la cohorte des personnes qui servira comme cohorte originale lors des microsimulations. La Figure 8 montre la structure du modèle de prédiction et les étapes de son développement. Il faut noter que chaque étape sera détaillée dans les sections suivantes. Voici une description sommaire des étapes du développement du modèle de prédiction :

Étape 1 : (La partie gauche de la figure) Développement des bases de données et des modèles (M-1) à (M-4) respectivement, qui servent à estimer les coefficients $\hat{\beta}$ de ces modèles;

Étape 2 : Transfert de la matrice $\hat{\beta}$ des coefficients et de la matrice de X des covariables correspondantes aux 14 320 sujets inclus dans la cohorte à l'étude en TreeAge;

Étape 3 : (La partie droite de la figure) Développement du modèle de Markov avec des microsimulations de Monte-Carlo en Tree-Age ;

Étape 4 : Validation au niveau individuel en SAS;

Étape 5 : Validation au niveau populationnel en Tree-Age.

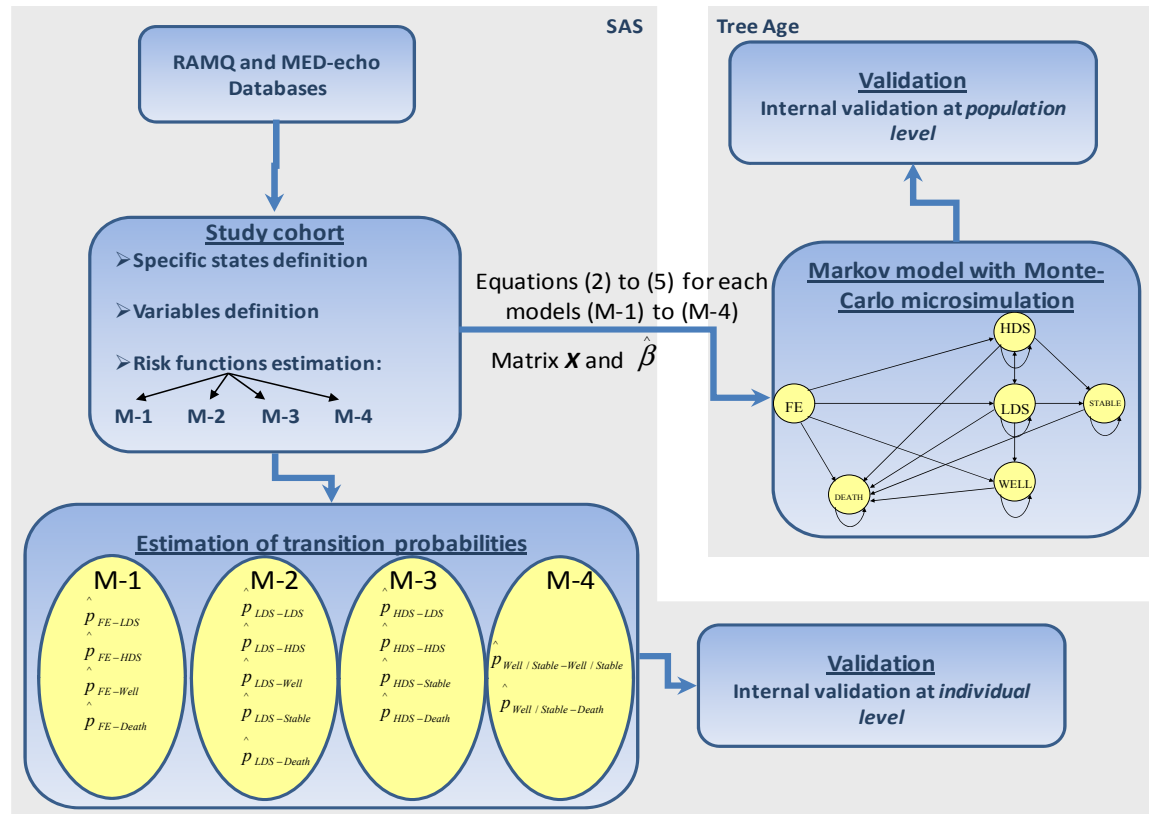


Figure 8 : Structure du modèle de prédiction et les étapes de son développement

La microsimulation de Monte Carlo est une simulation au niveau individuel qui génère l'histoire de chaque patient, tant au niveau des caractéristiques, qu'au niveau des résultats (l'évolution individuelle). Le modèle simule les événements incidents, soit les états spécifiques de la schizophrénie, chez les personnes atteintes de la maladie, au cours de cycles d'un an. Étant donné que la schizophrénie évolue surtout dans les cinq premières années du diagnostic, les patients peuvent transiter entre les états spécifiques de la

schizophrénie dans les cinq ans suivant leur premier épisode (l'état *FE*) ou jusqu'à ce qu'ils meurent. Le modèle a été construit en TreeAge 2009 Pro (version 1.0.2, TreeAge Software Inc.).

4.3.2 États spécifiques de la schizophrénie

Le modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo permet de simuler dans le temps, le comportement dynamique de la schizophrénie. Le modèle de la schizophrénie est un modèle de transition avec six états spécifiques, qui ont été identifiés dans de la littérature (197), soit: 1) Le premier épisode (*FE*); 2) L'état de dépendance faible (*LDS*); 3) L'état de dépendance élevée (*HDS*); 4) L'état stable (*Stable*); 5) L'état de bien-être (*Well*); 6) L'état de décès (*Death*). Les états *Stable*, *Well* et *Death* sont considérés comme des états absorbants, c'est-à-dire que de l'état *Stable* ou *Well*, la seule transition permise est celle vers *Death*.

4.3.3 Probabilités de transition

Pour chaque sujet qui a été sélectionné de façon aléatoire nous avons estimé leurs probabilités de transition en fonction de leurs caractéristiques et leur évolution antérieure (si applicable). L'estimation des probabilités de transition de chaque sujet a été possible grâce aux fonctions de risque construites au premier axe de recherche (équations (2) à (5)). Au total, 17 probabilités de transition entre les états spécifiques de la schizophrénie ont été estimées pour chaque patient. Ainsi, le premier modèle (M-1) a servi à estimer les probabilités de transition de l'état initial *FE* à l'état *LDS*, *HDS*, *Well* et *Death*. Le deuxième modèle (M-2) nous a permis d'estimer les probabilités de transition de *LDS* à l'état *LDS*, *HDS*, *Stable*, *Well* et *Death*. De même que le troisième modèle (M-3) a servi à estimer les probabilités de transition de l'*HDS* à l'état *HDS*, *LDS*, *Stable* et *Death* et le

quatrième modèle (M-4) a permis d'estimer la probabilité de décès après un état *Well* ou *Stable*, respectivement.

Pour simuler l'évolution de la schizophrénie dans une situation réelle, la matrice X des covariables des patients de la cohorte sélectionnée à partir de la base de données de la RAMQ et l'ensemble des modèles mathématiques (équations de (2) à (5)) avec les coefficients $\hat{\beta}$ obtenus au premier axe de recherche pour chaque modèle de (M-1) à (M-4), ont été transférés au modèle de Markov. Il est important de souligner le fait qu'aucun événement réel *observé* n'est transféré dans le modèle de simulation de Markov. Le Tableau 9 montre en exemple les coefficients de quelques facteurs de risque, soit le groupe d'âge de 35 à 45 ans, le sexe, le site de résidence et le *HDS* antérieur.

Tableau 9 : Estimateurs des paramètres β des modèles de Cox

Transition	État initial – État subséquent	Âge 35 à 45 (oui/non)	Sexe (homme/femme)	Rural (oui/non)	HDS antérieur (oui/non)
1	<i>FE-LDS</i>	-0,10759	0	0	-
2	<i>FE-HDS</i>	-0,14972	0	-0,26644	-
3	<i>FE-DEATH</i>	0	1,09565	0	-
4	<i>FE-WELL</i>	-0,17223	0	0,13621	-
5	<i>LDS-LDS</i>	-0,09678	0	0	0,37037
6	<i>LDS-HDS</i>	0	-0,19956	-0,16712	0,57134
7	<i>LDS-DEATH</i>	-0,94107	0	0	0
8	<i>LDS-STABLE</i>	0	0	0	0
9	<i>LDS-WELL</i>	0	0	0	-0,69383
10	<i>HDS-LDS</i>	0	0	0	0
11	<i>HDS-HDS</i>	0	0	0	0
12	<i>HDS-DEATH</i>	0	0	0	0
13	<i>HDS-STABLE</i>	0	0	0	0
14	<i>WS* - WS</i>	-0,84821	0	0	0
15	<i>WS - DEATH</i>	0	0,5831	0	0

* WS = *Well/Stable*

Dans le Tableau 10 nous donnons en exemple les valeurs de 5 patients, qui ont été observées pour les mêmes caractéristiques, soit le groupe d'âge de 35 à 45 ans, le sexe et le site de résidence.

Tableau 10: Matrice X des covariables des patients de la cohorte

Index sujet	Individus	Âge 35 à 45 (oui/non)	Sexe (homme/femme)	Rural (oui/non)
348	0054247495	1	1	0
349	0055037898	0	1	1
350	0059809894	0	1	0
351	0150957796	0	0	1
352	0153697592	1	0	0

À chaque simulation (*trial*) une personne est choisie au hasard pour passer dans le modèle et tous les événements du patient sont identifiés et comptés lors des simulations en utilisant des variables «*de suivi*». À chaque personne, les probabilités de transition du modèle de Markov pour chaque cycle d'un an ont été calculées en évaluant les fonctions de risque (2) à (5) (identifiées dans le premier axe du programme de recherche) pour les valeurs de ses covariables. À partir d'un état **LDS** ou **HDS**, à l'aide des variables «*de suivi*» pour le **HDS** et le **LDS** antérieur, le calcul de probabilités se fait aussi en fonction de l'évolution *simulée* du patient. La Figure 9 illustre le schéma du modèle de Markov développé.

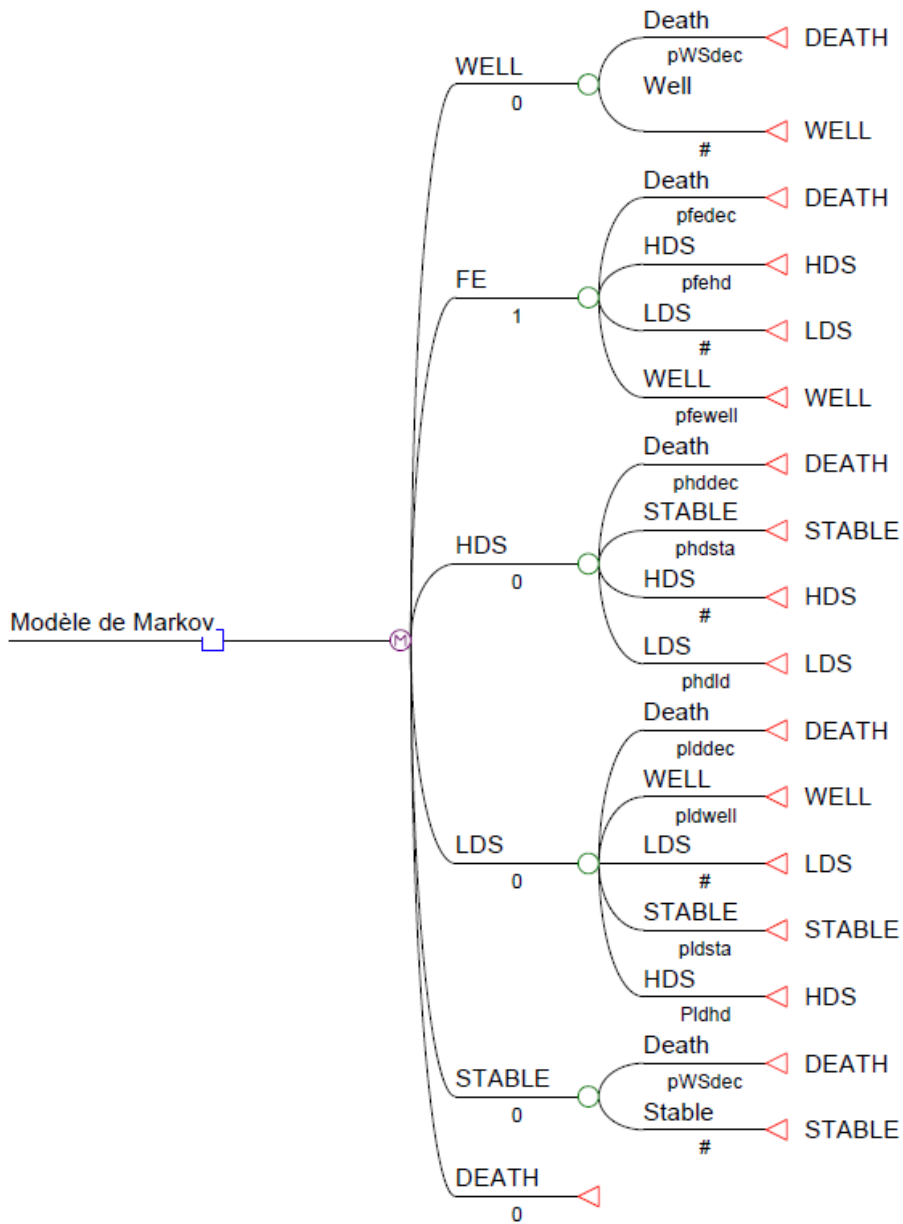


Figure 9 : Schéma du modèle de Markov

p_{WSdec} = probabilité de transition de l'état *Well/Stable* à l'état *Death*;

p_{WSWS} = probabilité de transition de l'état *Well/Stable* à l'état *Well/Stable* = $1 - p_{WSdec}$;

p_{fehd} = probabilité de transition de l'état *FE* à l'état *Death*;

pf_{ehd} = probabilité de transition de l'état **FE** à l'état **HDS**;

pf_{ewell} = probabilité de transition de l'état **FE** à l'état **Well**;

pf_{eld} = probabilité de transition de l'état **FE** à l'état **LDS** = $1 - (pf_{edec} + pf_{ehd} + pf_{ewell})$;

ph_{ddec} = probabilité de transition de l'état **HDS** à l'état **Death**;

ph_{dsta} = probabilité de transition de l'état **HDS** à l'état **Stable**;

ph_{ldd} = probabilité de transition de l'état **HDS** à l'état **LDS**;

ph_{hdh} = probabilité de transition de l'état **HDS** à l'état **HDS** = $1 - (ph_{ddec} + ph_{dsta} + ph_{ldd})$;

pl_{ddec} = probabilité de transition de l'état **LDS** à l'état **Death**;

pl_{dsta} = probabilité de transition de l'état **LDS** à l'état **Stable**;

pl_{dwell} = probabilité de transition de l'état **LDS** à l'état **Well**;

pl_{hdh} = probabilité de transition de l'état **LDS** à l'état **HDS**;

pl_{ldd} = probabilité de transition de l'état **LDS** à l'état **LDS** = $1 - (pl_{ddec} + pl_{dsta} + pl_{dwell} + pl_{hdh})$;

Les simulations ont été générées en sélectionnant les sujets à l'aide d'une distribution uniforme. Étant donné qu'on veut simuler l'évolution de 14 320 sujets, les valeurs de la distribution uniforme étaient entre 1 et 14 320.

Afin de mieux comprendre le fonctionnement du modèle de Markov avec microsimulations, voici un exemple :

Supposons que le sujet no. 348 (Tableau 10) a été sélectionné pour passer dans le modèle de Markov. Cette personne est un homme, âgé entre 35 à 45 ans, qui habite dans un milieu urbain. Voici les étapes de la microsimulation de cette personne dans le modèle de Markov :

Étape 1 : Calcul des probabilités de transition à 12 mois après le **FE** (pf_{edec} , pf_{ehd} , pf_{eld} et pf_{ewell}). Supposons que les probabilités de transition estimées en fonction des

caractéristiques observées pour cette personne ont été estimées à : $pfedec = 0.003$, $pfehd = 0.45$, $pfeld = 0.35$ et $pfewell = 0.17$.

Étape 2 : Identification de l'événement simulé à la fin de la première année. Cet événement indiquera l'état subséquent dans lequel la personne restera dans l'année suivante. Supposons que l'événement simulé pour cette personne a été un **HDS**. Cette information est enregistrée à l'aide de la variable « de suivi » le HDS antérieur, qui prendra la valeur 1.

Note : Si l'événement simulé avait été un **LDS**, la variable « de suivi » le LDS antérieur, aurait pris la valeur 1.

Étape 3 : Début de la deuxième année dans l'état **HDS**. Calcule des probabilités de transition à 12 mois après le **HDS** ($phddec$, $phdstable$, $phdld$ et $phdhd$) en fonction des caractéristiques observées de la personne. Supposons que ces probabilités estimées sont : $phddec = 0.001$, $phdsta = 0.10$, $phdld = 0.70$ et $phdhd = 0.199$ et que l'événement simulé après cet état est un **LDS**.

Étape 4 : Début de la troisième année dans l'état **LDS**. Calcul des probabilités de transition à 12 mois après le **LDS** ($plddec$, $pldstable$, $pldwell$, $pldhd$ et $pldld$) en fonction des caractéristiques observées de la personne (groupe d'âge, sexe, site de résidence, etc...) et des événements simulés antérieurement (HDS antérieur).

Étape 5 : Continuer la microsimulation pour 5 cycles, tous d'une durée d'un an.

Donc, l'évolution simulée de cette personne, pour les 3 premières années après un premier épisode de schizophrénie, peut être représentée à l'aide de la Figure 10. Cette personne est identifiée avec (1). De plus, les évolutions simulées possibles de 4 autres personnes sont représentées de (2) à (5).

Il est à noter le fait que même dans la situation où les sujets (1) et (2) auront les mêmes caractéristiques observées, ils n'auront pas les mêmes probabilités de transition de l'état LDS et HDS. Cette situation est possible car ces probabilités de transition dépendent

aussi des événements simulés antérieurement, c'est-à-dire des variables « de suivi », HDS antérieur et LDS antérieur.

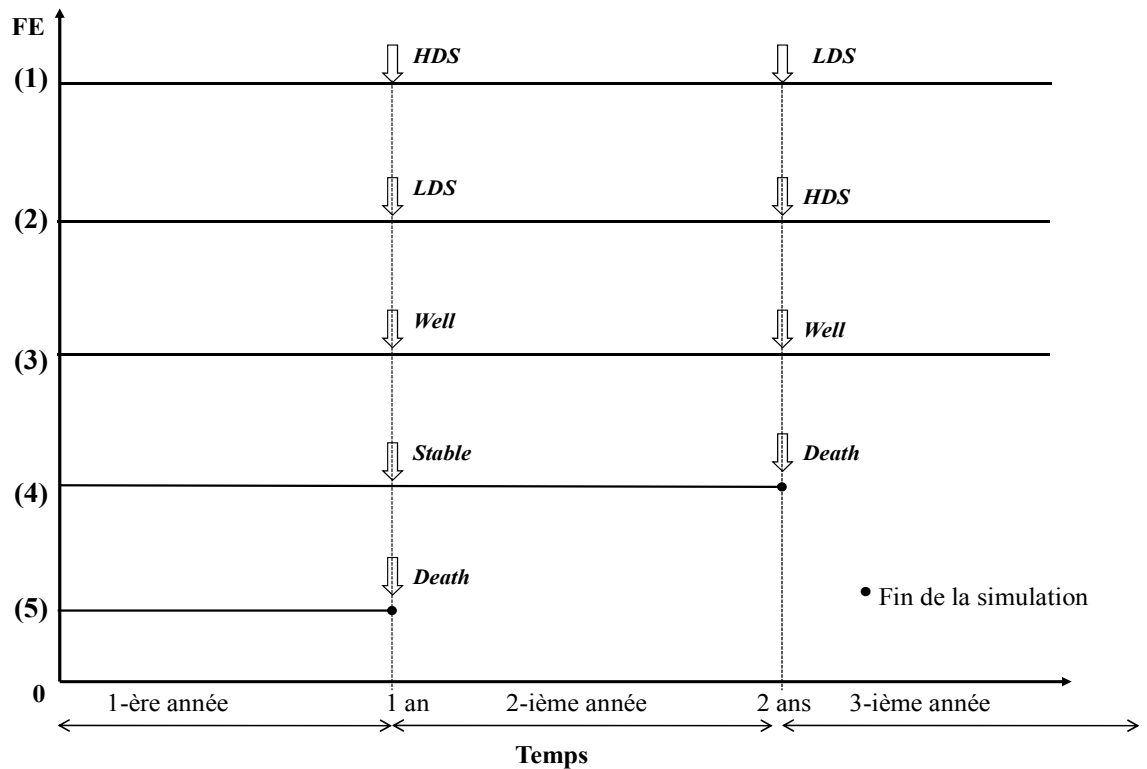


Figure 10: Exemple d'évolution simulée pour 5 personnes dans les 3 premiers cycles du modèle de Markov

4.3.4 Facteurs de risque

Les facteurs de risque utilisés pour estimer les probabilités de transition de chaque sujet ont été ceux décrits dans la méthodologie du premier axe de recherche, à la section 4.2.3 : *Déterminants des états spécifiques de la schizophrénie*.

4.3.5 Analyses statistiques

4.3.5.1 Probabilités de transition

En utilisant comme résultats les probabilités de transitions individuelles *prédites*, des modèles de régression linéaire multiple ont été effectués afin d'évaluer l'impact de chaque facteur de risque sur les probabilités de transition entre les états spécifiques de la schizophrénie.

4.3.5.2 Validation du modèle de prédiction

Afin de valider le modèle prédictif, nous avons évalué les performances du modèle en termes de sa validité interne et externe.

Validation interne

La validité interne consiste à évaluer les propriétés de calibration et de discrimination du modèle. La calibration représente la mesure de la proximité (la concordance) entre nos prévisions et les résultats réels, qui représentent les états spécifiques incidents de la schizophrénie. La discrimination mesure l'efficacité de notre modèle de prédiction en ce qui concerne la capacité de distinguer ceux qui expriment un événement, de ceux qui ne l'expriment pas, par exemple la discrimination entre ceux qui ont un **LDS** après un **FE**, de ceux ayant un tout autre événement après un **FE**. Dans le contexte de risques compétitifs, ces deux performances du modèle de prédiction ont été évaluées au cours de chaque cycle d'un an. La calibration et la discrimination sont des validations sur le plan *individuel*. Afin d'évaluer la validité du modèle au niveau de la *population*, nous avons examiné à un an et après une période de cinq ans respectivement, la concordance entre les événements incidents *simulés* (états spécifiques de la schizophrénie) et les états incidents spécifiques effectivement *observés* dans l'étude de cohorte.

Tout d'abord, la validité interne a été évaluée par la méthode *bootstrap*, méthode reconnue comme la technique de validation la plus efficace, capable de refléter toutes les sources d'incertitude du modèle, et plus particulièrement, l'incertitude due à la sélection des variables (222). Pour la validation du modèle de prédiction, 1 000 échantillons *bootstrap* de tailles égales de 14 320 individus, ont été obtenus à partir de la cohorte originale de l'étude. Pour chaque échantillon *bootstrap*, nous avons développé un modèle de prédiction afin d'estimer les probabilités de transition entre les états spécifiques de la schizophrénie. Ensuite, les deux performances du modèle, la calibration et la discrimination, ont été évaluées dans la cohorte originale. La moyenne des performances des 1 000 modèles de prédiction obtenus à partir des échantillons *bootstrap*, peut être utilisée comme l'estimateur de la performance du modèle chez des nouveaux sujets (222). La Figure 11 illustre le processus de validation par la méthode de bootstrap.

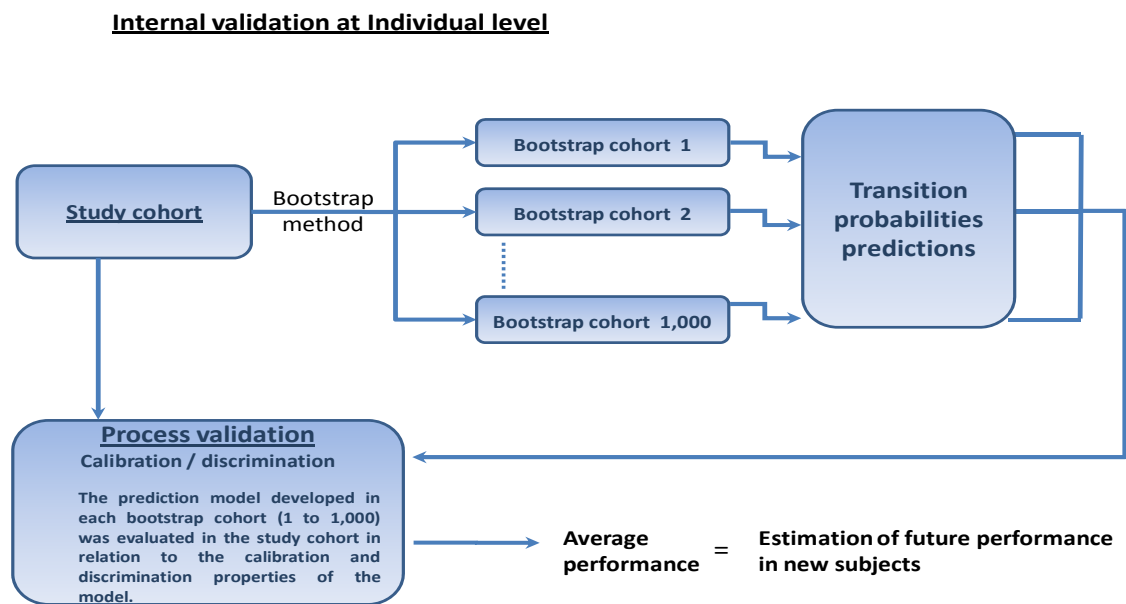


Figure 11 : Méthode de bootstrap

Pour évaluer la calibration dans le contexte d'un modèle avec risques compétitifs, nous avons montré graphiquement les probabilités de transition *observées*, contre la moyenne des probabilités de transition *prédites* dans les percentiles du même état spécifique de la schizophrénie. En ce qui concerne les probabilités de transition *observées*, elles ont été calculées dans les percentiles des probabilités *prédites*. La validation de la calibration a elle-même été basée sur le test d'ajustement de Hosmer et Lemeshow (222).

La performance du modèle, en ce qui concerne la discrimination, a été évaluée en utilisant la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) et l'aire sous la courbe ROC (AUC) respectivement. La courbe ROC est un outil graphique permettant de représenter la capacité d'un test à discriminer entre la population des malades (avec l'événement) et des non-malades (sans l'événement). L'axe des y du graphique représente le taux de vrais positifs (la sensibilité), et l'abscisse, le taux de faux positifs (1-spécificité), pour des seuils consécutifs de la probabilité d'un événement. L'aire sous la courbe ROC est estimée par la statistique de concordance c (c-index) (222) et elle peut être interprétée comme la probabilité qu'un patient avec un événement *observé* (l'état spécifique de la schizophrénie), obtiendrait par le modèle de prédiction, une probabilité *prédictive* plus élevée d'avoir cet événement, comparativement à un patient choisi au hasard sans l'événement d'intérêt. Pour un modèle parfait, l'aire sous la courbe vaut 1. Pour un modèle sans valeur discriminante, l'aire sous la courbe vaut 0,5. Dans le contexte de l'analyse de survie avec risques compétitifs, une valeur de l'AUC supérieure à 0,65 représente un niveau respectable de précision (223).

La validation interne au niveau *populationnel* a été effectuée à un an et après une période de cinq ans, respectivement. Elle s'est réalisée en examinant l'incidence cumulative de chaque état spécifique de la schizophrénie, *estimée* à partir des 1 000 échantillons de simulation, avec l'incidence cumulative de chaque état spécifique de la schizophrénie *observée* dans la cohorte de l'étude.

La validation interne au niveau *individuel* a été obtenue en utilisant le logiciel Statistical Analysis System (version 9; SAS Institute, Cary, Caroline du Nord) et tous les tests ont été bilatéraux, avec un seuil de signification de 5%. La validation au niveau populationnel ont été réalisée à l'aide de Tree Age, 2009 Pro (version 1.0.2, TreeAge Software Inc.).

Validation externe

Une revue de la littérature (jusqu'à 2009) a été effectuée pour identifier les études qui décrivent l'évolution de la schizophrénie et les probabilités de transition. Une validation externe de notre modèle a été effectuée en comparant les probabilités de transition *prédites* par notre modèle avec les probabilités de transition *publiées* dans la littérature.

4.4 Méthodologie du troisième axe de recherche

4.4.1 Modélisation de l'évolution naturelle de la schizophrénie

Afin de prédire la morbidité et la mortalité futures dans une population canadienne souffrant de schizophrénie, nous avons développé dans le deuxième axe du présent programme de recherche, un modèle de Markov avec microsimulations de Monte Carlo (221). Le modèle de Markov que nous avons développé, inclus les fonctions de probabilité entre les états spécifiques de la schizophrénie, telles que détaillées dans le deuxième axe du programme de recherche, et les coûts directs spécifiques à chaque état spécifique de la schizophrénie, respectivement. L'estimation des coûts a été faite dans la perspective gouvernementale.

La microsimulation de Monte-Carlo est une simulation au niveau individuel qui génère l'histoire individuelle des caractéristiques et des résultats de santé et des coûts associés. Ainsi, pour chaque patient sélectionné au hasard pour passer dans le modèle, ce

dernier enregistre tous les événements et tous les coûts que le patient présente lors des simulations, en utilisant des variables de suivi (*tracker*). De plus, les événements antérieurs observés (les états spécifiques de la schizophrénie que les patients expérimentent dans les cycles antérieurs) sont utilisés dans le modèle comme covariables dans le processus de prédiction des probabilités de transitions subséquentes. Étant donné que l'évolution de la schizophrénie peut changer au cours des 5 premières années de la maladie, le modèle simule les événements incidents (les états spécifiques) et les coûts des personnes atteintes de schizophrénie respectivement, pour la période de 5 ans suivant le diagnostic. Le modèle inclus des cycles d'un an et il a été construit en TreeAge 2009 Pro (version 1.0.2, TreeAge Software Inc.)

4.4.2 États spécifiques de la schizophrénie

Le modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo de la schizophrénie est un modèle de transition avec six états spécifiques, définis précédemment dans le premier et le deuxième axe du présent projet de recherche.

4.4.3 Mesure du coût direct des soins de santé

Les coûts des soins de santé ont été estimés pour chaque période de transition de 1 an, définissant les cycles du modèle de Markov. Les coûts directs ont été assignés en dollars canadiens (\$), en utilisant les fichiers des services médicaux et pharmaceutiques de la RAMQ, et les données des hospitalisations de Med-Echo. Les coûts directs ont été classés en coûts de services médicaux, en coûts lié aux médicaments et en coûts d'hospitalisation. Nous ne pouvions pas considérer les coûts des médicaments distribués aux personnes institutionnalisées, car ils ne sont pas enregistrés dans les banques de données de la RAMQ. De même, il nous était impossible d'évaluer les coûts reliés aux traitements psychosociaux.

Tous les coûts individuels de services médicaux, de services pharmaceutiques et d'hospitalisation ont été estimés par rapport au cours de la schizophrénie observé par périodes d'un an. Un coût moyen annuel a été estimé pour les sujets séjournant plus d'un an dans le même état spécifique de la schizophrénie, soit *Well*, *Stable*, *LDS* et *HDS*, en utilisant la formule suivante :

$$\overline{\text{coût}}_{ij} = \frac{\sum \text{Coûts observés entre deux états spécifiques consécutifs} * 365 \text{ (jours)}}{\text{durée de la transition entre le l'état initial et l'état subséquent (jours)},} \quad (6)$$

où i = l'individu de 1 à 14 320,

et j = la transition entre deux états consécutifs, de 1 à 17 (exemple : *FE* à *LDS*).

En se basant sur le fait que la schizophrénie est un trouble avec plusieurs comorbidités, toutes les catégories de coûts ont été estimées en utilisant la méthode *all cause cost*. Cette méthode résume toutes les dépenses engagées au cours de la période d'analyse (224). Afin de construire des intervalles de confiance et d'estimer l'écart-type de la moyenne des coûts, nous avons utilisé la méthode du *bootstrap* avec 1 000 itérations.

L'estimation des coûts a été réalisée en utilisant le logiciel Statistical Analysis System (version 9; SAS Institute, Cary, Caroline du Nord) et tous les tests ont été bilatéraux, avec un seuil de signification de 5%.

4.4.3.1 Coût des services médicaux

La base de données des services médicaux de la RAMQ a été utilisée pour estimer le coût médical direct en additionnant les coûts des visites médicales, des procédures et des méthodes d'investigation dans la communauté. Ce coût correspond au montant versé par la

RAMQ aux médecins généralistes et spécialistes pour les services médicaux rendus à l'hôpital ou en externe, pour le traitement et pour le suivi médical des personnes souffrant de schizophrénie.

4.4.3.2 Coût pharmaceutique

La base de données des services pharmaceutiques de la RAMQ a été utilisée pour calculer le coût lié aux traitements pharmacologiques, en additionnant tous les coûts des médicaments sur ordonnance dispensés en ambulatoire. Ce coût correspond au coût total remboursé par la RAMQ au pharmacien pour l'exécution d'une ordonnance (coût du médicament + coût de l'honoraire professionnel facturé par le pharmacien – contribution du bénéficiaire).

4.4.3.3 Coût d'hospitalisation

La base de données des hospitalisations de Med-Echo a été utilisée pour déterminer si un patient a été hospitalisé pendant la période d'analyse et pour déterminer la durée totale des hospitalisations respectivement. Le coût des hospitalisations a été calculé pour chaque personne, en multipliant la durée totale d'hospitalisation (en jours) par 750 \$, représentant le coût moyen général *per diem* d'hospitalisation en 2006 au Québec (source : Gouvernement du Québec, Ministère de la santé et des services sociaux, Direction de l'allocation des ressources, septembre 2007, données non publiées). Le coût moyen général *per diem* inclut les dépenses de fonctionnement des centres d'activités utilisés pour traiter les patients admis à l'hôpital pour des problèmes de santé physique ou psychiatrique. Ces dépenses sont celles associées aux soins infirmiers, aux services diagnostiques (tests de laboratoire, imagerie médicale, etc.), aux services thérapeutiques (bloc opératoire, pharmacie, etc.), aux services administratifs et aux services d'hôtellerie (alimentation, buanderie, entretien ménager, etc.), en plus des coûts d'entretien des installations et de l'équipement médical.

4.4.4 Coût de soins de longue durée

Le nombre de patients dans les établissements de soins de longue durée a été estimé en utilisant les codes de destinations disponibles dans les bases de données de la RAMQ et de Med-Echo. Au Québec, les installations de soins de longue durée comprennent les résidences pour personnes âgées, les établissements pour personnes atteintes de troubles mentaux, ainsi que d'autres établissements de soins. Les coûts d'exploitation des installations pour personnes atteintes de troubles mentaux ont été obtenus à partir d'une enquête réalisée par Statistique Canada pour la période de 2003 à 2004 (225). Au Québec, les données relatives aux coûts de fonctionnement de telles installations comprennent des montants liés aux activités qui sont en dehors du champ d'application des soins en résidence tels que les soins ambulatoires ou les soins d'hospitalisation (225). Le coût moyen par résident par jour dans les établissements de soins de longue durée pour personnes atteintes de troubles mentaux était de 422,1 \$, tel que publié dans l'enquête réalisée par Statistique Canada pour la période de 2003 à 2004.

4.4.5 Coût de l'aide sociale

Une proportion importante des patients souffrant de schizophrénie bénéficient de l'aide sociale provinciale ou fédérale, à travers les régimes d'invalidité. Le taux de chômage a été estimé à partir des bases de données de la RAMQ et il a été validé avec la proportion de sujets recevant l'aide sociale pour une invalidité liée à des troubles mentaux. Cette dernière proportion a été obtenue en utilisant les données publiées par le Ministère de l'emploi et de la Solidarité sociale du Québec (MESS) (226). À partir de ces mêmes données, nous avons obtenu la prestation de l'aide sociale moyenne offerte aux personnes avec une invalidité liée aux maladies mentales.

Le MESS du Québec estime qu'une proportion de 41,3% (54 115 patients) des personnes recevant une prestation d'aide sociale, la reçoive pour une invalidité liée aux troubles mentaux. De ce nombre, une proportion de 91,95% bénéficie de l'assistance pour une durée consécutive de plus de 2 ans. En février 2010, le bénéfice mensuel moyen payé pour l'assistance sociale a été estimé à 828,48 \$. L'aide sociale est versée aux personnes ayant des contraintes sévères à l'emploi par rapport à leur état physique ou mental, et ce, pour une durée indéterminée ou permanente.

4.4.6 Analyses statistiques

4.4.6.1 Analyse des coûts

À l'aide du modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo que nous avons développé et validé, nous avons estimé le coût direct des soins de santé et autres que les soins de santé sur une période de 5 ans suivant le premier épisode de schizophrénie (état FE). Un nombre de 14 320 cas incidents de schizophrénie ont été simulés afin d'appliquer le modèle. Dans le modèle de Markov, chaque sujet a son propre profil de facteurs de risque et son histoire, tous deux utilisés pour prédire individuellement les probabilités de transition entre les états spécifiques de la schizophrénie. Le coût direct de soins de santé et autres que les soins de santé inclut : le coût des services médicaux, le coût lié aux traitements pharmacologiques, le coût d'hospitalisation, le coût d'institutionnalisation dans des établissements de soins de longue durée et le coût de l'assistance sociale.

La microsimulation de Monte-Carlo nous permet d'estimer le coût direct moyen pour une période de 5 ans suivant le premier diagnostic de schizophrénie, en se basant sur les prédictions individuelles des coûts. Par conséquent, en utilisant le coût direct prédit comme variable dépendante, nous avons utilisé un modèle de régression linéaire multiple, afin d'évaluer l'impact de chaque facteur de risque sur le coût estimé pour la période de 5 ans.

Afin d'estimer le coût total direct d'une cohorte de patients nouvellement diagnostiqués pour la schizophrénie sur une période de 5 ans suivant le diagnostic, le coût direct moyen a été multiplié par un total estimé de 2 500 nouveaux patients diagnostiqués par année au Québec. Ce nombre a été estimé en se basant sur une incidence d'environ 30 nouveaux cas de schizophrénie pour 100 000 sujets-années (16).

Par l'utilisation des variables de suivi (*tracker*), le modèle est capable d'enregistrer les transitions entre les états spécifiques de la maladie et de créer l'histoire individuelle de la schizophrénie. Il calcule le nombre de chacun des états spécifiques de la schizophrénie par lequel chaque personne a transité sur la période de 5 ans après le diagnostic. Pour cette raison, nous avons été capables de stratifier les 14 320 patients simulés en fonction de leur évolution de la schizophrénie et d'estimer le coût direct moyen en fonction du cours de la schizophrénie, respectivement. Nous avons défini cinq cours potentiels de la maladie pendant la période de 5 ans suivant le premier épisode de schizophrénie. Ils sont mutuellement exclusifs et se présentent ainsi :

- 1) ***FE-Well***: sujets étant guéris après le premier épisode de schizophrénie;
- 2) ***FE-LDS***: sujets ayant vécu au moins un épisode de la schizophrénie en ***LDS***;
- 3) ***FE-LDS-HDS***: sujets ayant vécu au moins un épisode de la schizophrénie en ***LDS*** et un épisode en ***HDS***;
- 4) ***FE-HDS***: sujets étant restés en ***HDS*** pendant toute la période de suivi;
- 5) ***FE-Death***: sujets étant entrés en état de décès au cours de la période de 5 ans.

4.4.6.2 Évaluation de l'impact clinique et économique du développement d'un traitement pour la schizophrénie

Deux options ont été comparées afin de simuler les avantages qui pourraient être obtenus par l'introduction d'un nouveau traitement pour la schizophrénie. La première option est basée sur le *modèle actuel* qui intègre les coûts réels et les probabilités de transition dérivées de la cohorte à l'étude. La deuxième option est basée sur le *nouveau modèle* et elle a été simulée en faisant quelques hypothèses.

Dans cette deuxième option, nous avons d'abord supposé que le nouveau traitement permettrait d'améliorer la situation des patients souffrant de schizophrénie. Ainsi, avec le nouveau traitement, il y aurait une augmentation du nombre de patients avec un pronostic favorable et moins de patients vers les états moins favorables respectivement, tels que les états de *HDS* ou *Death*. Nous avons pris en compte une réduction de 20% des probabilités de transition vers les états de pronostic moins favorable, simultanément avec une augmentation des chances de passer vers un meilleur état de pronostic pour la schizophrénie. Malgré le fait que nous nous attendons à ce que le nouveau traitement soit plus coûteux, nous avons simulé une *situation optimiste* en ne supposant aucune augmentation du coût lié aux traitements et du coût des services médicaux, afin de mieux évaluer l'impact de l'augmentation de l'efficacité sur les coûts. Une *situation réaliste* a toutefois été simulée, en supposant une augmentation de 40% du coût lié aux traitements pharmacologiques et une augmentation de 300 \$ en frais médicaux respectivement, consacrée aux tests potentiels de laboratoire ou de diagnostic. Compte tenu de ces hypothèses, la mesure de l'impact clinique et économique du nouveau traitement a été estimé par le coût moyen direct des soins de santé et autres que des soins de santé, sur une période de 5 ans après le premier diagnostic de la schizophrénie et stratifié en fonction de l'évolution de la schizophrénie.

4.4.6.3 Évaluation de la robustesse des estimés

Tout d'abord, nous avons testé la stabilité de nos résultats dans le *modèle actuel*, en faisant varier le taux de chômage par rapport aux états spécifiques de la schizophrénie : 0% et 10% pour l'état *Stable*, 20% et 60% pour *LDS* et 70% et 90% pour *HDS*, respectivement.

Ensuite, nous avons testé des hypothèses dans le *nouveau modèle* en supposant l'existence d'un nouveau traitement pour la schizophrénie. Ainsi, considérant que le nouveau traitement peut produire une amélioration variable par rapport à l'état spécifique dans lequel le patient se retrouve, nous avons testé la stabilité des résultats en supposant que le nouveau traitement pourrait produire une amélioration différentielle en fonction de la gravité des cas. Donc, nous avons considéré qu'il y avait une amélioration du pronostic seulement pour les personnes présentant des états moins sévères (celles qui iraient vers un état *LDS* après le premier épisode de schizophrénie), mais qu'il n'y avait pas d'amélioration pour les personnes présentant des états plus sévères (celles qui iraient vers un état *HDS* après le *FE*).

Nous avons également testé : 1) une augmentation d'efficacité du nouveau traitement de 10% et de 30% par rapport à la situation actuelle, respectivement ; 2) une augmentation du coût des médicaments de 20% et respectivement, de 40%, concomitante à une augmentation du coût des services médicaux de 100 \$ et respectivement, 500 \$, par rapport à la situation actuelle.

Dans le tableau 11, nous présentons les hypothèses qui ont été testées concernant le *modèle actuel* et le *nouveau modèle*, respectivement.

Tableau 11 : Analyses de sensibilité

Présomptions testées
Modèle actuel
Taux de non-emploi:
0% pour <i>Stable</i> , 20% pour <i>LDS</i> et 70% pour <i>HDS</i>
10% pour <i>Stable</i> , 60% pour <i>LDS</i> et 90% pour <i>HDS</i>
Nouveau modèle
Le nouveau traitement produira :
- amélioration variable par rapport aux états spécifiques
- une efficacité supérieure de :
10%
30%
- une augmentation du coût des médicaments de :
20%
60%
- une augmentation du coût des services médicaux de :
\$100
\$500
- une augmentation concomitante du coût des médicaments et des services médicaux de :
60% et \$500, respectivement.

4.5 Considérations éthiques

Pour assurer la confidentialité, tous les identificateurs des patients ou des médecins utilisés dans cette étude, ont été reçus cryptés de la RAMQ and Med-Echo. L'étude a été approuvée par la Commission d'accès à l'information du Québec et le Comité d'éthique de la recherche des sciences de la santé de l'Université de Montréal. Les certificats se trouvent à l'Annexe 1.

Chapitre 5 : Résultats – Manuscrits

Les résultats des trois axes du programme de recherche sont présentés dans les manuscrits intitulés :

5.1 Factors Associated with Disorder States in patients with Schizophrenia: A Population-based Study

Dragomir A, Tarride J-E, Joober R, Angers J-F, Rouleau GA, Perreault S.
Medical Care (soumis, septembre 2010)

5.2 Development and Validation of a predictive model for People with Schizophrenia: A Microsimulation Monte-Carlo Markov Model

Dragomir A, Angers J-F, Tarride J-E, Joober R, Rouleau GA, Perreault S.
Value in Health (en révision, septembre 2010)

5.3 Direct Cost of Schizophrenia in Quebec, Canada: An Incidence-based Microsimulation Monte-Carlo Markov model

Dragomir A, Tarride J-E, Angers J-F, Joober R, Rouleau GA, Perreault S.
Schizophrenia Research (soumis, septembre 2010)

Concernant les trois articles énumérés précédemment, l'auteure principale, Alice Dragomir, confirme sa contribution à la définition de la cohorte, à l'écriture du protocole de recherche, à la conception de l'étude, à la l'extraction et au nettoyage des bases de données, à la réalisation des analyses statistiques, à la programmation dans les logiciels nécessaires à la réalisation des analyses statistiques, à l'interprétation des résultats, ainsi qu'à l'écriture des manuscrits. Toutes les étapes ont été réalisées sous la supervision de Dr. Sylvie Perreault et de Dr. Jean-François Angers.

Tous les co-auteurs ont participé à la conception de l'étude, la révision des manuscrits, et ont donné leur approbation finale pour les manuscrits.

Les références citées dans les articles se retrouvent à la fin de chaque article.

Premier axe de recherche

5.1 Factors Associated with Disorder States in patients with Schizophrenia: A Population-based Study

**Factors Associated with Disorder States in patients with Schizophrenia:
A Population-based Study**

Alice Dragomir, MSc,¹ Jean-Eric Tarride, PhD,² Ridha Joobar, MD, PhD,³ Jean-François Angers, PhD,⁴ Guy A. Rouleau, MD, PhD,⁵ Sylvie Perreault, BPharm, PhD¹

¹*Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada,* ²*Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University, Ontario, Canada,* ³*Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada,* ⁴*Mathematics and statistics department, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada,* ⁵*Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada*

Correspondence

Sylvie Perreault, BPharm, PhD,
Professeur titulaire
Chercheur National du FRSQ
Chaire sanofi aventis sur l'utilisation des médicaments
Faculté de pharmacie, CP 6128, Succursale Centre-Ville,
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7
Tel: (514) 343-6111
Fax: (514) 343-6120

Keywords: schizophrenia, risk factors, specific disorders states

Running title: Schizophrenia-specific states

Word count: 3,446

Number of tables: 5

Number of figures: 0

Number of references: 37

Financial support was received from Genome Canada, Genome Quebec and Canadian Institutes of Health Research. All co-authors have read and approved the manuscript which represents, to the best of our knowledge, honest and accurate work.

5.1.1 Abstract

Aim: Schizophrenia is a chronic illness with various states of illness. While a large number of publications dealt with risk factors associated with death, very little is known about the risk factors associated with remaining in or transiting between various disorder states.

Objectives: To evaluate the factors associated with the risk of being in a specific state of schizophrenia in order to construct the risk functions of the course of schizophrenia modeling.

Methods: A total of 14,320 newly diagnosed patients with schizophrenia were identified based on data from the *RAMQ* and *Med-Echo* databases. Six disorder states of schizophrenia were defined: first episode (*FE*), low dependency state (*LDS*), high dependency state (*HDS*), Stable state (*Stable*), Well state (*Well*) and Death state (*Death*). To evaluate factors associated to the risk of being in each disease state, we constructed 4 risk functions based on the Cox proportional hazard analysis for competing risks. The risk factors were: socio-demographic characteristics; severity of schizophrenia; antipsychotics treatment; and other co-medication or co-morbidity conditions.

Results: Being male, older, suffering from a cardiovascular disease or cancer are factors that are associated with an increased risk of mortality. Moreover, having typical antipsychotics in the last 3 months is associated with an increased risk of death after a *LDS* or *HDS*, but with a decreased risk after being in a *Stable* or *Well* states.

Conclusion: We have identified factors associated with the schizophrenia's specific states, which will be used to estimate individual transition probabilities in the first Canadian model of schizophrenia.

5.1.2 Introduction

Schizophrenia is a psychiatric disorder with a devastating impact on the patients, their family and society. Patients with schizophrenia have an increased risk of self-destructive behaviors and suicide. Medication currently used to treat the symptoms of schizophrenia can have important side effects, including an increased risk of cardiovascular diseases, obesity and diabetes (1-3). Schizophrenia can occur at any age, but the signs of the illness tend to first develop between adolescence and early adulthood (4). The disease affects both men and women, although age at onset tends to be slightly younger in males (4). The excess mortality rate observed in patients with schizophrenia has mostly been attributed to unnatural causes, such as suicide (5, 6) without excluding natural causes; for example, cardiovascular disease and cancer (6-8). In general, earlier age at onset and being male have been associated with poorer prognoses (9, 10).

Schizophrenia is a progressive disorder that can be divided into five major phases: premorbid (period before a person first shows clear symptoms of the disorder), prodromal (the earliest presentation of schizophrenia), onset (first break; the time when the symptoms of psychosis are first clearly noticed), chronic (characterized by periodic relapses and remissions for a mean of five years period), and progressive. In general, the clinical deterioration of the schizophrenia occurs during the first 5 years of the disorder (11).

Despite the large number of publications on risk factors associated with earlier death in the patients with schizophrenia, little is known about the risk factors associated with the specific states of schizophrenia other than socio-economic factors; it is unclear if they are the consequences of the disease or independent factors of the association.

Treatment options for schizophrenia have greatly expanded since 1990 with a slightly higher level of efficacy, but at the expense of costly drug therapies within the context of a very complex disease. As such, the pharmacoeconomic evaluations are playing an increasing role in the currently decision making processes. Evaluating the relative costs and benefits in the Canadian context requires modeling of the course of schizophrenia in real life settings. In response to these needs, our project aims to identify the factors

associated with specific disorder states of schizophrenia in real life settings, in order to optimize and validate the modeling of the natural course of the disease.

5.1.3 Methods

5.1.3.1 Data Sources

The data was collected from the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) and Med-Echo databases, both of which administer public healthcare insurance programs in the province of Québec, Canada. The Med-Echo database contains information on acute care hospitalizations, such as date of admission, length of stay, origin and destination of the patient, and primary and up to 15 secondary diagnoses. The codes of destination can identify whether the person was transferred to a long-term care facility. The RAMQ has four types of databases: 1) the beneficiaries' database lists age, gender, social assistance status and date of death for all registered people; 2) the medical services dataset contains claims for all inpatient and ambulatory services and includes information such as the date, nature and location of the medical services, diagnoses and procedure codes as well as associated costs – the diagnostic codes are classified according to the International Classification of Diseases 9th revision (ICD-9) (12) and all surgical procedure codes are compliant with the Canadian classification of diagnostic, therapeutic and surgical procedures (13); 3) the admissibility database lists the periods of eligibility to the RAMQ's Public Prescription Drug Insurance Plan; and 4) the pharmaceutical database provides data on medications dispensed in community drugstores such as the date of filling, name of the drug, dose, quantity, dosage form, duration of therapy and cost of the drugs (insured and paid by patients). Even though the RAMQ reimburses the costs of physician visits, hospitalizations and procedures for all Quebec residents, it only reimburses the costs of prescription drugs for a portion of the residents, which is estimated at about 43% of the Quebec population (14).

All databases contain a unique identifier, the individual's health insurance number, which serves as a link between them. The pharmaceutical database has been evaluated and

its validity confirmed (15). Moreover, validity studies have been done for several medical services claims contained in the Quebec administrative databases (16, 17).

5.1.3.2 Cohort Definition

We selected all patients up to 60 years old who were diagnosed with schizophrenia, as defined by the ICD-9 code 295, between January 1998 and December 2005. In order to be eligible, patients needed to be insured under the provincial drug plan for at least one year prior to cohort entry and had not received a diagnosis for a psychosis, as defined by ICD-9 codes 290-299, in the two years prior to entry into the cohort. The cohort entry date is defined as the date of the first diagnosis in the selection period. Exclusion criteria were designed for the identification of incident cases of schizophrenia spectrum disorders.

Subjects were followed from the date of the first diagnosis for schizophrenia up until they lost their RAMQ drug insurance coverage, death or until the end of the study period, June, 2006. The length of follow-up was defined as the time between the cohort entry date and the end of the follow-up.

5.1.3.3 Definition of Schizophrenia's Specific States

Six specific states of schizophrenia were identified based on literature review (18), they are: 1) first episode (*FE*); 2) low dependency state (*LDS*); 3) high dependency state (*HDS*); 4) Stable state (*Stable*); 5) Well state (*Well*); and 6) Death state (*Death*). Figure A1 in electronic appendix shows the transit between specific states of schizophrenia. In the model, the disorder states were based on resources use rather than on clinical symptomatology, and because in general changes in symptomatology and resources use occur simultaneously, this represents our best proxy to define the states of the disease. Different states of schizophrenia were defined according to the number of medical or health professional consultations such as: 1) *FE*: first diagnosis of schizophrenia at cohort entry date; 2) *LDS*: short-term hospitalisation or less than 10 medical visits per year with a mental disorder diagnosis; 3) *HDS*: long-term hospitalisation or institutionalization or more than 10 medical visits per year with a mental disorder diagnosis; 4) *Stable*: one medical visit per

year with a mental disorder diagnosis; 5) *Well*: no diagnosis of mental disease; and 6) *Death*. The patients went from initial state to the subsequent low dependency or high dependency states at the date of the hospitalization or institutionalization, or after the minimum of medical visits per year defining the specific disorder state. Moreover, the patients went from initial state to the subsequent *Stable* or *Well* states if there was no more than one medical visit with a mental disorder diagnosis per year and respectively, no diagnosis of mental disease in the entire follow-up period. In order to consider only the new medical visits not related to the first episode, the period of 2 weeks after the first diagnosis of schizophrenia or the date of discharge from hospital was excluded from the calculation of the number of medical visits per year.

5.1.3.4 Covariables

The variables that were considered in the analyses were: age at cohort entry, sex, site of residency (rural/urban), social aid, and severity of the disease – past and current treatment with antipsychotics and other comorbidities. Site of residency and social aid were identified in the year preceding the cohort entry date based on data in the beneficiary's file. Severity of the disease was identified by usage of lithium or valproic acid, antipsychotics injectable solution or by having bitherapy during follow-up. The follow-up represent the time between the date of the *FE* and date of transition into the next specific state of schizophrenia. Bitherapy was defined as having at least one month with a prescription for both atypical antipsychotic (SGA) and typical antipsychotic (FGA) agents. Past antipsychotic treatment was identified in the year preceding the cohort entry date and respectively, the current antipsychotic treatment (SGA and FGA) by having at least one prescription of antipsychotic in the 3-month period preceding the transition of one specific state to the subsequent state.

Comorbidities were defined as having a diagnosis of depression (ICD-9 code: 311) or usage of antidepressive agents, anxiety by usage of anxiolytic drugs one year before cohort entry date and during follow-up or other organic psychosis (ICD-9 codes: 290-294) during follow-up. Other prior comorbidities were identified in the year preceding the cohort entry date: other prior neurologic or psychiatric disorders (ICD-9 codes: 300-316), prior

disability (ICD-9 code 317-319) or prior hospitalization. To evaluate the overall health status, the modified patient's Van Korff Chronic Disease Score (CDS) was assessed in the year preceding the cohort entry date and dichotomized in ≥ 4 versus < 4 . Scores were weighted according to the number of different chronic diseases under treatment (19).

The variables already known in the literature as risk factors for death in patients with schizophrenia (6, 20) were also considered in the analyses and defined based on one year prior to cohort entry and during follow-up. These include: 1) diagnostics or treatment for chronic diseases (diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents, dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs and hypertension: ICD-9 code 401 or by the use of thiazides, ACE inhibitors without furosemide, calcium channel blockers, or β -blockers without other markers of coronary artery disease) (21); 2) cardiovascular events (coronary heart disease: ICD-9: 410-414, a medical procedure (coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty) or use of oral nitrate; cerebrovascular disease: ICD-9 codes 430-438; chronic heart failure: ICD-9 codes: 398.91, 402, 428 or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; and arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol) (6, 21); and 3) malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behaviour (ICD-9 codes 140-208, 235-239, and 255.6) (7, 8).

5.1.3.5 Statistical Analysis

To evaluate factors associated with the risk of being in each specific state, we constructed four risk functions using Cox proportional hazard models for competing risks (22-25), adjusted for the covariables specified in the preceding section, using the stepwise selection method (26). The proportional hazard model assumption was checked using the goodness of fit testing approach based on Harrel and Lee test, a variation of the Schoenfeld test (26). The 1st risk function was used to identify the factors associated with the risk of being in *LDS*, *HDS*, *Well* and *Death* states after the first episode. The 2nd risk function was used to estimate factors associated with the transition from the *LDS* state to the *LDS*, *HDS*, *Stable*,

Well and *Death*. Similarly, the 3rd model estimate factors associated with the transition from the *HDS* state to the *HDS*, *LDS*, *Stable* and *Death* states. The 4th function identified factors associated with the risk of death after the *Stable* and *Well* states. The patients entered in the 2nd model after a *FE* or after a *LDS* state and, respectively, the patients entered in the 3rd model after a *FE* or after a *HDS* state. In both models, the fact of having experienced a *LDS* or *HDS* state was included in the models as covariate. Similarly, the fact of having experienced a *LDS* or *HDS* state before the *Well* or *Stable* state was included in the 4-th model as covariate.

All analyses were performed using the Statistical Analysis System Software (version 9; SAS Institute, Cary, North Carolina) and all tests were two-sided with a significance threshold of 5%.

5.1.3.6 Ethical Considerations

All patient or physician identifiers used throughout this study were provided encrypted to maintain confidentiality. The study was approved by the Research and Ethics Committee of University of Montreal.

5.1.4 Results

5.1.4.1 Study Population

A total of 14,320 individuals were identified as newly diagnosed patients with schizophrenia, of which 57.4% were consulted by a psychiatrist (electronic appendix: Figure A2). The mean follow-up was of 4.4 (\pm 2.6) years. After the *FE* of schizophrenia, 70.1% of patients passed in *LDS* state, 11.4% in *HDS* state, 1% in *Death* state and 17.5% in *Well* state (electronic appendix: Table A1). After *LDS* or *HDS* state, more than 82% of subjects will remain within these two states.

5.1.4.2 Factors Associated with a Specific States of Schizophrenia

As shown in Table 1, the 143 subjects that went into *Death* state after a *FE* are mostly males and present different characteristics when compared with the rest of the cohort regarding: age, past antipsychotic drugs use, usage of *FGA* in monotherapy, more cardiovascular diseases, malignant cancers, prior hospitalization, and a higher chronic disease score. In contrast, there are more diabetics and persons with dyslipidemia in the group of subjects that went into the *Well* or *LDS* after a *FE*.

The results of Harrel and Lee goodness of fit test shows that the proportional hazard model assumption was respected in all Cox models. The multivariate analysis shows that after the *FE* (Table 2), being a younger subject was associated with a poorer prognosis compared to older subjects. For instance, the younger subjects had between 16% and 30% decreased risk of transition into a *Well* and, respectively, between 6% to 16% decreased risk of going into an *LDS* when compared to subjects who were older than 45 of age. In contrast, living in a rural location or being user of antipsychotic medications in the last 3 months were associated with a decreased risk of transitioning into an *HDS* of 23% to 49%. The covariables measuring the severity of the disease show a decreasing risk of being in a *Well* or *LDS* state by 13% to 54%. In addition, the following variables: having other psychiatric disorders, prior hospitalization and a high chronic disease score were associated with 39% to 62% increased risk of being in an *HDS* state. Concerning the risk of death after the *FE*, we found that being male, having prior hospitalization, a cerebrovascular disease or cancers were associated with an increased risk of 2.1 to 5.3 times (Table 2).

After *LDS* (Tables 3) or *HDS* (Table 4) states, the fact of having a previous event of *HDS* or *LDS* is associated with a poorer prognosis compared to those entered in an *HDS* or *LDS* directly after the *FE*. For instance, we observed 77% increased risk of having an *HDS* when having had a previous *HDS* before the *LDS* state and, respectively, 26% increased risk of having had an *HDS* when having had a previous *LDS* before the *HDS* state. In an *LDS* state, the fact of being a younger subject was associated with a poorer prognosis when compared to older subjects. This represents 1.98 times more risk to go into an *HDS* state for subjects younger than 15 years old and, respectively, 1.42 times more risk of passing

into an *HDS* state for subjects between 15 to 25 years old when compared to subjects older than 45 years old. Moreover, the fact of having a typical antipsychotic in the last 3 month before passing to the subsequent state, a chronic heart failure, a malignant cancer or a prior hospitalization were associated with an increased risk of death after *LDS* or *HDS* states of 2.3 to 5.1 times. On the other hand, the only factor associated with an increasing risk of transiting to a *Stable* state after a *HDS* state was the use of atypical antipsychotics in the last 3 month before passing to the subsequent state by 1.82.

After *Stable* or *Well* states (Table 5), the factors associated with an increased risk of death by 1.79 to 3.9 times were: being male, having past antipsychotics use, chronic heart failure, and malignant cancers. In contrast, having typical antipsychotics in the last 3 month before passing to the subsequent state decreased the risk of death by 46%.

5.1.5 Discussion

Our population-based study using the health care databases managed by the RAMQ and Med-Echo allows us to identify the factors associated with the specific disease states of schizophrenia. Our results are consistent with those obtained from the published literature. Principally, our analysis identifies factors associated with the risk of death, such as: cancers and cardiovascular disease already known as the most important risk factors of death after suicide in this population group (6-8, 27). Moreover, being male or a young person, as well as presenting high severity of the disorder or previous episodes of schizophrenia, were associated with poorer prognoses, which is again consistent with those already known in the literature (28-34).

In this article other factors were also identified as being in association with the specific states of schizophrenia in real life settings. Therefore, after the FE of schizophrenia, being younger, having a prior hospitalization, prior use of antipsychotics, a higher chronic disease score, or other mental disorders increased the risk of poor prognoses, but the fact of having a typical or atypical antipsychotic in the last 3 month before passing to the subsequent state decrease this risk by 40% to 50%. Furthermore, after *LDS* or *HDS* states, having a previous *HDS* or *LDS*, or typical antipsychotics in the last 3 month before

passing to the subsequent state, increased the risk of poorer prognoses. As we expected, the severity markers of schizophrenia – usage of lithium or valproic acid, antipsychotics injectable solution or having biotherapy – were associated with the decreased transition towards a *Stable* or *Well* state. After *Stable* or *Well* states, the fact of having a typical antipsychotic in the last 3 month before passing to the subsequent state significantly decreased the risk of death, which contradicts the results observed after *LDS* or *HDS* states. This difference may be the result of either the limited efficacy of the typical antipsychotics in the control of the chronic symptoms of the disorder or different efficacy in relation to the severity of the disease. However, this needs further in-depth analysis in order to determine the actual cause of the difference.

Our population-based study has some limitations, mainly inherent in the analysis of administrative databases. First, we defined the schizophrenia specific states by the use of resources rather than clinical symptomatology. In particular for a person who is homeless or is incarcerated, the use of resources will be less correlated with the severity of the disease. Since our further pharmacoeconomic evaluations will be made from the perspective of the healthcare system in the province of Quebec, this will not be a very serious issue since this person does not really consume resources (with the exception of those incarcerated). Second, only patients insured under public system were selected. Considering the particularity of the disease, where most people suffering from schizophrenia are unemployed (35) and single (36), with limited access to a private insurance plan, we can estimate that the RAMQ program covers a good proportion of this population. Third, to select only patients with a first episode of schizophrenia, we used RAMQ databases to exclude patients with diagnosis of psychoses in the 2 years preceding the cohort entry date, but conditions may be miscoded when entered into the databases. Moreover, we observed that 45% of the cohort population has at least one prescription of antipsychotics medication in the year prior to the cohort entry. This may be explained by two factors: first by the fact that these patients have received an antipsychotic treatment in the prodromal phase of the disease and secondly by a complex system of symptoms that needed treatment before being able to properly diagnose the disorder. Fourth, the administrative databases do not provide any detailed information about clinical data, so that no adjustment for severity of schizophrenia was possible. Consequently, to adjust for this,

we identified patients with usage of lithium or valproic acid, antipsychotic injectable solution or on bitherapy antipsychotics medication. Fifth, no information on life style habits were available to adjust for known risk factors of death, - obesity, tobacco use, unhealthy diet – but we have adjusted for organic psychoses due to alcohol and illicit drug use, which present a high correlation to the first factors. Sixth, no distinction for suicide death was possible.

Despite these limitations, modeling the disease using the administrative databases provides several advantages, including the ability to identify a large population of patients with schizophrenia in a timely and efficient manner. Although the diagnostic information based on administrative datasets is not as a review of the primary patient records, a recently published systematic review reported that administrative databases are particularly suited for the evaluation of the chronic diseases (37).

On the other hand, using administrative databases to model a complex disease with such a specific population of mental illness presents many advantages over other means of data collection; for example, interviews or self-administered questionnaires. First, we avoid recall bias which is known as a major source of bias in research. Second, the use of computerized databases allows us to capture patient's drug history, medical services and the natural evolution of the disease over a long period of time.

Based on these risk functions, in the next step of our project, we will estimate individual transition probabilities that will be used in the first Canadian model of schizophrenia developed to predict the future schizophrenia morbidity and mortality in a Canadian study population based on the individual risk factors profiles derived from the large administrative databases of the Quebec Public Insurance Plan.

5.1.6 Acknowledgements

This research was entirely funded by Genome Quebec and Genome Canada. Sylvie Perreault is national researcher who receives financial support from the Fonds de recherche en santé du Québec. Alice Dragomir has received a doctoral research scholarship, the

Frederick Banting and Charles Best Canada Graduate Scholarships, from the Canadian Institutes Health Research (CIHR). Guy A. Rouleau is supported by the CIHR. We are grateful to the *Commission d'accès à l'information du Québec* and to the *Comité de recherche et d'éthique de l'Université de Montréal* for authorizing the study.

5.1.7 References

1. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
2. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002;63:425-33.
3. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:290-6.
4. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 1992;20:1-97.
5. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993;163:183-9.
6. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
7. Osby U, Correia N, Brandt L, et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
8. Osborn DP, Levy G, Nazareth I, et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:242-9.

9. Bromet EJ, Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:871-81.
10. Nicole L, Lesage A, Lalonde P. Lower incidence and increased male:female ratio in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;161:556-7.
11. Mason P, Harrison G, Glazebrook C, et al. Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *Br J Psychiatry* 1995;167:596-603.
12. World Health Organization. International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and cause of death. 9-th revision. Geneva, Switzerland.: World Health Organization; 1977.
13. Statistics Canada HD. Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures. 2nd edition. Ottawa, Ontario, Canada: Statistics Canada Health Division; 1986.
14. RAMQ. Rapport annuel de gestion 2005-2006. Gouvernement of Quebec: Régie de l'Assurance Maladie du Québec; 2006.
15. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, et al. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48:999-1009.
16. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57:131-41.
17. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, et al. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000;53:183-94.

18. Guest JF, Cookson RF. Cost of schizophrenia to UK Society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics* 1999;15:597-610.
19. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol* 1992;45:197-203.
20. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2006/03/15 ed: Canadian Psychiatric Association; 2005. p. 7S-57S.
21. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004;164:1293-7.
22. Allison DB. *Event History Analysis. Regression for Longitudinal Event Data*: Sage Publications; 1984.
23. Andersen P, Borgan, O, Gill, RD, Keiding, N. *Statistical Models Based on Counting Processes*. ew-York: Springer-Verlag; 1993.
24. Pintilie M. *Competing Risks. A practical Perspective*. *Statistics in Practice* ed: Wiley; 2006.
25. Klein JP MM. *Survival Analysis. Techniques for Censored and Truncated Data*. New-York: Springer; 2003.
26. Kleinbaum D, Klein, M. *Survival analysis. A self-learning text*. Second ed. New York: Springer; 2005.
27. Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2007;298:1794-6.

28. Knapp M. Costs of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;171:509-18.
29. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1982;141:171-7.
30. Baldwin JA. Schizophrenia and physical disease. *Psychol Med* 1979;9:611-8.
31. Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull* 1989;15:81-9.
32. Eaton WW, Mortensen PB, Herrman H, et al. Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part I. Risk for rehospitalization. *Schizophr Bull* 1992;18:217-28.
33. Rosen K, Garety P. Predicting recovery from schizophrenia: a retrospective comparison of characteristics at onset of people with single and multiple episodes. *Schizophr Bull* 2005;31:735-50.
34. Rabiner CJ, Wegner JT, Kane JM. Outcome study of first-episode psychosis. I: Relapse rates after 1 year. *Am J Psychiatry* 1986;143:1155-8.
35. Rosenheck R, Leslie D, Keefe R, et al. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:411-7.
36. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, et al. Correlates of subjective quality of life in people with schizophrenia: findings from the EuroSC study. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:87-94.
37. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:565-74; discussion 75-7.

5.1.8 Figures Legends

Figure A1: Transit between specific states of schizophrenia;

FE = first episode; *HDS* = high dependency state; *LDS* = low dependency state; *STABLE* = stable state; *WELL* = well state; *DEATH* = death state.

Figure A2: Flow chart of inclusion and exclusion criteria;

Exclusion criteria were assessed in the 2 years preceding the cohort entry for diagnoses of all psychoses (Organic Psychotic condition (ICD9: 290 to 294) or Other Psychoses (ICD9: 295 to 299)).

Table A1: Distribution of patients within disease states

Initial state	Number of patients (%)	Subsequent state	Number of patients (%)
First episode	N=14,320	<i>Well</i>	2,510 (17.5%)
First episode		<i>HDS</i>	1,633 (11.4%)
First episode		<i>LDS</i>	10,034 (70.1%)
First episode		<i>Death</i>	143 (1%)
High dependency state	N=1,647	<i>HDS</i>	837 (50.8%)
High dependency state		<i>LDS</i>	728 (44.2%)
High dependency state		<i>Stable</i>	70 (4.2%)
High dependency state		<i>Death</i>	12 (0.73%)
Low dependency state	N=10,072	<i>LDS</i>	7,482 (74.3%)
Low dependency state		<i>HDS</i>	783 (7.8%)
Low dependency state		<i>Stable</i>	499 (5.0%)
Low dependency state		<i>Well</i>	1,230 (12.2%)
Low dependency state		<i>Death</i>	78 (0.8%)
Stable	N=565	<i>Stable</i>	548 (97.0%)
Stable		<i>Death</i>	17 (3.0%)
Well	N=2,864	<i>Well</i>	2,784 (97.2%)
Well		<i>Death</i>	80 (2.8%)

Table 1: Characteristics of patients by the type of event after the FE

	<i>Well</i>	<i>LDS</i>	<i>HDS</i>	<i>Death</i>
Number of subjects	2,510	10,034	1,633	143
<i>Socio-demographic characteristics</i>				
Age* (mean ± SD)	40 ± 13	39 ± 12	37 ± 12	46 ± 11
Male	59%	58%	56%	75%
Site of residency† (rural versus urban)	18%	16%	12%	16%
Social Aid† (yes/no)	52%	63%	53%	68%
<i>Antipsychotic drugs medication§ (yes/no)</i>				
Antipsychotics injectable solution	5%	8%	6%	6%
Past antipsychotic drugs (yes/no)	32%	49%	43%	55%
SGA monotherapy (yes/no)	15.5%	29.5%	19.8%	27.8%
FGA monotherapy (yes/no)	14.0%	15.4%	8.1%	23.8%
Bitherapy (yes/no)	4.4%	12.2%	6.9%	8.4%
<i>Other comedication or comorbidity conditions</i>				
Lithium or valproic acid§ (yes/no)	3%	6%	7%	3%
Antidepressive drugs§ (yes/no)	26%	44%	53%	35%
Anxiolytic drugs § (yes/no)	39%	55%	58%	62%
Organic psychoses [€] , [£] (yes/no)	2%	6%	4%	5%
Other disorders [†] , [£] (yes/no)	30%	56%	66%	49%
Prior mental disability [†] , [£] (yes/no)	2%	4%	3%	5%
Diabetes [§] , [£] (yes/no)	7.3%	9.8%	5%	8%
Dyslipidemia [§] , [£] (yes/no)	11.6%	17.6%	8%	8%
Hypertension [§] , [£] (yes/no)	15.4%	21.6%	13%	24.5%
Coronary heart disease [§] , [£] (yes/no)	4.2%	7.3%	3.6%	11.2%
Cerebrovascular disease [§] , [£] (yes/no)	1.9%	2.9%	1.8%	6.3%
Chronic heart failure [§] , [£] (yes/no)	1.0%	1.9%	0.6%	7.7%
Arrhythmia [§] , [£] (yes/no)	2.1%	4.6%	2.5%	11.2%
Malignant Cancers [§] , [£] (yes/no)	3.5%	6.2%	2.9%	27.3%
Prior hospitalization† (yes/no)	24%	30%	35%	51%
Chronic disease score† (≥ 4 versus 4)	10.1%	13.4%	13.2%	32%
<i>Health resources use</i>				
Mean number of dose per day [§] (continue)	1.8 ± 2.3	1.8 ± 1.8	1.7 ± 1.7	2.1 ± 1.7
Number of dispensing pharmacies [§] (continue)	1.3 ± 1.2	1.5 ± 1.3	1.5 ± 1.3	1.4 ± 1.1
Number of physician prescribers [§] (continue)	2.0 ± 2.1	2.4 ± 2.4	2.5 ± 2.6	2.9 ± 2.6
Mean number of pharmaceutical class per month [§] (≥ 3 versus 3)	14%	15.9%	13.4%	23%
Number of physician consultations [§] (continue)	4.2 ± 6.6	6.0 ± 7.5	9.2 ± 12.1	8.8 ± 19.1

* At cohort entry date; † In the year prior to cohort entry date;

§ ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits or consulted pharmacies in the year prior to the cohort entry;

*Other mental disorders: ICD-9 code 300 to 316; Mental disability: ICD-9 code 317 to 319); Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia by ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

Table 2: Factors associated with the specific states of schizophrenia after FE

Variables	Hazard Ratio (95% CI)			
	<i>Well</i>	<i>LDS</i>	<i>HDS</i>	<i>Death</i>
<i>Socio-demographic characteristics</i>				
Age ≤ 15	0.75 (0.60-0.93)	0.84 (0.73-0.97)	-	-
15 < Age ≤ 25	0.75 (0.65-0.86)	1.08 (1.01-1.16)	-	-
25 < Age ≤ 35	0.70 (0.62-0.80)	0.94 (0.89-0.99)	-	0.48 (0.27-0.89)
35 < Age ≤ 45	0.84 (0.76-0.93)	0.89 (0.85-0.95)	0.86 (0.77-0.96)	-
Age* > 45	Reference	Reference	Reference	Reference
Sex (Male/Female)	-	-	-	2.99 (1.92-4.67)
Site of residency† (rural versus urban)	1.15 (1.03-1.27)	-	0.77 (0.66-0.89)	-
Social aid† (yes/no)	1.09 (0.99-1.20)	0.96 (0.91-1.00)	0.79 (0.71-0.88)	-
<i>Severity of the disease</i>				
Past antipsychotics† (yes/no)	0.61 (0.54-0.69)	0.87 (0.82-0.91)	1.26 (1.11-1.42)	-
Antipsychotics injectable solution§ (yes/no)	0.46 (0.38-0.56)	0.86 (0.80-0.92)	-	-
Lithium or valproic acid § (yes/no)	0.55 (0.43-0.71)	-	-	-
Mono-therapy or no therapy§ (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference
Bitherapy§ (yes/no)	0.60 (0.49-0.75)	0.74 (0.70-0.80)	-	-
<i>Antipsychotic treatment</i>				
Non antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference
Typical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	1.14 (0.99-1.30)	1.10 (1.04-1.14)	0.63 (0.55-0.71)	-
Atypical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	0.70 (0.62-0.78)	1.09 (1.04-1.16)	0.48 (0.40-0.56)	-
<i>Other comedication or comorbidity conditions</i>				
Antidepressive drugs§ (yes/no)	0.50 (0.45-0.55)	0.91 (0.87-0.95)	0.89 (0.80-0.99)	0.61 (0.42-0.90)
Anxiolytic drugs § (yes/no)	0.68 (0.62-0.75)	0.84 (0.81-0.88)	-	-
Organic psychoses ^{e,£} (yes/no)	0.18 (0.13-0.24)	-	0.33 (0.25-0.43)	0.45 (0.20-1.03)
Other disorders ^{†,£} (yes/no)	0.51 (0.46-0.56)	1.09 (1.04-1.13)	1.62 (1.45-1.81)	-
Prior mental disability ^{†,£} (yes/no)	0.39 (0.29-0.52)	0.79 (0.72-0.86)	0.56 (0.41-0.77)	-
Diabetes ^{§,£} (yes/no)	-	0.89 (0.83-0.96)	0.77 (0.61-0.98)	-
Dyslipidemia ^{§,£} (yes/no)	0.83 (0.73-0.95)	0.76 (0.72-0.80)	0.49 (0.40-0.59)	0.29 (0.14-0.57)

Hypertension ^{§,£} (yes/no)	0.88 (0.78-0.99)	0.83 (0.79-0.87)	0.71 (0.61-0.83)	-
Coronary heart disease ^{§,£} (yes/no)	0.78 (0.63-0.97)	0.92 (0.84-0.99)	0.77 (0.58-1.02)	-
Cerebrovascular disease ^{§,£} (yes/no)	-	-	-	2.34 (1.13-4.87)
Chronic heart failure ^{§,£} (yes/no)	-	1.16 (0.99-1.36)	0.55 (0.28-1.07)	-
Arrhythmia ^{§,£} (yes/no)	0.64 (0.48-0.86)	0.91 (0.83-1.01)	0.72 (0.52-0.99)	-
Malignant Cancers ^{§,£} (yes/no)	0.64 (0.51-0.79)	0.74 (0.68-0.81)	0.51 (0.38-0.68)	5.34 (3.44-8.30)
Prior hospitalization [†] (yes/no)	1.11 (1.01-1.22)	1.35 (1.29-1.42)	1.39 (1.25-1.55)	2.12 (1.45-3.10)
Chronic disease score [†] (≥ 4 vs < 4)	1.32 (1.15-1.53)	1.21 (1.13-1.28)	1.44 (1.23-1.68)	1.58 (1.00-2.51)

*At cohort entry;

[†]In the year prior to cohort entry date;

[§]ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the year preceding the cohort entry date and during follow-up;

[£]ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the follow-up;

[†]Organic psychoses: ICD-9 codes 290-294; Other mental disorders: ICD-9 codes 300 to 316; Mental disability: ICD-9 codes 317 to 319; Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9 codes: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

Table 3: Factors associated with the specific states of schizophrenia after LDS

Variables	Hazard Ratio (95% CI)				
	<i>Well</i>	<i>Stable</i>	<i>LDS</i>	<i>HDS</i>	<i>Death</i>
<i>Socio-demographic characteristics</i>					
Age ≤ 15	-	-	-	1.98 (1.35-2.89)	-
15 < Age ≤ 25	-	0.70 (0.51-0.95)	1.12 (1.03-1.21)	1.42 (1.18-1.71)	0.24 (0.06-0.99)
25 < Age ≤ 35	-	0.80 (0.63-1.01)	0.93 (0.87-0.99)	-	-
35 < Age ≤ 45	-	-	0.91 (0.86-0.96)	-	0.39 (0.20-0.77)
Age* > 45	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Sex (Male/Female)	-	-	-	0.82 (0.71-0.95)	-
Site of residency [†] (rural versus urban)	-	-	-	0.85 (0.69-1.04)	-
Social aid [†] (yes/no)	0.83 (0.73-0.95)	-	-	-	1.78 (0.97-3.25)
<i>Severity of the disease</i>					
Past antipsychotics [†] (yes/no)	0.70 (0.60-0.82)	0.68 (0.56-0.84)	0.86 (0.81-0.92)	-	-
Antipsychotics injectable solution [§] (yes/no)	0.51 (0.38-0.70)	0.47 (0.32-0.70)	0.90 (0.84-0.97)	-	0.44 (0.18-1.03)
Lithium or valproic acid [§] (yes/no)	0.49 (0.36-0.69)	0.63 (0.42-0.95)	-	-	-
Mono-therapy or no therapy [§] (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Bitherapy [§] (yes/no)	0.66 (0.49-0.88)	0.50 (0.35-0.71)	0.74 (0.69-0.80)	-	-
<i>Antipsychotic treatment</i>					
Non antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Typical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	0.80 (0.65-0.98)	1.58 (1.25-2.00)	1.22 (1.15-1.29)	-	2.62 (1.59-4.30)
Atypical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	0.75 (0.63-0.88)	-	1.21 (1.13-1.29)	1.13 (0.98-1.31)	-
<i>Other comedication or comorbidity conditions</i>					
Antidepressive drugs [§] (yes/no)	0.65 (0.57-0.74)	0.67 (0.55-0.82)	-	0.89 (0.77-1.04)	-
Anxiolytic drugs [§] (yes/no)	0.57 (0.50-0.65)	0.83 (0.68-0.99)	0.87 (0.83-0.92)	-	-
Organic psychoses ^{e,£} (yes/no)	0.10 (0.05-0.19)	0.06 (0.02-0.20)	-	0.39 (0.27-0.55)	0.11 (0.02-0.80)
Other disorders ^{†,£} (yes/no)	1.54 (1.31-1.81)	1.20 (0.96-1.50)	1.15 (1.09-1.22)	1.74 (1.40-2.16)	-
Prior mental disability ^{†,£} (yes/no)	0.65 (0.46-0.91)	-	0.81 (0.74-0.89)	0.48 (0.32-0.72)	-
Diabetes ^{§,£} (yes/no)	-	-	0.87 (0.81-0.94)	0.60 (0.43-0.82)	-
Dyslipidemia ^{§,£} (yes/no)	0.77 (0.63-0.93)	0.71 (0.55-0.92)	0.78 (0.73-0.83)	0.60 (0.47-0.76)	0.47 (0.25-0.89)

Hypertension ^{§,‡} (yes/no)	0.75 (0.62-0.89)	-	0.88 (0.83-0.93)	0.82 (0.67-0.99)	-
Coronary heart disease ^{§,‡} (yes/no)	0.80 (0.60-1.05)	0.66 (0.44-0.99)	0.92 (0.85-1.01)	0.78 (0.57-1.07)	-
Cerebrovascular disease ^{§,‡} (yes/no)	-	-	-	-	-
Chronic heart failure ^{§,‡} (yes/no)	-	-	1.13 (0.96-1.32)	-	4.79 (2.49-9.20)
Arrhythmia ^{§,‡} (yes/no)	-	-	-	-	-
Malignant Cancers ^{§,‡} (yes/no)	0.67 (0.49-0.91)	0.49 (0.30-0.80)	0.81 (0.74-0.88)	0.55 (0.38-0.80)	3.53 (2.07-6.05)
Prior hospitalization [†] (yes/no)	-	-	1.47 (1.40-1.54)	2.20 (1.88-2.59)	3.12 (1.76-5.53)
Chronic disease score [†] (≥ 4 vs < 4)	-	-	1.22 (1.14-1.30)	1.22 (0.99-1.51)	-
Previous HDS (yes/no)	0.50 (0.31-0.80)	-	1.45 (1.28-1.64)	1.77 (1.33-2.36)	-

*At cohort entry;

†In the year prior to cohort entry date;

§ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the year preceding the cohort entry date and during follow-up;

‡ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the follow-up;

‡Organic psychoses: ICD-9 codes 290-294; Other mental disorders: ICD-9 codes 300 to 316; Mental disability: ICD-9 codes 317 to 319); Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9 codes: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

Table 4: Factors associated with the specific states of schizophrenia after HDS

Variables	Hazard Ratio (95% CI)			
	<i>Stable</i>	<i>LDS</i>	<i>HDS</i>	<i>Death</i>
<i>Socio-demographic characteristics</i>				
Age ≤ 15	-	-	-	-
15 < Age ≤ 25	-	-	-	0.33 (0.10-1.06)
25 < Age ≤ 35	-	-	-	-
35 < Age ≤ 45	-	-	-	0.43 (0.23-0.80)
Age* > 45	Reference	Reference	Reference	Reference
Sex (Male/Female)	-	-	-	-
Site of residency [†] (rural versus urban)	-	-	-	-
Social aid [†] (yes/no)	-	-	-	1.63 (0.93-2.84)
<i>Severity of the disease</i>				
Past antipsychotics [†] (yes/no)	-	1.23 (0.99-1.53)	0.41 (0.35-0.48)	-
Antipsychotics injectable solution [§] (yes/no)	-	0.80 (0.63-1.00)	0.75 (0.59-0.94)	0.57 (0.27-1.22)
Lithium or valproic acid [§] (yes/no)	-	-	-	-
Mono-therapy or no therapy [§] (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference
Bitherapy [§] (yes/no)	-	0.76 (0.59-0.96)	0.75 (0.59-0.97)	-
<i>Antipsychotic treatment</i>				
Non antipsychotics in the last 3 months ^ε (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference
Typical antipsychotics in the last 3 months ^ε (yes/no)	-	1.55 (1.21-1.97)	1.74 (1.38-2.19)	2.32 (1.44-3.72)
Atypical antipsychotics in the last 3 months ^ε (yes/no)	1.82 (1.13-2.93)	1.80 (1.49-2.16)	1.77 (1.47-2.13)	-
<i>Other comedication or comorbidity conditions</i>				
Antidepressive drugs [§] (yes/no)	-	-	0.73 (0.62-0.87)	-
Anxiolytic drugs [§] (yes/no)	-	1.17 (0.97-1.42)	0.67 (0.56-0.79)	-
Organic psychoses ^{ε,ξ} (yes/no)	-	0.58 (0.42-0.82)	-	0.10 (0.01-0.71)
Other disorders ^{†,ξ} (yes/no)	-	1.22 (0.95-1.57)	0.62 (0.51-0.74)	-
Prior mental disability ^{†,ξ} (yes/no)	-	-	0.67 (0.46-0.98)	-
Diabetes ^{§,ξ} (yes/no)	-	0.81 (0.62-1.06)	-	-
Dyslipidemia ^{§,ξ} (yes/no)	-	-	0.69 (0.56-0.85)	0.46 (0.25-0.85)

Hypertension ^{§,‡} (yes/no)	-	0.84 (0.71-1.01)	0.83 (0.70-0.99)	-
Coronary heart disease ^{§,‡} (yes/no)	-	-	-	-
Cerebrovascular disease ^{§,‡} (yes/no)	-	-	-	-
Chronic heart failure ^{§,‡} (yes/no)	-	-	-	5.11 (2.77-9.43)
Arrhythmia ^{§,‡} (yes/no)	-	-	-	-
Malignant Cancers ^{§,‡} (yes/no)	-	0.72 (0.53-0.97)	-	3.73 (2.25-6.21)
Prior hospitalization [†] (yes/no)	-	1.33 (1.14-1.57)	-	3.16 (1.82-5.47)
Chronic disease score [†] (≥ 4 vs < 4)	-	0.84 (0.68-1.04)	-	-
Previous LDS (yes/no)	-	-	1.26 (1.06-1.49)	-

*At cohort entry;

†In the year prior to cohort entry date;

§ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the year preceding the cohort entry date and during follow-up;

¶ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the follow-up;

‡Organic psychoses: ICD-9 codes 290-294; Other mental disorders: ICD-9 codes 300 to 316; Mental disability: ICD-9 codes 317 to 319); Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9 codes: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

Table 5: Factors associated with the specific states of schizophrenia after *WELL* and *Stable*

Variables	Hazard Ratio (95% CI)	
	<i>Well or Stable</i>	<i>Death</i>
<i>Socio-demographic characteristics</i>		
Age ≤ 15	1.19 (1.00-1.42)	-
15 < Age ≤ 25	1.31 (1.17-1.46)	0.38 (0.12-1.20)
25 < Age ≤ 35	-	0.28 (0.11-0.69)
35 < Age ≤ 45	0.93 (0.85-1.00)	-
Age* > 45	Reference	Reference
Sex (Male/Female)	0.95 (0.88-1.01)	1.79 (1.16-2.76)
Site of residency† (rural versus urban)	-	-
Social aid† (yes/no)	-	-
<i>Severity of the disease</i>		
Past antipsychotics† (yes/no)	0.82 (0.76-0.90)	1.79 (1.15-2.81)
Antipsychotics injectable solution§ (yes/no)	0.82 (0.68-0.97)	-
Lithium or valproic acid § (yes/no)	-	-
Mono-therapy or no therapy § (yes/no)	Reference	Reference
Bitherapy§ (yes/no)	0.74 (0.63-0.86)	-
<i>Antipsychotic treatment</i>		
Non antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	Reference	Reference
Typical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	-	0.54 (0.31-0.96)
Atypical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	1.13 (1.02-1.26)	-
<i>Other comedication or comorbidity conditions</i>		
Antidepressive drugs§ (yes/no)	-	-
Anxiolytic drugs § (yes/no)	0.80 (0.74-0.86)	1.49 (0.97-2.29)
Organic psychoses ^{e,£} (yes/no)	0.82 (0.66-1.01)	-
Other disorders ^{†,£} (yes/no)	-	-
Prior mental disability ^{†,£} (yes/no)	0.70 (0.56-0.87)	-
Diabetes ^{§,£} (yes/no)	0.88 (0.78-0.99)	-
Dyslipidemia ^{§,£} (yes/no)	-	-

Hypertension ^{§,‡} (yes/no)	0.89 (0.81-0.98)	-
Coronary heart disease ^{§,‡} (yes/no)	0.82 (0.71-0.95)	-
Cerebrovascular disease ^{§,‡} (yes/no)	0.76 (0.61-0.95)	-
Chronic heart failure ^{§,‡} (yes/no)	-	2.64 (1.35-5.17)
Arrhythmia ^{§,‡} (yes/no)	-	-
Malignant Cancers ^{§,‡} (yes/no)	0.80 (0.69-0.92)	3.93 (2.47-6.26)
Prior hospitalization [†] (yes/no)	1.09 (1.01-1.19)	-
Chronic disease score [†] (≥ 4 vs < 4)	1.14 (1.01-1.28)	-
Previous LDS (yes/no)	1.39 (1.29-1.50)	-
Previous HDS (yes/no)	-	-

* At cohort entry;

† In the year prior to cohort entry date;

§ ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the year preceding the cohort entry date and during follow-up;

¶ ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the follow-up;

‡ Organic psychoses: ICD-9 codes 290-294; Other mental disorders: ICD-9 codes 300 to 316; Mental disability: ICD-9 codes 317 to 319; Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9 codes: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

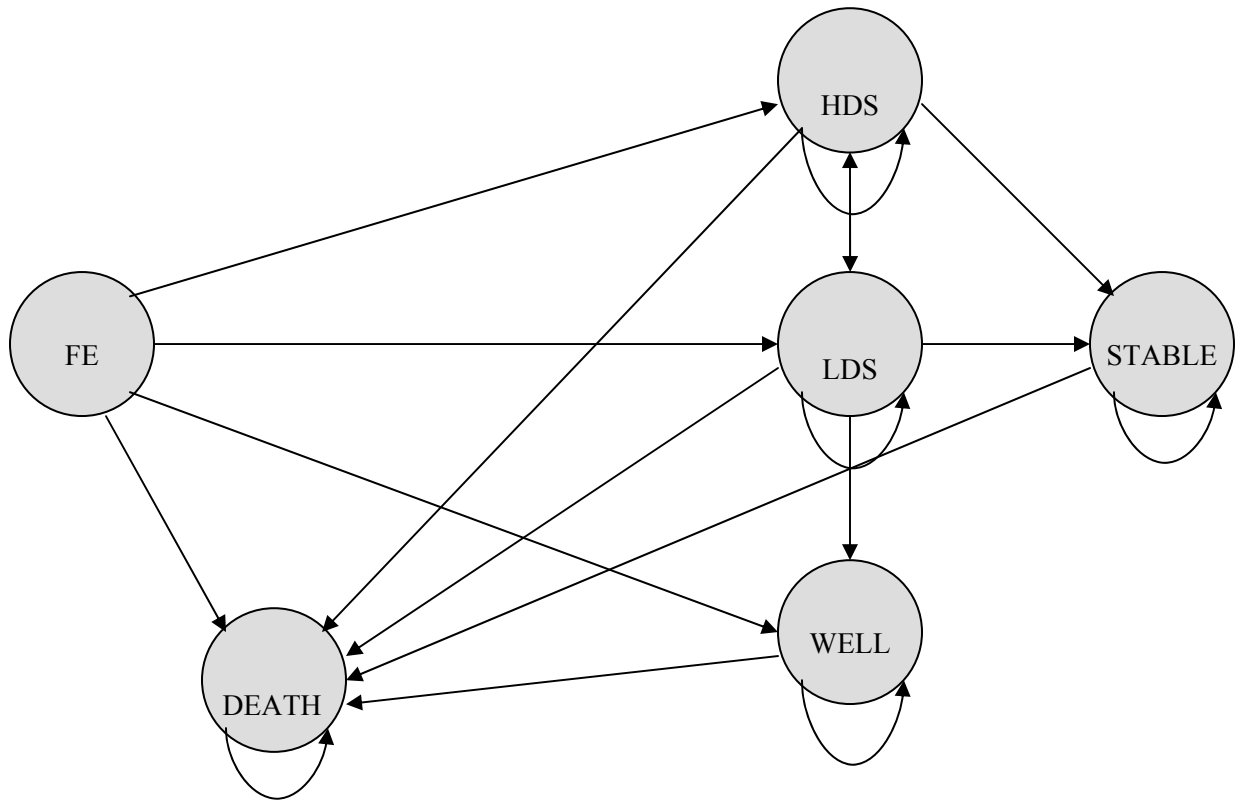


Figure A1: Transit between specific states of schizophrenia

FE = first episode; *HDS* = high dependency state; *LDS* = low dependency state; *STABLE* = stable state; *WELL* = well state; *DEATH* = death state.

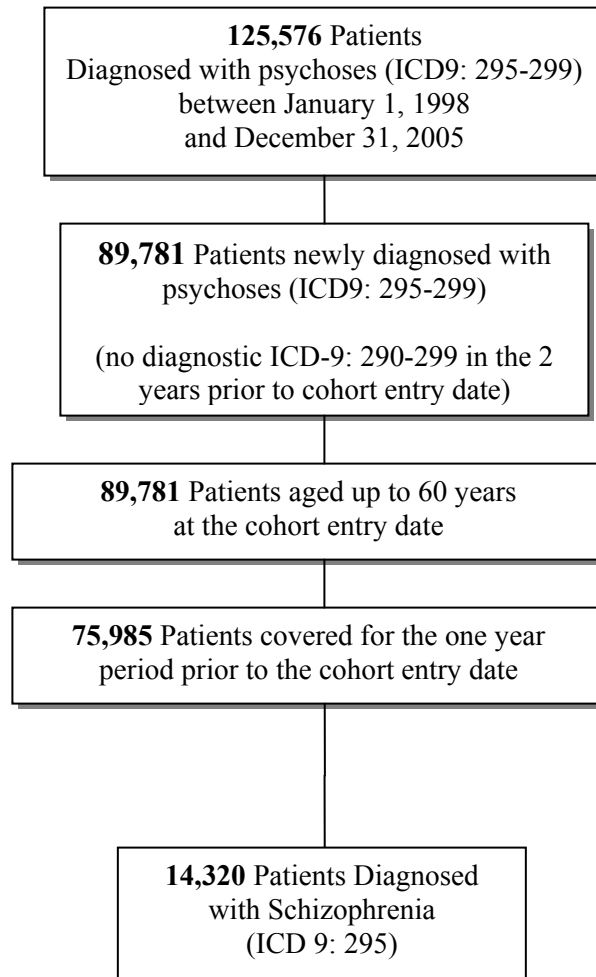


Figure A2 Flow chart of inclusion and exclusion criteria

Exclusion criteria were assessed in the 2 years preceding the cohort entry for diagnoses of all psychoses (Organic Psychotic condition (ICD9: 290 to 294) or Other Psychoses (ICD9: 295 to 299)).

Deuxième axe de recherche

5.2 Development and Validation of a predictive model for People with Schizophrenia: A Microsimulation Monte-Carlo Markov Model

**Development and Validation of a predictive model for People with Schizophrenia:
A Microsimulation Monte-Carlo Markov Model**

Alice Dragomir, MSc,¹ Jean-François Angers, PhD,² Jean-Eric Tarride, PhD,³ Ridha Joobar, MD, PhD,⁴ Guy A Rouleau, MD, PhD⁵ Sylvie Perreault, BPharm, PhD¹

¹Faculty of Pharmacy, University of Montreal, ²Mathematics and Statistics Department, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada, ³Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University, Ontario, Canada, ⁴Faculty of Medicine, McGill University, ⁵Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada

Correspondence

Sylvie Perreault, BPharm, PhD,
Professeur titulaire
Chercheur National du FRSQ
Chaire sanofi aventis sur l'utilisation des médicaments
Faculté de pharmacie, CP 6128, Succursale Centre-Ville,
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7
Tel: (514) 343-6111
Fax: (514) 343-6120

Cover title: Schizophrenia model: development and validation

Keywords: schizophrenia, internal and external validation, Markov Model with Monte-Carlo microsimulations

Word count: 5,004

Number of tables: 3

Number of figures: 2

All co-authors have read and approved the manuscript which represents, to the best of our knowledge, honest and accurate work.

5.2.1 Abstract

Aim: Pharmacological strategies for schizophrenia have received increasing attention due to the development of new and costly drug therapies.

Objectives: To develop and validate a Markov model with Monte-Carlo micro-simulations in order to simulate the natural course of patients who have been newly diagnosed with schizophrenic based upon the individual risk factors profile.

Methods: The Markov model has six states: 1) first episode (*FE*); 2) low dependency state (*LDS*); 3) high dependency state (*HDS*); 4) stable state (*Stable*); 5) well state (*Well*); and 6) death state (*Death*). The predictive model was based on data from the Quebec health-insurance plan databases. At the individual level, the validation was performed considering the calibration and the discrimination performances of the model. At the population level, the validation of the model was conducted by comparing the number of specific disease events predicted with those observed in the study cohort and the model's probability transition predictions with the published literature.

Results: A total of 14,320 individuals were identified in the study cohort as newly diagnosed patients with schizophrenia. The mean follow-up of the subjects was of 4.4 (\pm 2.6) years. The mean transition probabilities for a one-year cycle were: *FE* to *Well* at 0.20 (\pm SD=0.16); *FE* to *HDS* at 0.13 (\pm 0.08); *FE* to *LDS* at 0.66 (\pm 0.17); and, respectively, *FE* to *Death* at 0.01 (\pm 0.01). In general, the simulated probabilities of transition obtained from the prediction models show a high level of agreement with the observed probabilities of transition for each specific state of schizophrenia. All prediction models shows a high level of discrimination, especially in predicting the Well and Death states (AUC between 0.71 and 0.85).

Conclusion: This model is the first Canadian model incorporating transition probabilities adjusted for individual risk factor profiles using real-life data. The model shows a good internal and external validity.

5.2.2 Introduction

Schizophrenia is the most costly of the mental illnesses. In 1996, the overall Canadian economic costs of this disease were estimated at over \$1.12 billion in direct costs and about \$1.23 billion in indirect support (1). Recently, the direct healthcare and non-healthcare costs in Canada in 2004 were estimated at \$2.02 billion, and indirect costs have been estimated at \$4.83 billion, accounting for productivity losses associated with premature mortality and morbidity (2). The cause, origin and mechanisms of schizophrenia remain unknown, but a genetic component in the heritability of the disease has been the subject of several studies. Schizophrenia is a complex genetic trait that affects the organization, structure, biochemical composition, and functioning of the brain. The risk of developing schizophrenia increases in accordance with the degree of genetic proximity to a person suffering from schizophrenia (3, 4).

Treatment options for schizophrenia have greatly expanded since 1990 with a slightly higher level of efficacy and lower extrapyramidal side-effects (5), but at the expense of costly drug therapies and metabolic side-effects (6-8) within the context of a very complex disease. Mental health research is booming especially in the development of medicines derived from pharmacogenomics; the development of molecules from pharmacogenomics could improve the therapeutic response by the individualization of treatment and a better stabilization of patients. High-quality pharmacoeconomic evaluations of the possible new therapies have become mandatory to assess the cost-effectiveness on long-term bases, this in order to provide the decision makers with accurate support in their decision-making processes. Evaluating the relative costs and benefits in the Canadian context requires modeling the course of schizophrenia in real-life settings. Based upon our

previous work that identified the factors associated with the specific disorder states of schizophrenia in real-life settings, our current project aims to develop and validate a Markov model with Monte-Carlo microsimulation that will simulate the natural course of the schizophrenia. The model offers a flexible structure for modelling the disease, based on a patient's history, which affects the course of the disease over time. Furthermore, the microsimulation Monte-Carlo Markov model has memory and enables modeling of a high level of variability. This is very well suited particularly for a complex disease such as schizophrenia. In order to determine the usefulness and credibility of the model in the decision making processes, the second aim of this study was to measure the model's level of internal and external validity. The validation was based on: 1) internal validity by comparing the number of simulated specific disease events with those observed in the study cohort and by assessing the predictive model performance criteria; and 2) external validity by comparing the model's probability transition predictions with the published literature.

5.2.3 Methods

5.2.3.1 Predictive Model for the Natural Course of the Schizophrenia

A Markov model with Monte Carlo microsimulation (9) was developed in order to predict the future schizophrenia morbidity and mortality in a Canadian study population. Through its capability to simulate changes in risk factors in subjects, the model is very well suited to examine the effects in patient subgroups. Furthermore, the Monte Carlo structure allows for the evaluation of variability and uncertainty. The *Régie de l'Assurance Maladie du Québec* (RAMQ) and *Med-Echo* databases were used to define the study cohort, in order to predict, for each cohort member the transition probabilities between the specific states of the schizophrenia used in the Markov model. Figure 1 shows the structure of the predictive model and steps of its development.

The Monte Carlo microsimulation is an individual level simulation that generates individual patient histories for both characteristics and outcomes (patient events). Each simulated patient (trial) was randomly selected to apply the model and all patient events were counted during simulations using tracker variables and used in the model as covariables in order to predict further transition probabilities. The model simulates incident events (specific states) in persons with schizophrenia over the one-year cycles. The model was built in TreeAge Pro 2009 (Release 1.0.2, TreeAge Software Inc.).

5.2.3.2 Disease States of the Model

The model will enable the dynamic behaviour of a disease to be simulated over time. The Markov model with a Monte Carlo microsimulation is a state-transition model (Figure 1) with six disease states identified through a review of the literature (10): 1) first episode (*FE*); 2) low dependency state (*LDS*); 3) high dependency state (*HDS*); 4) stable state (*Stable*); 5) well state (*Well*); and 6) death state (*Death*).

5.2.3.3 Data Sources

The data was collected from the RAMQ and Med-Echo databases, both of which administer public healthcare insurance programs in the province of Québec, Canada. The Med-Echo database contains information on acute care hospitalizations, such as date of admission, length of stay, origin and destination of the patient, and primary and up to 15 secondary diagnoses (11). The codes of destination can identify whether the person was transferred to a long-term care facility. The RAMQ has four types of databases: 1) the beneficiaries database lists age, gender, social assistance status for all registered people, as well as the date of death if applicable; 2) the medical services dataset contains claims for all inpatient and ambulatory services and includes information such as the date, nature and location of the medical services, diagnoses and procedure codes as well as related costs – the diagnostic codes are classified according to the International Classification of Diseases 9th

revision (ICD-9) (11) and all surgical procedure codes are compliant with the Canadian classification of diagnostic, therapeutic and surgical procedures (12); 3) the admissibility database lists the periods of eligibility to the RAMQ's Public Prescription Drug Insurance Plan; and 4) the pharmaceutical database provides data on medications dispensed in community drugstores, such as the date of filling, name of the drug, dose, quantity, dosage form, duration of therapy and cost of the drugs (insured and paid by patients). Even though the RAMQ reimburses the costs of physician visits, hospitalizations and procedures for all Quebec residents, it only reimburses the costs of prescription drugs for a portion of the residents, which is estimated at about 43% of the Quebec population (13).

All databases contain a unique identifier, the individual's health insurance number, which serves as a link between them. The pharmaceutical database has been evaluated and its validity confirmed (14). Moreover, validity studies have been done for several medical services claims contained in the Quebec administrative databases (15, 16).

5.2.3.4 Definition of Study Cohort

We selected all patients up to 60 years old who were diagnosed with schizophrenia, as defined by the ICD-9 code 295, between January 1998 and December 2005. In order to be eligible, patients had to be insured under the provincial drug plan for at least one year prior to cohort entry and were not diagnosed for a psychosis, as defined by ICD-9 codes 290-299, in the two years prior to entry into the cohort. The cohort entry date is defined as the date of the first diagnosis in the selection period. Exclusion criteria were designed for the identification of incident cases of schizophrenia spectrum disorders. Only newly diagnosed subjects with schizophrenia were selected, because we were interested in modeling the schizophrenia natural course over the 5 years period following diagnosis.

Subjects were followed from the date of the first diagnosis for schizophrenia up until they lost their RAMQ drug insurance coverage, death or until the end of the study

period, June, 2006. The length of follow-up was defined as the time between the cohort entry date and the end of the follow-up.

5.2.3.5 Definition of Disease States

In the model, the disorder states were based on the usage of resources rather than on clinical symptomatology, because in general, changes in symptomatology and usage of resources occur simultaneously, this represents our best proxy to define the states of the disease. Different states of schizophrenia were defined according to the number of medical or health professional consultations such as: 1) ***FE***: first diagnosis of schizophrenia at cohort entry date; 2) ***LDS***: short-term hospitalisation or less than 10 medical visits per year with a mental disorder diagnosis; 3) ***HDS***: long-term hospitalisation or institutionalization or more than 10 medical visits per year with a mental disorder diagnosis; 4) ***Stable***: one medical visit per year with a mental disorder diagnosis; 5) ***Well***: no diagnosis of mental disease in follow-up; and 6) ***Death***. The patients went from the initial state to the subsequent low dependency or high dependency state at the date of the hospitalization or institutionalization, or after the minimum of medical visits per year to define the specific disorder state. Moreover, the patients went from the initial state to the subsequent ***Stable*** or ***Well*** state if there was no more than one medical visit with a mental disorder diagnosis per year and respectively, no diagnosis of mental disease in the entire follow-up period. The ***Stable***, ***Well*** and ***Death*** states were considered absorbing states and thus, the only permitted transition for the patients in ***Stable*** and ***Well*** states, was to the ***Death*** state.

5.2.3.6 Transition Probabilities

To estimate transition probability functions based on patients' characteristics as sampled from the study cohort, we used the hazard risk functions constructed in our previous work (17) based on the cumulative incidence function method of the Cox proportional hazard analysis for competing risks (18-21). The patients' movement between the specific states of

schizophrenia defined a total of 17 probability transitions to be estimated. The first risk function (M-1) was used to estimate the transition probabilities from the *FE* to the *LDS*, *HDS*, *Well* and *Death* states. The second model (M-2) estimated the transition probabilities from the *LDS* to the *LDS*, *HDS*, *Stable*, *Well* and *Death*. Similarly, the third risk function (M-3) was used to estimate the transition probabilities from the *HDS* to the *HDS*, *LDS*, *Stable* and *Death* states. In the fourth function (M-4), the probability of death was estimated after the *Stable* and *Well* states. The patients entered into the second model after a first episode or after a *HDS* state and, respectively, the patients entered into the third model after a first episode or after a *LDS* state. In both models, having experienced an *LDS/HDS* state before entering into a *HDS/LDS* state, was included in the models as covariate. Similarly, the fact of having experienced a *LDS* or *HDS* state before the *Well* or *Stable* state was included in the 4-th model as covariate. Because the course of schizophrenia can change during the first five years of the disorder, the patients can move between disease states for five years or until they die. Details concerning the models and the estimation of individual probabilities of transition can be found in Appendix 1.

5.2.3.7 Risk Factors Profile

The individual risk factors profile used to estimate the transition probabilities for each subject were: age at cohort entry, sex, site of residency (rural/urban), social aid, and severity of the disease – past and current treatment with antipsychotics and other comorbidities. Site of residency and social aid were identified in the year preceding the study cohort entry date based on data in a beneficiary's file. Severity of the disease was identified by the usage of lithium or valproic acid, antipsychotics injectable solution, or by having bitherapy during follow-up. Bitherapy was defined as having at least one month with a prescription for both atypical antipsychotic (SGA) and typical antipsychotic (FGA) agents. In order to account for the impact of treatment medication on the natural course of the schizophrenia, past and current antipsychotic treatments were considered. So, past antipsychotic treatment was identified in the year preceding the study cohort entry date and

respectively, the current antipsychotic treatment (SGA and FGA) by having at least one prescription of antipsychotic in the three-month period preceding the transition of one specific state to a subsequent state.

Comorbidities were defined as having a diagnosis of depression (ICD-9 code: 311) or usage of antidepressive agents, anxiety by usage of anxiolytic drugs one year before study cohort entry date and during follow-up or other organic psychosis (ICD-9 codes: 290-294) during follow-up. Other prior comorbidities were identified in the year preceding the study cohort entry date: other prior neurologic or psychiatric disorders (ICD-9 codes: 300 to 316), prior disability (ICD-9 code 317 to 319) or prior hospitalization. To evaluate the overall health status, the modified patient's Van Korff Chronic Disease Score (CDS) was assessed in the year preceding the study cohort entry date and dichotomized in ≥ 4 versus < 4 . Scores were weighted according to the number of different chronic diseases under treatment (22).

The variables already known in the literature as risk factors for death in patients with schizophrenia (23, 24) were also considered in the analyses and defined based on one year prior to study cohort entry and during follow-up, they include: 1) diagnostics or treatment for chronic diseases (diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents, dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs and hypertension: ICD-9 code 401 or by the use of thiazides, ACE inhibitors without furosemide, calcium channel blockers, or β -blockers without other markers of coronary artery disease)(25); 2) cardiovascular events (coronary heart disease: ICD-9 410-414, a medical procedure (coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty) or use of oral nitrate; cerebrovascular disease: ICD-9 codes 430-438; chronic heart failure: ICD-9 codes 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9 or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; and arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine,

procainamide, propafenone, or sotalol)) (23, 25); and 3) malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behaviour (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6) (26, 27).

In order to account for individual history of schizophrenia after the first year following the diagnosis of schizophrenia, the fact of having experienced an HDS or LDS was considered in the models as covariables.

5.2.3.8 Statistical Analysis

Transition Probabilities

Using estimated individual probabilities of transition as outcomes, multiple linear regression models were performed in order to evaluate the impact of each risk factor on the mean probabilities of transition between specific states of schizophrenia.

Validation of the Model

In order to validate the predictive model, we evaluated the model performances in terms of their internal and external validity. Internal validity consisted in assigning the calibration and the discrimination properties of the model (28). The calibration measures how close our predictions are in concordance with the actual outcome, which is the incident specific state of schizophrenia. Discrimination relates to how well our prediction model can discriminate those with the outcome from those without the outcome; for example: discriminating between those having a **LDS** after the **FE**, from those having other disorder states after the **FE**. Under the context of the prognostic model with competing risks (29), both performances of the model were evaluated over one-year cycles. The calibration and discrimination are the validations on the individual level. To assign the validity of the model on the population level, we examined respectively at one- and five-year periods, how

close the simulated specific states of schizophrenia are with the specific states actually observed in the study cohort.

First, the internal validity was assessed using the bootstrap method, recognised as the most efficient technique of validation, reflecting all sources of model uncertainty, and, most notably, variable selection (28). To validate our prediction model, 1,000 bootstrap samples of equal simple size of 14 320 subjects, were drawn from the study cohort. For each bootstrap sample, we developed a model prediction in order to estimate the transition probabilities between the specific states of the schizophrenia, and both calibration and discrimination performances of each prediction model were assigned in the study cohort. The average performance of the bootstrap models in the original cohort can be used as the estimate of future performance in new subjects (28).

To assess calibration in the context of competing risks models, we graphically showed the plot the actual observed probability of transition, computed within percentiles of predicted probabilities, against the average predicted probability of transition within the same percentiles of the specific state of schizophrenia. The calibration validation was based on Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test (28).

The discrimination performance was assessed using the receiver operating characteristics curve (ROC curve) and, respectively, the area under the ROC curve, which is equal to the concordance statistics (c-index) (28). The ROC curve is a plot of the sensitivity, the true positive rate (y-axis) and 1-specificity; the false positive rate (x-axis) for consecutive cutoffs for the probability of an outcome. The area under the ROC curve (AUC) can be interpreted as the probability that a patient with the observed outcome (specific disorder state) is given by the predictive model a higher predicted probability of the outcome than a randomly chosen patient without the outcome. In the context of a survival analysis with competing risks a value of AUC greater than 0.65 represents a respectable level of accuracy (30).

At the population level, the internal validation was performed respectively at one - and, five-year periods by examining how close the cumulative incidence of specific states of schizophrenia estimated in the 1,000 simulation cohorts are with those actually observed in the study cohort.

Secondly, a literature review (up to 2009) was made to identify studies that describe the course of schizophrenia with the transition probabilities. An external validity of our model was made comparing model's probability transition predictions with those published.

All analyses were performed using the Statistical Analysis System Software (version 9; SAS Institute, Cary, North Carolina) and all tests were two-sided with a 5% significance threshold.

5.2.3.9 Ethical Considerations

No patient or physician identifiers were provided to the researchers; only scrambled identifiers were used throughout the study. The Research and Ethics Committee of the University of Montreal approved the study.

5.2.4 Results

5.2.4.1 Study Population

A total of 14,320 individuals were identified as newly diagnosed patients with schizophrenia. Baseline characteristics of the study cohort are described in Table 1. The mean follow-up of the subjects was of 4.4 (\pm 2.6) years. The mean age of the subjects was of 39 (\pm 12) years old, 58% of the subjects were males, 21% have a prior hospitalisation, more than 42% have at least one prescription for antipsychotics or anxiolytics drugs, and

half of the subjects have other mental disorders diagnosis. The characteristics mean of 1,000 simulated cohorts were similar with those in study cohort (Table 1).

5.2.4.2 Transition probabilities

The results concerning the multiple linear regressions are given in the electronic appendix (Table A1 to A4). The multiple linear regression coefficients measure the impact of each risk factor on the predicted transition probabilities when adjusted for all others factors. We give below some results in term of average (\pm standard deviation (SD)) of probabilities of transition from one specific state of schizophrenia to another specific state, by patient's characteristics. These represent the unadjusted effect of a risk factor on the probability of transition.

So, being a male was associated with an increased risk of death after an *FE* state, and because of that, the mean transition probability from *FE* to *Death* was equal to 0.0122 (SD = \pm 0.017) for men, compared to 0.0045 (\pm 0.008) for women. In addition, being a male also increased the risk for death after a *Well* or *Stable* state when compared with women. The corresponding transition probability from *Well/Stable* state into a *Death* state was 0.0011 (\pm 0.0036) for men and, respectively, 0.0007 (\pm 0.0027) for women.

Regardless of the state of the disease, the fact of suffering cancer was an important risk factor for death, such as: after an *FE*, the mean transition probability for subjects suffering from cancer was 0.0349 (\pm 0.042), and, for those without cancer, was 0.0073 (\pm 0.007); after an *LDS*, these values were respectively, 0.0238 (\pm 0.042) and 0.0045 (\pm 0.008); after an *HDS*, 0.0032 (\pm 0.020) and 0.0006 (\pm 0.003); and after a *Well/Stable* state 0.0035 (\pm 0.009) and 0.0007 (0.002).

The fact of having had a previous *HDS* or a previous *LDS* was associated with an increased risk of having a poorer prognosis. As a consequence, subjects having had a previous *HDS* presented a mean transition probability from *LDS* to *HDS* of 0.1702 (\pm

0.085) compared to 0.0897 (± 0.055) for those without a previous *HDS*, and a mean transition probability from *LDS* to *Well* state of 0.0648 (± 0.044) compared to 0.1265 (± 0.097) for those without a previous *HDS*. In addition, subjects having a previous *LDS* presented an increased probability to remain in an *HDS* of 0.7344 (± 0.065), compared to 0.6607 (± 0.128) for those without a previous *LDS*.

The factors reflecting the severity of the disease, such as having an antipsychotic bi-therapy or having received an antipsychotic treatment before cohort entry, were associated with the decreased probability of being in a *Well* state after *FE* or after *LDS*. As a result, the probability of the transition into a *Well* state after *FE* was 0.22 (± 0.16) for people having received bi-therapy and 0.11 (± 0.10) for people with monotherapy or with no therapy. In addition, after an *LDS* these probabilities were respectively, 0.14 (± 0.10), and 0.05 (± 0.03).

5.2.4.3 Internal Validation

Validation at the Individual Level

The simulated probabilities of transition obtained from the prediction model after the *FE* show a high level of agreement with the observed probabilities of transition for each specific state of schizophrenia, except for *Death* state where we observed a difference between the calibration and reference lines, which can be attributed to the small effective in each percentile class of *Death* (Figure 2). The results of the other predictive models were similar with those obtained after the *FE* (not showed). Moreover, all prediction models shows a high level of discrimination, as estimated by the AUC (Table 2) especially in predicting the *Well* and *Death* states. Unfortunately, a lower level of agreement was observed after *HDS* when predicting *HDS* and *LDS* states.

Validation at the population level

In the study cohort, after one year of follow-up, 9,451 subjects passed into **LDS**, 1,861 into **HDS**, 2,864 became totally recovered, and 144 were dead. After 1-year cycle, the results obtained in the simulated cohorts were respectively: 9,402 subjects (CI 95%: 9,302 – 9,530) in **LDS**; 1,867 (CI 95%: 1,802 – 1,945) in **HDS**; 2,922 (CI 95%: 2,818 – 3,013) in **Well** state and 129 (CI 95%: 117 – 149) in **Death** state. The simulated five-year cumulative incidences of specific states of schizophrenia were: 10,582 (CI 95%: 10,450 – 10,719) **LDS**, 3,408 (CI 95%: 3,337 – 3,532) **HDS**, 1,780 (CI 95%: 1,720 – 1,897) **Stable** states, 527 (CI 95%: 499 – 562) **Death** states and respectively, 6,060 (CI 95%: 5,958 – 6,200) **Well** state. So, the model predicts that after a five-year period, 75% of the patients experienced at least one episode of low dependency, 25% experienced at least one episode of high dependency, 41% of patients were considered improved or had recovered, 13% were in a stable condition, and 3.7% of patients had died.

5.2.4.4 External Validation

Transition Probabilities

The mean transition probabilities for one-year cycles were: **FE** to **Well** at 0.20 (\pm SD=0.16), **FE** to **HDS** at 0.13 (\pm 0.08), **FE** to **LDS** at 0.66 (\pm 0.17) and respectively, **FE** to **Death** at 0.01 (\pm 0.01) (Table 3). The corresponding values were similar to those obtained from other published models (i.e. 0.24, 0.15, and 0.61 with a mortality rate of 1.08 per 100 person-years) (10). The results for the other transition probabilities between specific states of schizophrenia were similar with those obtained from literature, with a slight difference of remaining in the same state after being in a **LDS** or **HDS** state (Table 3).

5.2.5 Discussion

In the present study, we developed and validated the first Canadian real-life model of schizophrenia based on a microsimulation Monte-Carlo Markov model, which will be used in future cost-effectiveness evaluations of new therapies. To the best of our knowledge, there is no other Canadian model for schizophrenia based on Monte-Carlo microsimulation integrating the probabilities of transition based on individual risk factor profile or on real-life data. Our model simulates the dynamic course of schizophrenia by integrating the transition probabilities based on the characteristics of the patients and individual disease history derived from a real-life perspective. In addition, using tracker variables to count for the previous *HDS* or *LDS* state, the model has memory and the transition probabilities will depend of these variables. The validation was made through internal and external consistency. First, internal consistency was confirmed for calibration and discriminative performances (individual level), which is very important when modeling the specific subgroups of population, by comparing the number of simulated specific-disease states with those observed in the study cohort (population level). Second, at the external validation level, the model's probability transition predictions were consistent with those observed in the published literature.

Schizophrenia shows a variable clinical course, with only 25% of patients being cured after the first episode of the disease, and with the remaining patients continuing to have active episodes followed by remission (31). After a five-year period, our results show that 41% of patients will be considered as having recovered, 13% will be in stable condition and 3.4% of patients will have died. This is consistent with the results of a meta-analysis of the international literature showing that 40.2% of patients were considered as having improved after a mean follow-up time of 5.6 years (32) combined with the results of a review focused primarily on long-term North American studies of schizophrenia and also on an WHO study, which revealed that between 21% and 57% of patients show some

improvement in the long-term, depending upon the stringency of the criteria used to diagnose schizophrenia (33).

Our results are also consistent with those obtained from the discrete event model of the course of schizophrenia developed by Guest and Cookson (10), in which, after a five-year period of time, 21% of the patients having experienced a first-episode of schizophrenia will be in a stable condition and respectively, 30% will have fully recovered. Furthermore, our simulated rate of death corresponds to the incidence rate of death used in their model. In the meantime, compared with the same study, a difference was observed concerning the fact that in our study there are less patients remaining in the same state after being in an *LDS* or *HDS* state. In contrast, this difference is quite minimal when comparing together the probability of transition to an *LDS* or *HDS* after having been in an *LDS* or *HDS* state. In addition, the definition of these states in the Guest and Cookson (10) study are also very similar, once again, confirming our results.

With the development and introduction of new increasingly expensive treatments and the extending role of economic evaluations in the healthcare decision-making process, the quality of modeling has become essential in the field of mental illness. The quality of economic evaluations depends on two important factors: the data and the model used. Modeling the disease using the administrative databases provides several advantages, including the ability to identify a large population of patients with schizophrenia in a timely and efficient manner. This helped us estimate the probabilities of the transition between the disease's states more accurately and more specifically in a real-life setting than those estimated from the published literature and the views of the panel experts. Given that schizophrenia is a heterogeneous condition, this model, based on characteristics, is more suitable to capture an important proportion of inter- and intra-individual variations in the course of the disease. In addition, Monte Carlo microsimulation techniques were used to model the variability and the disease history, either initial or over the course of time. Microsimulation is a way to simulate in time the dynamic nature of the disease; transition

probabilities change over time and are estimated in relation to the personal history of patients; the standard cohort analysis cannot account for these characteristics, the cohort is homogeneous. Moreover, the standard model is without memory and assumes the transition probabilities constant over time.

Our population-based study has some limitations, mainly inherent in the analysis of administrative databases. First, we defined the schizophrenia specific states based on the use of resources rather than on clinical symptomatology, because this represents our best proxy. Therefore, the model ignores changes in symptomatology that do not lead to changes in the use of resources. In particular for a person who is homeless or is incarcerated, the use of resources will be less correlated with the severity of the disease and will be inappropriately passed in a *Well* or *Stable* state. This will have an impact of increasing the proportion of patients who have recovered or improved after five-year period of time. Since these persons do not really consume resources, this will not be a very serious issue if the model is applied in future pharmacoeconomic evaluations from the perspective of the healthcare system. In contrast, this could be a problem from either a societal or a patient perspective. Second, only patients insured under the public system were selected. Considering the particularity of the disease, where most people suffering from schizophrenia are unemployed (34) and single (35), with limited access to a private insurance plan, we can thus estimate that the RAMQ program covers a good proportion of this population. We can assume that the transition probabilities are properly applicable in the contexts of both private and public insurance plans. Finally, we can also list a disadvantage of this study that concerns the model themselves, since a Markov model with a Monte-Carlo microsimulation with the probabilities of transition estimated for each patient using the administrative databases is a very complex model, which is consuming in terms of time and personal & physical resources.

Although the diagnostic information based on administrative datasets is not as a review of the primary patient records, a recently published systematic review reported that

administrative databases are particularly suited for the evaluation of chronic disease (36). Using a computerized database allowed us to capture drug history, medical services and hospitalization over a long period of time. Unfortunately, the risk factors such as lifestyle factors and psychosocial or family support, well known as risk factors for schizophrenia prognosis, were not available in the administrative databases.

To the best of our knowledge, our Monte-Carlo Markov model microsimulation is the first model for schizophrenia based on a large population study and developed to simulate the natural course of schizophrenia in real-life settings. Our results show that our predicted model accurately predicts morbidity and mortality in patients with schizophrenia. We are confident that using this model will be an efficient and valid way to perform economic evaluations in Canadian healthcare decision-making processes, especially in subgroups of patients with similar risk factor profiles.

5.2.6 Acknowledgements

This research was entirely funded by Genome Quebec and Genome Canada. Sylvie Perreault is a national researcher who receives financial support from the *Fonds de recherche en santé du Québec*. Alice Dragomir has received a doctoral research scholarship, the Frederick Banting and Charles Best Canada Graduate Scholarships, from the Canadian Institutes Health Research (CIHR). Guy A. Rouleau is supported by the CIHR. We are grateful to the *Commission d'accès à l'information du Québec* and to the *Comité de recherche et d'éthique de l'Université de Montréal* for authorizing the study.

5.2.7 References

1. Goeree R, O'Brien BJ, Goering P, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada. *Can J Psychiatry* 1999;44:464-72.
2. Goeree R, Farahati F, Burke N, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin* 2005;21:2017-28.
3. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:274-85.
4. Bromet EJ, Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:871-81.
5. Kane JM. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:1396-408.
6. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
7. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002;63:425-33.
8. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:290-6.

9. Hunink MGM, Glasziou PP, Siegel JE, Weeks JC, Pliskin JS, Elstein AS, Weinstein MC. *Decision Making in Health and Medicine: Interpreting Evidence and Values*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
10. Guest JF, Cookson RF. Cost of schizophrenia to UK Society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics* 1999;15:597-610.
11. World Health Organization. *International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and cause of death. 9-th revision*. Geneva, Switzerland.: World Health Organization; 1977.
12. Statistics Canada HD. *Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures. 2nd edition*. Ottawa, Ontario, Canada: Statistics Canada Health Division; 1986.
13. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. *Rapport annuel de gestion 2005-2006*. Gouvernement of Quebec2006.
14. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, et al. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48:999-1009.
15. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57:131-41.
16. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, et al. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000;53:183-94.

17. Dragomir A, Tarride J-E, Joobar R, Angers J-F, Rouleau G A, Perreault S. Factors Associated with Disorder States in patients with Schizophrenia: A Population-based Study. Under review to Medical Care Sept 2010.
18. Allison DB. Event History Analysis. Regression for Longitudinal Event Data: Sage Publications; 1984.
19. Andersen P, Borgan, O, Gill, RD, Keiding, N. Statistical Models Based on Counting Processes. ew-York: Springer-Verlag; 1993.
20. Pintilie M. Competing Risks. A practical Perspective. Statistics in Practice ed: Wiley; 2006.
21. Klein J, Moeschberger, ML. Survival Analysis. Techniques for Censored and Truncated Data. Second ed. New York: Springer; 2003.
22. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. J Clin Epidemiol 1992;45:197-203.
23. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. Br J Psychiatry 2000;177:212-7.
24. Canadian Psychiatric Association. Clinical Practical Guidelines. Treatment of Schizophrenia. Can J Psychiatry 2005;50, Suppl 1:1S-56S.
25. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Intern Med 2004;164:1293-7.

26. Osby U, Correia N, Brandt L, et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
27. Osborn DP, Levy G, Nazareth I, et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:242-9.
28. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models. A Practical approach to Development, Validation, and Updating.* New York: Springer; 2009.
29. Wolbers M, Koller MT, Wittelman JC, et al. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology* 2009;20:555-61.
30. Gonen N. *Analyzing Receiver Operating Characteristics Curves with SAS.*: Cary, NC: SAS Institute Inc.; 2007.
31. The Scottish first episode schizophrenia study. VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings. The Scottish Schizophrenia Research Group. *Br J Psychiatry* 1992;161:496-500.
32. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.
33. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry* 2005;50:892-900.
34. Rosenheck R, Leslie D, Keefe R, et al. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:411-7.

35. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, et al. Correlates of subjective quality of life in people with schizophrenia: findings from the EuroSC study. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:87-94.

36. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:565-74; discussion 75-7.

5.2.8 Figures Legends

Figure 1: Predictive model: the structure and the steps of his development.

*The Markov model of the course of schizophrenia after a first diagnosis. *FE* = first episode; *HDS* = high dependency state; *LDS* = low dependency state; *STABLE* = stable state; *WELL* = well state; *DEATH* = death state.

Figure 2: Internal validation at individual level: Calibration plots

Table A1: Differences of 1-year probabilities of transition from *FE* to subsequent states of schizophrenia, by subject's characteristics

Variables	Multiple Linear Regression Coefficients (95% CI)			
	<i>Well</i>	<i>LDS</i>	<i>HDS</i>	<i>Death</i>
Intercept	0.449 (0.444 to 0.455)	0.404 (0.398 to 0.410)	0.144 (0.141 to 0.147)	0.002 (0.002 to 0.003)
Socio-demographic characteristics				
Age ≤ 15	-0.038 (-0.049 to -0.026)	0.016 (0.003 to 0.028)	0.022 (0.016 to 0.029)	0.0006 (-0.001 to 0.001)
15 < Age ≤ 25	-0.044 (-0.050 to -0.038)	0.029 (0.023 to 0.035)	0.016 (0.012 to 0.019)	-0.001 (-0.002 to -0.0004)
25 < Age ≤ 35	-0.049 (-0.054 to -0.044)	0.038 (0.032 to 0.043)	0.016 (0.014 to 0.019)	-0.006 (-0.006 to -0.005)
35 < Age ≤ 45	-0.021 (-0.025 to -0.016)	0.031 (0.027 to 0.036)	-0.011 (-0.013 to -0.008)	-0.0006 (-0.001 to -0.0002)
Age* > 45	Reference	Reference	Reference	Reference
Sex (Male/Female)	0.003 (-0.00005 to 0.0069)	-0.008 (-0.015 to -0.004)	-0.005 (-0.007 to -0.003)	0.009 (0.009 to 0.009)
Site of residency† (rural versus urban)	0.024 (0.020 to 0.029)	0.006 (0.001 to 0.011)	-0.031 (-0.034 to -0.028)	0.0002 (-0.0003 to 0.0006)
Social aid‡ (yes/no)	-0.0189 (-0.023 to -0.015)	0.037 (0.034 to 0.042)	-0.020 (-0.022 to -0.017)	0.0007 (0.0003 to 0.001)
Severity of the disease				
Past antipsychotics drugs † (yes/no)	-0.051 (-0.056 to -0.047)	0.056 (0.051 to 0.061)	-0.005 (-0.008 to -0.002)	0.0005 (-0.00002 to 0.0009)
Antipsychotics injectable solution§ (yes/no)	-0.084 (-0.090 to -0.077)	0.074 (0.067 to 0.081)	0.008 (0.005 to 0.012)	0.0009 (0.0003 to 0.002)
Lithium or valproic acid § (yes/no)	-0.056 (-0.063 to -0.050)	0.050 (0.043 to 0.057)	0.006 (0.002 to 0.009)	0.0006 (-0.00008 to 0.001)
Mono-therapy or no therapy§ (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference
Bitherapy§ (yes/no)	-0.039 (-0.046 to -0.033)	0.037 (0.031 to 0.043)	0.003 (-0.0009 to 0.006)	-0.0001 (-0.0008 to 0.0005)
Antipsychotic treatment				
Non antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference
Typical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	0.004 (-0.001 to 0.009)	0.0311 (0.026 to 0.036)	-0.035 (-0.038 to -0.033)	0.00002 (-0.0005 to 0.0006)
Atypical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	-0.034 (-0.038 to -0.029)	0.0565 (0.052 to 0.061)	-0.022 (-0.025 to -0.020)	-0.0004 (-0.0009 to 0.00003)
Other comedication or comorbidity conditions				
Antidepressive drugs§ (yes/no)	-0.102 (-0.106 to -0.098)	0.099 (0.095 to 0.103)	0.006 (0.004 to 0.008)	-0.003 (-0.004 to -0.003)
Anxiolytic drugs § (yes/no)	-0.067 (-0.071 to -0.063)	0.057 (0.053 to 0.062)	0.009 (0.007 to 0.012)	0.0003 (-0.00003 to 0.0008)
Organic psychoses ^{e, f} (yes/no)	-0.083 (-0.089 to -0.076)	0.139 (0.132 to 0.146)	-0.053 (-0.057 to -0.049)	-0.004 (-0.004 to -0.003)
Other disorders ^{†, ‡} (yes/no)	-0.086 (-0.090 to -0.082)	0.047 (0.043 to 0.051)	0.039 (0.037 to 0.042)	0.0002 (-0.0002 to 0.0006)
Prior mental disability ^{†, ‡} (yes/no)	-0.078 (-0.086 to -0.070)	0.116 (0.107 to 0.124)	-0.039 (-0.043 to -0.035)	0.002 (0.0007 to 0.002)
Diabetes ^{§, ‡} (yes/no)	0.005 (-0.001 to 0.011)	0.011 (0.004 to 0.177)	-0.016 (-0.047 to -0.041)	0.0002 (-0.0004 to 0.0009)
Dyslipidemia ^{§, ‡} (yes/no)	-0.016 (-0.021 to -0.011)	0.068 (0.063 to 0.073)	-0.044 (-0.047 to -0.041)	-0.008 (-0.009 to -0.007)
Hypertension ^{§, ‡} (yes/no)	-0.012 (-0.017 to -0.007)	0.036 (0.031 to 0.041)	-0.024 (-0.027 to -0.22)	0.0003 (-0.0001 to 0.0008)
Coronary heart disease ^{§, ‡} (yes/no)	-0.023 (-0.031 to -0.016)	0.037 (0.029 to 0.045)	-0.013 (-0.018 to -0.009)	-0.0002 (-0.001 to 0.0006)
Cerebrovascular disease ^{§, ‡} (yes/no)	0.003 (-0.007 to 0.013)	-0.010 (-0.020 to 0.001)	-0.004 (-0.010 to 0.001)	0.010 (0.009 to 0.012)
Chronic heart failure ^{§, ‡} (yes/no)	0.003 (-0.006 to 0.019)	0.018 (0.005 to 0.032)	-0.025 (-0.033 to -0.018)	0.00009 (-0.001 to 0.001)

Arrhythmia ^{§,£} (yes/no)	-0.039 (-0.048 to -0.031)	0.058 (0.049 to 0.067)	-0.018 (-0.023 to -0.014)	0.0001 (-0.0008 to 0.001)
Malignant Cancers ^{§,£} (yes/no)	-0.043 (-0.050 to -0.036)	0.054 (0.047 to 0.062)	-0.039 (0.043 to -0.035)	0.028 (0.027 to 0.028)
Prior hospitalization [†] (yes/no)	0.023 (0.019 to 0.026)	-0.042 (-0.046 to -0.038)	0.015 (0.013 to 0.017)	0.004 (0.004 to 0.005)
Chronic disease score [†] (≥ 4 vs < 4)	0.017 (0.011 to 0.021)	-0.061 (-0.067 to -0.055)	0.038 (0.035 to 0.041)	0.007 (0.006 to 0.007)

* At cohort entry;

[†]In the year prior to cohort entry date;

[§]ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the year preceding the cohort entry date and during follow-up;

[¶]ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the follow-up;

[£]Organic psychoses: ICD-9 codes 290-294; Other mental disorders: ICD-9 codes 300 to 316; Mental disability: ICD-9 codes 317 to 319); Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9 codes: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

Table A2: Differences of 1-year probabilities of transition from *LDS* to subsequent states of schizophrenia, by subject's characteristics

Variables	Multiple Linear Regression Coefficients (95% CI)				
	<i>Well</i>	<i>Stable</i>	<i>LDS</i>	<i>HDS</i>	<i>Death</i>
Intercept	0.275 (0.272 to 0.278)	0.098 (0.097 to 0.099)	0.582 (0.578 to 0.585)	0.044 (0.043 to 0.046)	0.001 (0.0004 to 0.002)
Socio-demographic characteristics					
Age ≤ 15	0.003 (-0.003 to 0.008)	0.001 (-0.0004 to 0.003)	-0.077 (-0.084 to -0.070)	0.075 (0.072 to 0.079)	-0.002 (-0.004 to -0.0006)
15 < Age ≤ 25	0.002 (-0.001 to 0.005)	-0.020 (-0.021 to -0.019)	-0.017 (-0.020 to -0.014)	0.043 (0.041 to 0.044)	-0.008 (-0.008 to -0.007)
25 < Age ≤ 35	0.006 (0.003 to 0.008)	-0.020 (-0.013 to -0.019)	0.006 (0.003 to 0.009)	0.002 (0.0003 to 0.0029)	-0.001 (-0.002 to -0.0005)
35 < Age ≤ 45	0.002 (0.0002 to 0.004)	0.00013 (-0.0004 to 0.0007)	0.004 (0.002 to 0.006)	0.0009 (-0.0002 to 0.002)	-0.007 (-0.008 to -0.007)
Age* > 45	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Sex (Male/Female)	0.002 (0.00004 to 0.003)	0.0005 (0.00002 to 0.0009)	0.015 (0.014 to 0.017)	-0.018 (-0.019 to -0.017)	0.0002 (-0.0002 to 0.0007)
Site of residency† (rural versus urban)	-0.0004 (-0.002 to 0.002)	0.0006 (-0.00004 to 0.001)	0.013 (0.010 to 0.015)	-0.013 (-0.014 to 0.012)	0.0001 (-0.0005 to 0.0007)
Social aid‡ (yes/no)	-0.028 (-0.029 to -0.026)	0.0005 (-0.00001 to 0.001)	0.021 (0.019 to 0.023)	0.002 (0.0008 to 0.003)	0.004 (0.004 to 0.005)
Severity of the disease					
Past antipsychotics drugs † (yes/no)	-0.050 (-0.052 to -0.048)	-0.015 (-0.016 to -0.014)	0.059 (0.057 to 0.062)	0.006 (0.005 to 0.007)	0.0005 (-0.0001 to 0.001)
Antipsychotics injectable solution§ (yes/no)	-0.048 (-0.051 to 0.046)	-0.031 (-0.032 to -0.031)	0.081 (0.078 to 0.084)	0.005 (0.004 to 0.007)	-0.0069 (-0.008 to -0.006)
Lithium or valproic acid § (yes/no)	-0.049 (-0.052 to -0.046)	-0.018 (-0.019 to -0.017)	0.062 (0.058 to 0.065)	0.004 (0.003 to 0.006)	0.0006 (-0.0002 to 0.001)
Mono-therapy or no therapy§ (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Bitherapy§ (yes/no)	-0.011 (-0.013 to -0.008)	-0.025 (-0.026 to -0.025)	0.035 (0.032 to 0.038)	0.0003 (-0.001 to 0.002)	0.0009 (0.0002 to 0.002)
Antipsychotic treatment					
Non antipsychotics in the last 3 months ^ε (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Typical antipsychotics in the last 3 months ^ε (yes/no)	-0.026 (-0.028 to -0.024)	0.020 (0.020 to 0.021)	-0.005 (-0.007 to -0.002)	0.0009 (-0.0003 to 0.002)	0.009 (0.008 to 0.01)
Atypical antipsychotics in the last 3 months ^ε (yes/no)	-0.034 (-0.035 to -0.032)	-0.003 (-0.0037 to -0.003)	0.025 (0.023 to 0.027)	0.012 (0.011 to 0.013)	0.0001 (-0.0004 to 0.0007)
Other comedication or comorbidity conditions					
Antidepressive drugs§ (yes/no)	-0.047 (-0.049 to -0.046)	-0.019 (-0.019 to -0.018)	0.070 (0.068 to 0.073)	-0.005 (-0.006 to -0.004)	0.0003 (-0.00005 to 0.0009)
Anxiolytic drugs § (yes/no)	-0.072 (-0.073 to -0.070)	-0.008 (-0.009 to -0.007)	0.074 (0.072 to 0.076)	0.006 (0.004 to 0.007)	0.0004 (-0.00006 to 0.001)
Organic psychoses ^{ε,‡} (yes/no)	-0.104 (-0.106 to -0.101)	-0.051 (-0.052 to -0.050)	0.217 (0.214 to 0.221)	-0.053 (-0.055 to -0.051)	-0.010 (-0.010 to -0.009)
Other disorders ^{‡,‡} (yes/no)	0.042 (0.040 to 0.044)	0.006 (0.006 to 0.007)	-0.080 (-0.083 to -0.078)	0.032 (0.031 to 0.033)	0.00001 (-0.0006 to 0.0006)
Prior mental disability ^{‡,‡} (yes/no)	-0.033 (-0.036 to -0.030)	0.005 (0.004 to 0.005)	0.074 (0.070 to 0.078)	-0.046 (-0.047 to -0.044)	-0.0004 (-0.001 to 0.0005)
Diabetes ^{§,‡} (yes/no)	0.003 (0.0003 to 0.005)	0.0006 (-0.0002 to 0.001)	0.027 (0.024 to 0.030)	-0.030 (-0.032 to -0.029)	-0.0004 (-0.001 to 0.0003)
Dyslipidemia ^{§,‡} (yes/no)	-0.019 (-0.021 to -0.017)	-0.014 (-0.014 to -0.013)	0.069 (0.067 to 0.072)	-0.030 (-0.032 to -0.029)	-0.006 (-0.007 to -0.006)
Hypertension ^{§,‡} (yes/no)	-0.025 (-0.027 to -0.023)	0.002 (0.001 to 0.003)	0.036 (0.034 to 0.039)	-0.014 (-0.015 to -0.013)	0.0006 (-0.00003 to 0.001)
Coronary heart disease ^{§,‡} (yes/no)	-0.016 (-0.019 to -0.013)	-0.017 (-0.017 to -0.016)	0.047 (0.043 to 0.051)	-0.013 (-0.015 to -0.012)	-0.001 (-0.002 to -0.0004)

Cerebrovascular disease ^{§,£} (yes/no)	0.003 (-0.002 to 0.007)	-0.0003 (-0.002 to 0.001)	0.0009 (-0.004 to 0.0063)	-0.003 (-0.005 to -0.0002)	-0.0004 (-0.002 to 0.0009)
Chronic heart failure ^{§,£} (yes/no)	0.0006 (-0.005 to 0.006)	-0.001 (-0.003 to 0.0003)	-0.047 (-0.053 to -0.040)	-0.0003 (-0.004 to 0.003)	0.048 (0.046 to 0.049)
Arrhythmia ^{§,£} (yes/no)	-0.0003 (-0.004 to 0.003)	-0.0003 (-0.002 to 0.0008)	0.002 (-0.002 to 0.007)	0.0001 (-0.002 to 0.002)	-0.0019 (-0.003 to -0.0008)
Malignant Cancers ^{§,£} (yes/no)	-0.028 (-0.031 to -0.025)	-0.025 (-0.026 to -0.024)	0.067 (0.0623 to 0.070)	-0.036 (-0.038 to -0.035)	0.023 (0.022 to 0.024)
Prior hospitalization [†] (yes/no)	-0.005 (-0.007 to -0.004)	-0.004 (-0.004 to -0.003)	-0.059 (-0.061 to -0.057)	0.060 (0.059 to 0.061)	0.008 (0.007 to 0.008)
Chronic disease score [†] (≥ 4 vs < 4)	0.004 (0.002 to 0.006)	-0.00004 (-0.0007 to 0.0006)	-0.019 (-0.022 to -0.017)	0.015 (0.014 to 0.016)	0.0006 (-0.0001 to 0.001)
Prior HDS (yes/no)	-0.046 (-0.049 to -0.042)	-0.0002 (-0.0012 to 0.0008)	-0.015 (-0.020 to -0.011)	0.063 (0.061 to 0.065)	-0.002 (-0.003 to -0.0006)

* At cohort entry;

† In the year prior to cohort entry date;

§ ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the year preceding the cohort entry date and during follow-up;

£ ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the follow-up;

† Organic psychoses: ICD-9 codes 290-294; Other mental disorders: ICD-9 codes 300 to 316; Mental disability: ICD-9 codes 317 to 319); Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9 codes: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

Table A3: Differences of 1-year probabilities of transition from *HDS* to subsequent states of schizophrenia, by subject's characteristics

Variables	Multiple Linear Regression Coefficients (95% CI)			
	<i>Stable</i>	<i>LDS</i>	<i>HDS</i>	<i>Death</i>
Intercept	0.039 (0.038 to 0.040)	0.150 (0.141 to 0.158)	0.80 (0.793 to 0.810)	0.010 (0.008 to 0.012)
<i>Socio-demographic characteristics</i>				
Age ≤ 15	0.001 (-0.001 to 0.002)	0.010 (-0.005 to 0.025)	-0.012 (-0.028 to 0.005)	0.002 (-0.003 to 0.005)
15 < Age ≤ 25	0.001 (-0.0004 to 0.001)	0.012 (0.004 to 0.019)	-0.012 (-0.020 to -0.003)	-0.001 (-0.003 to 0.001)
25 < Age ≤ 35	0.0004 (-0.0003 to 0.001)	0.009 (0.002 to 0.015)	-0.008 (-0.015 to -0.0004)	-0.001 (0.003 to 0.0004)
35 < Age ≤ 45	0.0003 (-0.0004 to 0.001)	0.006 (0.00009 to 0.013)	-0.005 (-0.012 to 0.001)	-0.001 (-0.003 to 0.0004)
Age* > 45	Reference	Reference	Reference	Reference
Sex (Male/Female)	-0.0002 (-0.001 to 0.0003)	-0.002 (-0.007 to 0.003)	0.002 (-0.003 to 0.007)	-0.0004 (-0.002 to 0.001)
Site of residency† (rural versus urban)	0.0004 (-0.0004 to 0.002)	-0.003 (-0.010 to 0.005)	0.0007 (-0.007 to 0.008)	0.002 (-0.0004 to 0.003)
Social aid‡ (yes/no)	0.0003 (-0.0003 to 0.001)	0.002 (-0.003 to 0.007)	-0.003 (-0.009 to 0.002)	0.001 (-0.001 to 0.002)
<i>Severity of the disease</i>				
Past antipsychotics drugs† (yes/no)	-0.001 (-0.002 to -0.0003)	0.030 (0.024 to 0.037)	-0.027 (-0.033 to -0.020)	-0.003 (-0.004 to -0.001)
Antipsychotics injectable solution§ (yes/no)	0.002 (0.001 to 0.002)	-0.048 (-0.057 to -0.040)	0.047 (0.038 to 0.055)	-0.0003 (-0.003 to 0.002)
Lithium or valproic acid § (yes/no)	0.0002 (-0.001 to 0.001)			
Mono-therapy or no therapy§ (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference
Bitherapy§ (yes/no)	0.002 (0.001 to 0.002)	-0.043 (-0.050 to -0.036)	0.044 (0.036 to 0.051)	-0.002 (-0.004 to -0.0004)
<i>Antipsychotic treatment</i>				
Non antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	Reference	Reference	Reference	Reference
Typical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	-0.002 (-0.003 to -0.001)	0.078 (0.072 to 0.085)	-0.075 (-0.082 to -0.069)	-0.001 (-0.003 to 0.001)
Atypical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	0.015 (0.015 to 0.016)	0.099 (0.094 to 0.104)	-0.113 (-0.119 to -0.107)	-0.001 (-0.002 to 0.0004)
<i>Other comedication or comorbidity conditions</i>				
Antidepressive drugs§ (yes/no)	-0.0003 (-0.001 to 0.0003)	-0.005 (-0.011 to 0.0002)	0.0073 (0.001 to 0.013)	-0.002 (-0.003 to -0.0002)
Anxiolytic drugs § (yes/no)	-0.001 (-0.001 to 0.0002)	0.037 (0.031 to 0.043)	-0.038 (-0.044 to -0.03)	0.002 (-0.0001 to 0.003)
Organic psychoses ^{g,h} (yes/no)	0.003 (0.002 to 0.004)	-0.087 (-0.097 to -0.077)	0.082 (0.071 to 0.093)	0.002 (-0.001 to 0.005)
Other disorders ^{f,i} (yes/no)	0.003 (0.002 to 0.004)	0.042 (0.035 to 0.049)	-0.034 (-0.041 to -0.026)	-0.009 (-0.010 to -0.007)
Prior mental disability ^{f,i} (yes/no)	-0.001 (-0.003 to 0.00002)	-0.011 (-0.023 to 0.002)	0.005 (-0.008 to 0.019)	0.007 (0.004 to 0.010)
Diabetes ^{s,t} (yes/no)	0.001 (-0.00002 to 0.002)	-0.048 (-0.057 to -0.038)	0.048 (0.038 to 0.059)	-0.002 (-0.004 to 0.001)
Dyslipidemia ^{s,t} (yes/no)	-0.0002 (-0.001 to 0.001)	-0.003 (-0.010 to 0.005)	0.002 (-0.006 to 0.010)	0.001 (-0.001 to 0.003)
Hypertension ^{s,t} (yes/no)	0.002 (0.001 to 0.003)	-0.037 (-0.043 to -0.030)	0.034 (0.027 to 0.041)	0.001 (-0.001 to 0.003)
Coronary heart disease ^{s,t} (yes/no)	0.0002 (-0.001 to 0.001)	0.007 (-0.004 to 0.018)	-0.004 (-0.015 to 0.008)	-0.004 (-0.007 to -0.001)
Cerebrovascular disease ^{s,t} (yes/no)	0.0002 (-0.001 to 0.001)	0.002 (-0.012 to 0.016)	-0.006 (-0.021 to 0.009)	0.004 (0.001 to 0.008)
Chronic heart failure ^{s,t} (yes/no)	-0.002 (-0.001 to 0.002)	-0.018 (-0.037 to 0.0002)	-0.043 (-0.062 to -0.023)	0.004 (0.001 to 0.008)

Arrhythmia ^{§,£} (yes/no)	-0.001 (-0.002 to 0.0001)	-0.006 (-0.018 to 0.006)	0.007 (-0.006 to 0.020)	0.001 (-0.003 to 0.004)
Malignant Cancers ^{§,£} (yes/no)	0.001 (-0.001 to 0.002)	-0.077 (-0.087 to -0.066)	0.053 (0.042 to 0.065)	0.023 (0.020 to 0.026)
Prior hospitalization [†] (yes/no)	-0.002 (-0.002 to -0.001)	0.064 (0.0509 to 0.069)	-0.069 (-0.075 to -0.064)	0.007 (0.006 to 0.009)
Chronic disease score [†] (≥ 4 vs < 4)	0.001 (0.0003 to 0.002)	-0.043 (-0.050 to -0.036)	0.041 (0.034 to 0.048)	0.001 (-0.001 to 0.002)
Prior LDS (yes/no)	-0.009 (-0.009 to -0.008)	-0.083 (-0.088 to -0.078)	0.091 (0.085 to 0.096)	0.001 (-0.005 to 0.002)

* At cohort entry;

[†]In the year prior to cohort entry date;

[§]ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the year preceding the cohort entry date and during follow-up;

[£]ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the follow-up;

[£]Organic psychoses: ICD-9 codes 290-294; Other mental disorders: ICD-9 codes 300 to 316; Mental disability: ICD-9 codes 317 to 319); Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9 codes: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

Table A4: Differences of 1-year probabilities of transition from *Well/Stable* to subsequent states of schizophrenia, by subject's characteristics

Variables	Multiple Linear Regression Coefficients (95% CI)	
	<i>Well/Stable</i>	<i>Death</i>
Intercept	0.998 (0.998 to 0.998)	0.002 (0.002 to 0.002)
Socio-demographic characteristics		
Age ≤ 15	0.0003 (-0.0003 to 0.001)	-0.0003 (-0.001 to 0.0003)
15 < Age ≤ 25	0.003 (0.003 to 0.004)	-0.003 (-0.004 to -0.003)
25 < Age ≤ 35	0.005 (0.004 to 0.005)	-0.005 (-0.005 to -0.004)
35 < Age ≤ 45	0.0002 (-0.0001 to 0.0004)	-0.0002 (-0.0004 to 0.0001)
Age* > 45	Reference	Reference
Sex (Male/Female)	-0.003 (-0.003 to -0.003)	0.003 (0.003 to 0.003)
Site of residency† (rural versus urban)	0.0002 (-0.0001 to 0.0004)	-0.0002 (-0.001 to 0.0001)
Social aid† (yes/no)	0.0001 (-0.0001 to 0.0004)	-0.0001 (-0.0004 to 0.0001)
Severity of the disease		
Past antipsychotics drugs† (yes/no)	-0.003 (-0.004 to -0.003)	0.003 (0.003 to 0.004)
Antipsychotics injectable solution§ (yes/no)	0.0002 (-0.0004 to 0.0008)	-0.0002 (-0.001 to 0.0004)
Lithium or valproic acid § (yes/no)	0.0002 (-0.001 to 0.001)	-0.0002 (-0.001 to 0.001)
Mono-therapy or no therapy§ (yes/no)	Reference	Reference
Bitherapy§ (yes/no)	0.0002 (-0.004 to 0.001)	-0.0002 (-0.001 to 0.0004)
Antipsychotic treatment		
Non antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	Reference	Reference
Typical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	0.004 (0.003 to 0.004)	-0.004 (-0.004 to -0.003)
Atypical antipsychotics in the last 3 months ^e (yes/no)	-0.0003 (-0.001 to 0.0001)	0.0003 (-0.0001 to 0.001)
Other comedication or comorbidity conditions		
Antidepressive drugs§ (yes/no)	0.00002 (-0.0003 to 0.0003)	-0.00002 (-0.0003 to 0.0003)
Anxiolytic drugs § (yes/no)	-0.002 (-0.003 to -0.002)	0.002 (0.002 to 0.003)
Organic psychoses ^{e,£} (yes/no)	-0.0001 (-0.001 to 0.001)	0.0001 (-0.001 to 0.001)
Other disorders ^{†,£} (yes/no)	-0.0001 (-0.0003 to 0.0002)	0.0001 (-0.001 to 0.001)
Prior mental disability ^{†,£} (yes/no)	0.0001 (-0.001 to 0.001)	-0.0001 (-0.0002 to 0.0003)
Diabetes ^{§,£} (yes/no)	-0.00001 (-0.0004 to 0.0004)	0.00001 (-0.0004 to 0.0004)
Dyslipidemia ^{§,£} (yes/no)	0.0002 (-0.0002 to 0.001)	-0.0002 (-0.001 to 0.0002)
Hypertension ^{§,£} (yes/no)	-0.0001 (-0.0004 to 0.0002)	0.0001 (-0.0002 to 0.0004)
Coronary heart disease ^{§,£} (yes/no)	-0.00001 (-0.001 to 0.001)	0.00001 (-0.001 to 0.001)
Cerebrovascular disease ^{§,£} (yes/no)	0.00002 (-0.001 to 0.001)	-0.00002 (-0.001 to 0.001)
Chronic heart failure ^{§,£} (yes/no)	-0.013 (-0.014 to -0.012)	0.013 (0.012 to 0.014)

Arrhythmia ^{§,£} (yes/no)	-0.0001 (-0.001 to 0.001)	0.0001 (-0.001 to 0.001)
Malignant Cancers ^{§,£} (yes/no)	-0.0148 (-0.0004 to 0.0002)	0.015 (0.014 to 0.015)
Prior hospitalization [†] (yes/no)	-0.0002 (-0.001 to 0.0001)	0.0002 (-0.0001 to 0.001)
Chronic disease score [†] (≥ 4 vs < 4)	-0.0003 (-0.001 to 0.0001)	0.0003 (-0.0001 to 0.001)

*At cohort entry;

†In the year prior to cohort entry date;

§ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the year preceding the cohort entry date and during follow-up;

¶ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the follow-up;

£Organic psychoses: ICD-9 codes 290-294; Other mental disorders: ICD-9 codes 300 to 316; Mental disability: ICD-9 codes 317 to 319); Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9 codes: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

Appendix 1 : Details concerning models and the estimation of individual probabilities of transition based on individual risk factors profile and history

The initial and subsequent states of each model, describing the risk functions:

(M-1) First model: Initial state = *FE*; Subsequent states = *LDS, HDS, Well* and *Death*

(M-2) Second model: Initial state = *LDS*; Subsequent states = *LDS, HDS, Well, Stable* and *Death*

(M-3) 3-th model: Initial state = *HDS*; Subsequent states = *LDS, HDS, Stable* and *Death*

(M-4) 4-th model: Initial state = *Well* or *Stable*; Subsequent states = *Well/Stable* and *Death*

For each model, from (M-1) to (M-4), the Cox proportional hazard models for competing risks were performed using the Cumulative Incidence Function approach, in order to estimate individual transition probabilities:

Cumulative Incidence Function Method

The Cox proportional hazard model is given by :

$$h(t, X) = h_0(t) * \exp \sum \beta_i * x_i, \quad (1)$$

where :

t = time of event,

$h_0(t)$ = baseline hazard,

β_i = parameter of the model corresponding to the risk factor X_i .

In the presence of competing risks, the risk function specific to the subsequent state j of the schizophrenia is given by :

$$h_j(t) = h_{0,j}(t) * \exp(\sum \beta_{ij} * x_i - \sum \beta_{ij} * \bar{x}_i) \quad (2)$$

and the hazard rate for all cause by :

$$h_{tot}(t) = \sum h_j(t), \quad (3)$$

where :

h_{0j} = baseline hazard of the subsequent state j of the schizophrenia,

β_{ij} = parameter of the Cox model for competing risks corresponding to the risk factor X_i

and the subsequent state j of the schizophrenia

x_i = individual value of the risk factor X_i ,

et \bar{x}_i = average of risk factor X_i .

So, the cumulative incidence function is given by:

$$H_{tot}(t) = \int_0^t h_{tot}(u) du, \quad t \geq 0. \quad (4)$$

The cumulative incidence function specific to the subsequent state j of the schizophrenia is given by:

$$F_j(t) = P_j(T < t, J = j) = \frac{h_j(t)}{h_{tot}(t)} * (1 - \exp(-h_{tot}(t))). \quad (5)$$

This represents the proportion of subjects at risk at time 0 that will pass to the specific state j of schizophrenia in the interval $[0, t]$.

Table 1: Characteristics of patients in study cohort and in a 1,000 simulated cohorts

	Cohort study	Mean of 1,000 bootstrap samples (simulated cohorts) (mean \pm SD)
Number of subjects	14,320	14,320
<i>Socio-demographic characteristics</i>		
Age* (mean \pm SD)	39.1 \pm 12	39.0 \pm 1.6
Male	58.0%	58.1 \pm 0.4
Site of residency† (rural versus urban)	16.0%	16.6 \pm 0.3
Social Aid† (yes/no)	60.0%	59.9 \pm 0.4
<i>Antipsychotic drugs medication§ (yes/no)</i>		
Antipsychotics injectable solution	5.0%	5.1 \pm 0.02
Past antipsychotics drugs (yes/no)	45.6%	45.6 \pm 0.4
SGA monotherapy (yes/no)	21.5%	21.5 \pm 0.3
FGA monotherapy (yes/no)	16.3%	16.3 \pm 0.3
Bitherapy (yes/no)	7.8%	7.8 \pm 0.2
<i>Other comedication or comorbidity conditions</i>		
Lithium§ (yes/no)	4.4%	4.4 \pm 0.17
Antidepressive drugs§ (yes/no)	32.0%	31.7 \pm 0.4
Anxiolytic drugs § (yes/no)	42.4%	42.4 \pm 0.4
Other disorders†,£ (yes/no)	52.0%	52.3 \pm 0.4
Prior mental disability†,£ (yes/no)	2.7%	2.7 \pm 0.1
Diabetes§,£ (yes/no)	5.0%	4.9 \pm 0.2
Dyslipidemia §,£ (yes/no)	8.0%	7.9 \pm 0.2
Hypertension§,£ (yes/no)	12.0%	12.1 \pm 0.3
Coronary heart disease§,£ (yes/no)	3.0%	3.0 \pm 0.1
Cerebrovascular disease§,£ (yes/no)	1.0%	1.1 \pm 0.1
Chronic heart failure§,£ (yes/no)	0.8%	0.8 \pm 0.07
Arrhythmia§,£ (yes/no)	1.5%	1.5 \pm 0.1
Malignant Cancers§,£ (yes/no)	2.3%	2.3 \pm 0.1
Prior hospitalization† (yes/no)	21.0%	20.9 \pm 0.3
Chronic disease score† (≥ 4 versus 4)	12.9%	12.9 \pm 0.3

*At cohort entry date;

† In the year prior to cohort entry date;

§ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits or consulted pharmacies in the year prior to the cohort entry;

£Other mental disorders: ICD-9 code 300 to 316; Mental disability: ICD-9 code 317 to 319; Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia by ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass

grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

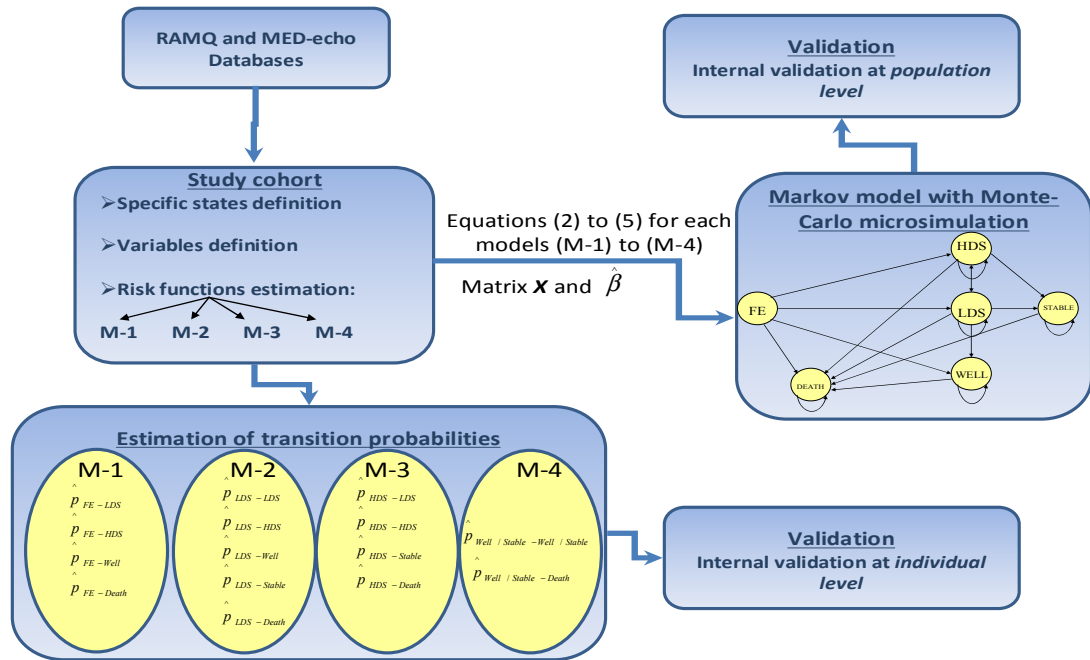
Table 2: Internal validation at individual level: Discrimination performances of the prediction model

Initial Specific state	Subsequent specific state	AUC (\pm SD [*])
<i>FE</i>	<i>Well</i>	0.75 (\pm 0.004)
<i>FE</i>	<i>HDS</i>	0.65 (\pm 0.05)
<i>FE</i>	<i>LDS</i>	0.66 (\pm 0.003)
<i>FE</i>	<i>Death</i>	0.76 (\pm 0.02)
<i>HDS</i>	<i>HDS</i>	0.63 (\pm 0.02)
<i>HDS</i>	<i>LDS</i>	0.61 (\pm 0.007)
<i>HDS</i>	<i>Stable</i>	0.73 (\pm 0.03)
<i>HDS</i>	<i>Death</i>	0.85 (\pm 0.06)
<i>LDS</i>	<i>LDS</i>	0.68 (\pm 0.004)
<i>LDS</i>	<i>HDS</i>	0.67 (\pm 0.01)
<i>LDS</i>	<i>Stable</i>	0.68 (\pm 0.01)
<i>LDS</i>	<i>Well</i>	0.71 (\pm 0.006)
<i>LDS</i>	<i>Death</i>	0.75 (\pm 0.04)
<i>Stable/Well</i>	<i>Stable/Well</i>	0.77 (\pm 0.04)
<i>Stable</i>	<i>Death</i>	0.78 (\pm 0.03)

^{*} obtained by bootstrap method

Table 3: Transition probabilities between specific states of schizophrenia

Initial state	Subsequent state	Transition probability	
		literature (10)	Model with 1-year cycles (mean \pm SD)
<i>FE</i>	<i>Well</i>	0.24	0.20 (\pm 0.16)
<i>FE</i>	<i>HDS</i>	0.15	0.131 (\pm 0.08)
<i>FE</i>	<i>LDS</i>	0.61	0.66 (\pm 0.17)
<i>FE</i>	<i>Death</i>		0.009 (\pm 0.01)
<i>HDS</i>	<i>HDS</i>	0.85	0.685 (\pm 0.11)
<i>HDS</i>	<i>LDS</i>	0.05	0.266 (\pm 0.11)
<i>HDS</i>	<i>Stable</i>	0.10	0.042 (\pm 0.01)
<i>HDS</i>	<i>Death</i>		0.007 (\pm 0.02)
<i>LDS</i>	<i>LDS</i>	0.80	0.72 (\pm 0.14)
<i>LDS</i>	<i>HDS</i>	0.05	0.09 (\pm 0.06)
<i>LDS</i>	<i>Stable</i>	0.10	0.056 (\pm 0.03)
<i>LDS</i>	<i>Well</i>	0.05	0.126 (\pm 0.09)
<i>LDS</i>	<i>Death</i>		0.008 (\pm 0.02)
<i>Stable</i>	<i>Stable</i>	1.00	0.994 (\pm 0.006)
<i>Stable</i>	<i>Death</i>		0.006 (\pm 0.006)
<i>Well</i>	<i>Well</i>	1.00	0.994 (\pm 0.006)
<i>Well</i>	<i>Death</i>		0.006 (\pm 0.006)



Internal validation at Individual level

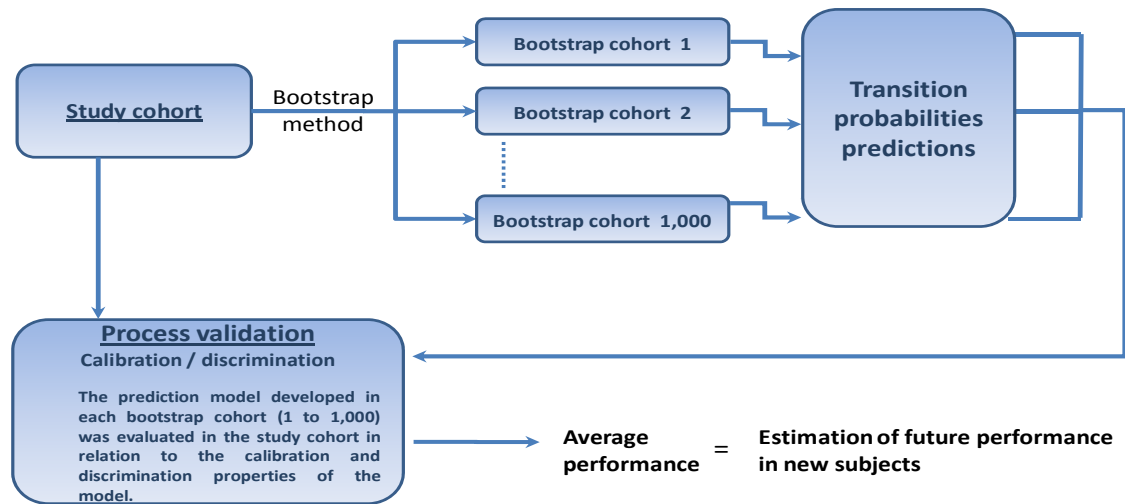


Figure 1: Predictive model: the structure and the steps of his development

*The Markov model of the course of schizophrenia after a first diagnosis. **FE** = first episode; **HDS** = high dependency state; **LDS** = low dependency state; **STABLE** = stable state; **WELL** = well state; **DEATH** = death state.

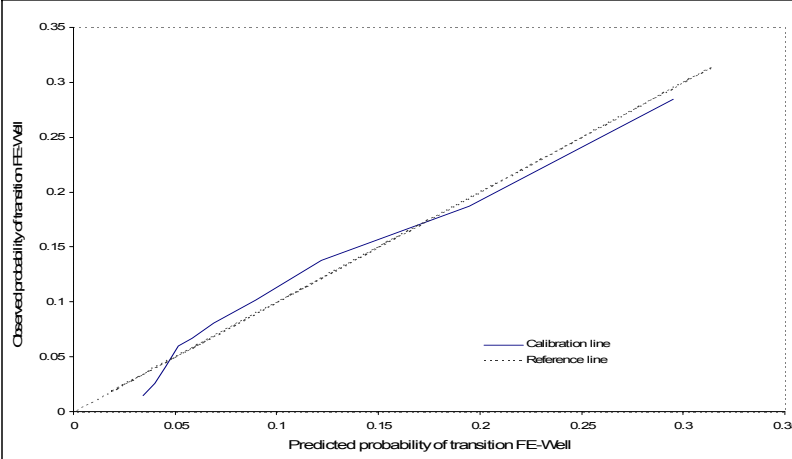
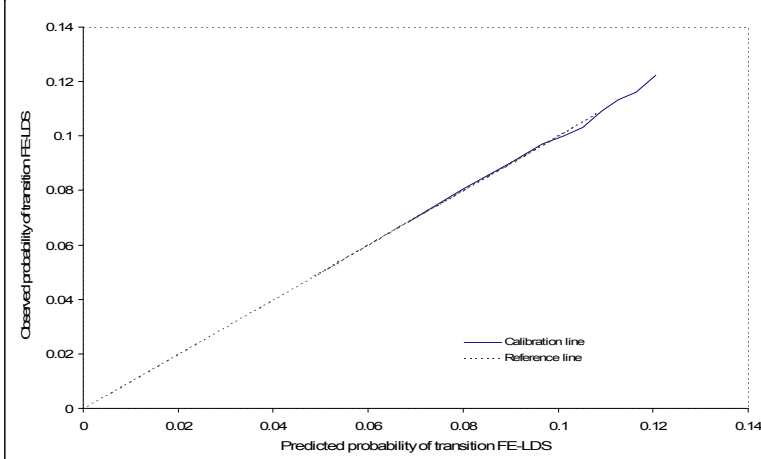
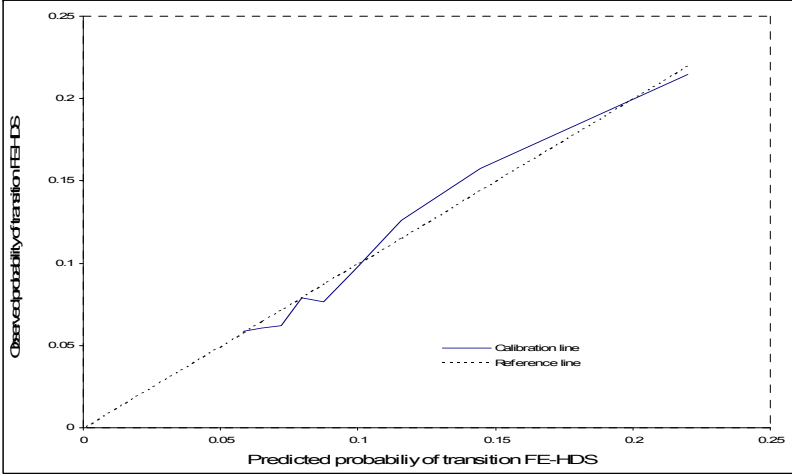
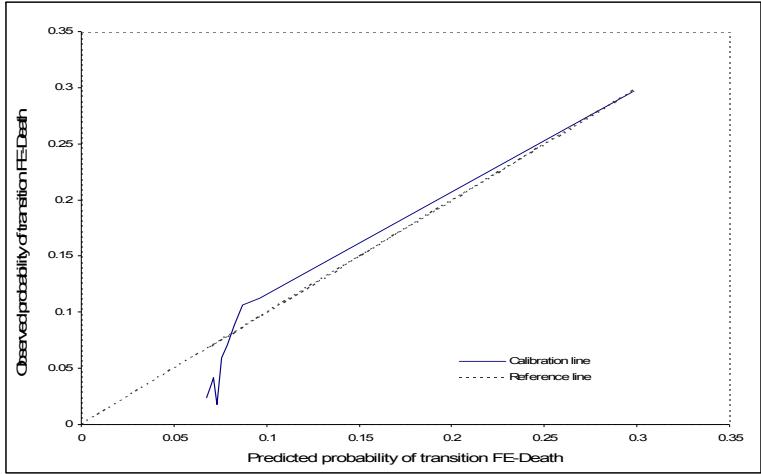


Figure 2: Internal validation at individual level: Calibration plots

Troisième axe de recherche

5.3 Direct Cost of Schizophrenia in Quebec, Canada: An Incidence-based Microsimulation Monte-Carlo Markov model

**Direct Cost of Schizophrenia in Quebec, Canada:
An Incidence-based Microsimulation Monte-Carlo Markov model**

Alice Dragomir, MSc,¹ Jean-Eric Tarride, PhD,² Jean-François Angers, PhD,³ Ridha Joobar, MD, PhD,⁴ Guy A Rouleau, MD, PhD⁵ Sylvie Perreault, BPharm, PhD¹

¹*Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada,* ²*Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University, Ontario, Canada,* ³*Mathematics and Statistics Department, University of Montreal* ⁴*Faculty of Medicine, McGill University,* ⁵*Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada*

Correspondence

Sylvie Perreault, BPharm, PhD,
Professeur titulaire
Chercheur National du FRSQ
Chaire sanofi aventis sur l'utilisation des médicaments
Faculté de pharmacie, CP 6128, Succursale Centre-Ville,
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7
Tel: (514) 343-6111
Fax: (514) 343-6120

Cover title: Direct Cost of Schizophrenia in Quebec

Keywords: costs of schizophrenia, direct healthcare cost, direct non-healthcare cost, Markov Model with Monte-Carlo microsimulations, cost-effectiveness

Word count: 4,969

Number of tables: 4

Number of figures: 1

Financial support was received from the Genome Canada, Genome Quebec and Canadian Institute of Health Research. All co-authors have read and approved the manuscript, which represents, to the best of our knowledge, honest and accurate work.

5.3.1 Abstract

Aim: Pharmacological strategies for schizophrenia have received increasing attention due to the development of new and costly drug therapies.

Objectives: To estimate the direct healthcare and non-healthcare cost of schizophrenia and to simulate cost reductions potentially obtained with a new treatment, in a cohort of patients newly diagnosed with schizophrenia, over the first 5 years following their diagnosis.

Methods: A microsimulation Monte-Carlo Markov model was used. Six discrete disorder states defined the Markov model: 1) first episode (*FE*); 2) low dependency state (*LDS*); 3) high dependency state (*HDS*); 4) Stable state (*Stable*); 5) Well state (*Well*); and 6) Death state (*Death*). Costs and individual probabilities of transition were estimated from the *Régie de l'assurance maladie du Québec* and *Med-Echo* databases and all analyses were performed under the government perspective.

Results: A total of 14,320 individuals were identified in the study cohort as newly diagnosed patients with schizophrenia. The mean direct healthcare and non-healthcare cost of schizophrenia over the first 5 years following diagnosis was estimated \$36,701 Canadian (CAN) (95% CI: 36,264 to 37,138). The direct healthcare cost accounted for 56.2% of the total cost, welfare assistance for 34.6% and long term care facilities for 9.2%. On the direct healthcare cost, hospitalisation cost accounted for 64.6%, medical cost for 11.4% and drug-related cost for 24%. In the case where a new treatment with 20% increase of effectiveness will be available, the direct healthcare and non-healthcare costs can be reduced up to 14.2%.

Conclusion: This model is the first Canadian model incorporating transition probabilities adjusted for individual risk-factor profiles and costs using real-life data. Our results indicate that a new treatment could possibly reduce hospitalization and long-term care

facility costs while potentially enabling patients to return to active employment that would in turn contribute to the reduction of the welfare assistance cost.

5.3.2 Introduction

Schizophrenia is the most costly of the mental illnesses. Recently, the direct healthcare and non-healthcare costs in Canada in 2004 were estimated to be \$2.02 billion and respectively, \$4.83 billion accounted for productivity losses associated with premature mortality and morbidity (1). The cause, origin and mechanisms of schizophrenia remain unknown, but a genetic component in the heritability of the disease is the most plausible theory, because the risk of developing schizophrenia increases with the degree of genetic linkage with a person who suffers from schizophrenia (2, 3).

Mental health research is booming especially in the development of medications derived from pharmacogenomics; the development of molecules from pharmacogenomics could improve the therapeutic response through the individualization of treatment and a better stabilization of the patients. In order to support the decision-making process regarding the funding of new treatments for schizophrenia, we recently developed and validated a microsimulation Monte-Carlo Markov model with probabilities of transition based on individual risk factor profiles derived from Quebec administrative databases. Our previous results yielded an accurate model of the course of schizophrenia in real-life settings, in terms of internal and external validity. The model offers a flexible structure for modelling schizophrenia, based on patient's characteristics and history, which affects the course of the disease over time. Furthermore, the model has memory and enables modeling of a high level of variability, which is particularly well suited for complex diseases such as schizophrenia.

This is important as schizophrenia shows a variable clinical course, such as after a first episode of schizophrenia, approximately 25% of patients are completely cured (4), but the majority continues to experience active episodes followed by episodes of remission. The results of a meta-analysis of the international literature shows that 40.2% of patients were considered improved after a mean follow-up duration of 5.6 years (5). Another meta-analysis on studies conducted mainly for a North American long-term study and the WHO estimates at between 21% and 57% the proportion of patients showing improvement in the long term, depending upon the stringency of criteria used to diagnose

schizophrenia (6). This variable clinical course may be the result of several factors, such as: the individual characteristics (clinical, genetic and environmental) (7), history of the schizophrenia (3, 8), as well as the non-compliance to the actual antipsychotic treatment (9). As such, Markov models with Monte-Carlo microsimulations are particularly appropriate to model the variable clinical course of schizophrenia and to inform decision makers. To illustrate the benefits of such models, the study objectives were to estimate the direct healthcare and non-healthcare costs of schizophrenia over the 5 years following diagnosis and to perform simulations in order to predict potential savings obtained from a new medication assumed to be more effective than the current standard of care.

5.3.3 Methods

5.3.3.1 Modeling the Natural Course of the Schizophrenia

In order to predict the future schizophrenia morbidity and mortality in a Canadian study population, we previously developed (10) a Markov model with Monte Carlo microsimulations (11). Through its capability to simulate changes in the subjects' risk factors, the model is quite well suited to the examination of the effects on subgroups of patients. Furthermore, the Monte Carlo structure enables the evaluation of variability and uncertainty. A cohort study was constructed using the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) and Med-Echo databases and was used to predict, for each cohort member, the transition probabilities between the specific states of schizophrenia and the direct healthcare costs, both used in the Markov model. The Monte-Carlo microsimulation is an individual level simulation that generates the histories of characteristics and outcomes for each individual patient; patient events and costs. Each patient was randomly selected to apply the model and all of a patient's events and costs were counted during the simulations using tracker variables. The tracker variables were used in the model in order to add memory to the model. These will allow us to know the simulated course of each patient, in term of the specific states that were transited during the 5-years simulation and the associated specific costs, respectively. In addition, the previous events, specific states of schizophrenia, were used in the model as covariables in order to predict further transition probabilities. Because the course of schizophrenia can change during the first 5

years of the disorder, the model simulates incident events (specific states) and costs for persons with schizophrenia over a 5-year period following the diagnosis. The model has a one-year cycle and was built using TreeAge Pro 2009 (Release 1.0.2, TreeAge Software Inc.).

5.3.3.2 Modeling Schizophrenia Disease States

The model enables the dynamic behaviour of a disease to be simulated over time. The Markov model with Monte Carlo microsimulations is a state-transition model (Figure 1) with 6 disease states identified based on literature review (12): 1) first episode (*FE*); 2) low dependency state (*LDS*); 3) high dependency state (*HDS*); 4) Stable state (*Stable*); 5) Well state (*Well*); and 6) Death state (*Death*).

5.3.3.3 Data Sources

The data was collected from the RAMQ and Med-Echo databases, both of which administer public healthcare insurance programs in the province of Quebec, Canada (almost 8 millions of habitants). The Med-Echo database contains information on acute care hospitalizations, such as date of admission, length of stay, origin and destination of the patient, and primary and up to 15 secondary diagnoses (ICD-9 codes) (13). The codes of destination can identify whether the person was transferred to a long-term care facility. The RAMQ has four types of databases: 1) the beneficiaries' database lists age, gender, social assistance status and date of death for all registered people; 2) the medical services dataset contains claims for all inpatient and ambulatory services and includes information such as the date, nature and location of the medical services, diagnoses and procedure codes as well as associated costs – the diagnostic codes are classified according to the International Classification of Diseases Ninth Revision (ICD-9) (13) and all surgical procedure codes are compliant with the Canadian Classification of Diagnostic, Therapeutic and Surgical Procedures (14); 3) the admissibility database lists the periods of eligibility to the RAMQ's Public Prescription Drug Insurance Plan; and 4) the pharmaceutical database provides data on medications dispensed in community drugstores such as the date of filling, name of the drug, dose, quantity, dosage form, duration of

therapy and cost of the drugs (insured and paid by patients). Even though the RAMQ reimburses the costs of physician visits, hospitalizations and procedures for all Quebec residents, it only reimburses the costs of prescription drugs for a portion of the residents. This portion is estimated at about 43% of Quebec's population (15), however representing 95% of subjects with 65 years old and more.

All databases contain a unique identifier, the individual's health insurance number, which serves as a link between them. The pharmaceutical database has been evaluated and its validity confirmed (16). Moreover, validity studies have been done for several medical services claims contained in the Quebec administrative databases (17, 18).

Various sources were also used to estimate costs from which no information was available in RAMQ and Med-Echo databases (e.g. non-healthcare costs). Thus, a review of the schizophrenia specific published literature and Statistics Canada reports and documents were used in order to complete the estimation of schizophrenia healthcare and non-healthcare direct costs.

5.3.3.4 Definition of Study Cohort

We selected all patients up to 60 years old who were diagnosed with schizophrenia, as defined by the ICD-9 code 295, between January 1998 and December 2005. In order to be eligible, patients had to be insured under the provincial drug plan for at least one year prior to cohort entry and had not received a diagnosis for a psychosis, as defined by ICD-9 codes 290-299, in the two years prior to entry into the cohort. The cohort entry date is defined as the date of the first diagnosis in the selection period. The exclusion criteria were designed for the identification of incident cases of schizophrenia spectrum disorders.

Subjects were followed from the date of the first diagnosis for schizophrenia until they had lost their RAMQ drug insurance coverage, had died or had reached the end of the study period, June, 2006. The length of follow-up was defined as the time between the cohort entry date and the end of the follow-up.

A total of 14,320 individuals were identified as newly diagnosed patients with schizophrenia, with an average follow-up of 4.4 (\pm 2.6) years. The baseline characteristics of the study cohort are described in details in our previous study (10).

5.3.3.5 Transition Probabilities and Risk Factor Profile

Based on their risk factor profile, each cohort member had individual transition probabilities between schizophrenia specific states. These probabilities were estimated in our previous work. All covariables that were found as risk factors for the prognosis of the 5 health states defining schizophrenia (e.g. *Death*, *HDS*, *LDS*, *Stable* or *Well* state) were first identified using Cox-regression models for competing risks, and then used in order to derive individual transition probabilities. The electronic Appendix A-1, contains details of the methods used to estimate the individual transition probabilities adjusted for the risk factors. All risk factors were previously described (10), but some details are provided in the present study in the appropriate table footnote.

5.3.3.6 Costs Assignment

Healthcare Costs

Healthcare costs were estimated for each 1-year transition period defining the Markov model. Direct costs were assigned in Canadian dollars (\$) expressed in 2006 dollars, using the RAMQ medical and pharmaceutical databases and the Med-Echo database, and were categorized as either costs for medical services, drug related and hospitalization. RAMQ medical database was used to estimate the direct medical costs by summing the cost of medical visits, procedures and the laboratory and diagnosis tests in the community. The RAMQ pharmaceutical database was also used to calculate the drug-related costs by summing all ambulatory prescription drug costs.

The Med-Echo database was used to determine whether a patient was hospitalized during the period of analysis and estimate the total duration of hospitalization. The cost of hospitalization was calculated for each person, by multiplying the total duration of

hospitalization by \$750, the mean per diem cost of hospitalization in Quebec in 2006. This amount includes nursing care, laboratory tests, drugs, laundry, food, administration, and maintenance costs (Quebec Ministry of Health and Social Services, Direction of Resources Allocation, September 2007, unpublished data).

All medical, drug-related and hospitalization costs were estimated in relation to observed course of schizophrenia by 1-year cycles. The 1-year average cost was estimated for subjects staying more than 1 cycle in the same specific state of schizophrenia.

Based on the fact that schizophrenia is a disorder with several comorbidities, all categories of costs were estimated using the all-cause cost method that sums all the expenditures incurred during the period of analysis (19). In order to build confidence intervals and estimate the mean standard error for these costs, we used the bootstrap method with 1,000 iterations.

Statistical Analysis System Software (version 9; SAS Institute, Cary, North Carolina) was used for this section and all tests were two-sided with a significance threshold of 5%.

Long term care facilities Cost

In the cohort study, the number of patients in long term care facilities was estimated based on the RAMQ and Med-Echo databases. In Quebec, the long term care facilities include residencies for the elderly, facilities for the persons with mental disorders as well as other residential care facilities. The costs of operating the facilities for the persons with mental disorders were obtained from a Statistics Canada survey for the 2003-2004 period (20). In Quebec, data pertaining to the costs of operating such facilities include amounts related to activities that are outside the scope of residential care, such as outpatient or hospital care (20). The mean resident-day cost in long term care facilities, as published in the Statistics Canada survey for the 2003-2004 period, was at \$422.1.

Welfare assistance Cost

An important proportion of the patients suffering from schizophrenia are either on provincial or federal welfare assistance (disability income assistance plans). The rate of unemployment was estimated using RAMQ databases and validated with the proportion of subjects receiving welfare assistance for a disability related to mental disorders. The last proportion was obtained using published data from Ministère de l'Emploi et de la Solidarité sociale of Quebec (MESS) (21). From the same data, we also obtained the average benefit paid for welfare assistance.

The MESS of Quebec estimates that 41.3% of individuals (54,115 patients) receiving welfare assistance have a disability related to mental disorders. Of these, a proportion of 91.95% received welfare assistance for a consecutive duration of more than 2 years. In February 2010, the average benefit paid for welfare assistance was estimated at \$828.48. The welfare assistance is paid to people with severe employment constraints in relation to the physical or mental state, for an unlimited or permanent period.

5.3.3.7 Cost analysis

The direct healthcare and non-healthcare costs were estimated over the 5-year period after diagnosis for schizophrenia using the microsimulation Monte-Carlo Markov model we had developed. A number of the 14,320 incident subjects were simulated in order to apply the model and each subject had his or her own risk factor profile and history, which was used to predict the individual transition probabilities between specific states of schizophrenia. The direct healthcare and non-healthcare costs included the medical cost, drug-related cost, hospitalization cost, long-term care facility cost and welfare assistance cost.

The Monte-Carlo microsimulations allowed us to estimate the mean direct healthcare and non-healthcare costs per subject for the 5-year period following the diagnosis, based upon the individual predictions of the costs. Therefore, using individual predictions of cost as outcomes, a multiple linear regression model was performed in order

to evaluate the impact of each risk factor on the mean healthcare and non-healthcare costs of schizophrenia over the 5-year following diagnosis.

In order to estimate the total direct healthcare and non-healthcare costs of a cohort of patients newly diagnosed with schizophrenia over a 5-year period following the diagnosis, the average cost was multiplied by a estimated total of 2,500 new diagnosed patients per year, in the population of Quebec with an incidence of approximately 30 new cases of schizophrenia for 100,000 subjects-years.

Using tracker variables, the model recorded the transition between disease states and created an individual history of the disease, such as the number of each specific states of schizophrenia that each subject transits over the 5-year period following the diagnosis. Based on this, the direct healthcare and non-healthcare costs per patient over the 5-year period was estimated by stratifying the total of 14,320 simulated patients by their disease course. Over the 5-year period, five potential disease courses were defined mutually exclusive, such as: 1) *FE-Well*: indentifying the subjects who had recovered after the *FE*; 2) *FE-LDS*: for subjects who had experienced at least one *LDS*; 3) *FE-LDS-HDS*: for subjects who had experienced at least one *LDS* and one *HDS*; 4) *FE-HDS*: for subjects who had been in *HDS* throughout the entire period; and, 5) *FE-Death*: those entering in *Death* state over the 5-year period.

5.3.3.7 Evaluation of the clinical and economical impact of a new treatment

In order to simulate advantages that could potentially be obtained by the introduction of a new pharmacotherapy, two alternatives were compared. The first alternative was the actual model that incorporates costs and probability transitions derived from the study cohort, while the new model was simulated with few assumptions. We initially assumed that the new pharmacotherapy would improve the situation of the patients suffering from schizophrenia, such as: more patients would have a better prognosis with the new therapy, and respectively, less patients would go into *HDS* or *Death*. We first considered: a reduction of 20% of the probabilities of transition to poorer prognosis states, simultaneous with the increased chance to pass into a better state. Even if we expected that the new

therapy would be more expensive than the existing therapies, to better evaluate the impact of the increased effectiveness on costs, we simulated an optimistic situation by assuming no increases with respect to drug-related or medical costs. A more realistic situation was simulated by assuming a 40% increase in drug-related costs and, respectively, a \$300 increase in medical costs in relation to potential additional laboratory or diagnosis tests. Considering these assumptions, in order to measure the clinical impact of such therapy, we estimated the direct healthcare and non-healthcare costs per person over the 5-year period after the diagnosis of schizophrenia and, respectively, stratified by disease course.

5.3.3.8 Sensitivity Analyses

First, we tested the stability of the cost results in the actual model, by varying the rates of unemployment in relation to the disease states, such as: 0% and 10% for *Stable*, 20% and 60% for *LDS* and, respectively, 70% and 90% for *HDS*. Second, we tested assumptions in relation to the new model (potential new treatment). Considering that the new treatment may produce variable improvement in relation to the specific state of schizophrenia, we tested the stability of the results by assuming that the new potential therapy produced superior improvement only in patients passed in *LDS* or *Well* states after *FE*, but not for those passed in *HDS* after *FE*. We have also tested: 10% and 30% increase in effectiveness, 20% and 40% increase in drug-related costs and, respectively, \$100 and \$500 increase in medical costs.

5.3.3.9 Ethical Considerations

No patient or physician identifiers were provided to the researchers; only scrambled identifiers were used throughout the study. The Research and Ethics Committee of the University of Montreal approved the study.

5.3.4 Results

5.3.4.1 Costs Assignment

Healthcare Costs

Based on the RAMQ and Med-Echo databases, the average direct healthcare cost was estimated over 1-year cycles between specific states and ranged from \$10,342.5 (95% CI: 9,982–10,748) in the first year of follow-up to \$1,313.8 (95% CI: 1,188–1,433) in the Well/Stable condition (the average of 1-year cycles in this condition). The results are presented in Table 1 by type of costs: medical costs, drug-related costs, hospitalization costs, and by total direct healthcare costs. In the year after the **FE**, the hospitalization costs accounted on average for 67% of the total direct healthcare costs, the drug-related costs for 17%, and respectively, medical costs for 16%. In the year after an **LDS** the distribution by type of costs seems similar to that after **FE**, but three times less in absolute value. In contrast in the year after an **HDS**, the hospitalization costs accounted for 87% of the total cost, with a mean cost of hospitalization approximately two times higher than in the year after an **LDS**. In the year after a **Well** or **Stable** state, the results showed a different distribution of costs, such as: on average, the drug-related costs accounted for 57%, and hospitalization costs for about 33% of the total direct healthcare costs.

Long term care facilities costs

Using the RAMQ and Med-Echo databases, we found that after a **FE**, 123 patients of the study cohort went into a long term care facility. This represents 6% of the patients that passed into an **HDS** after an FE. The data obtained from the Statistics Canada survey, for the 2003-2004 period, show a number of 19 facilities for persons with mental disorders in the province of Quebec for a total of 783 approved beds.

Welfare assistance Costs

Using the pharmaceutical RAMQ database, we found that 60% of the subjects were covered by a social assistance plan and were receiving welfare assistance. In the study cohort, after one year of follow-up, 9,451 (65.5%) subjects passed into **LDS**, 1,861 (12.5%) into **HDS**, 2,864 (20%) totally recovered, and 144 had died (1%). Based on the distribution of the cohort subjects between disease states and assuming the rate of unemployment in each disease state, such as: 0% for **Well** state, 5% for **Stable** state, 40% for **LDS** and 80% for **HDS**), we estimated a weighted mean rate of unemployment of 63%.

5.3.4.2 Cost analysis

Since our study cohort identified a total of 14,320 newly diagnosed patients with schizophrenia, the Markov model with Monte-Carlo microsimulations was performed in order to simulate outcomes (costs and specific states) of a 14,320 simulated patients. Therefore, the model estimated a mean direct healthcare and non-healthcare cost over the 5-year period of \$36,701 (95% CI: 36,264–37,138), distributed as: \$20,530 per person (95% CI: 20,395-20,644) in direct healthcare costs, \$4,506 per person (95% CI: 4,345-4,667) for long term care facilities, and \$12,674 per person (95% CI: 12,472-12,810) for welfare assistance. In addition, the hospitalization costs accounted for 65.1% of the direct healthcare costs, drug-related costs for 23.8%, and, respectively, medical costs for 11.1%.

Table 2 presents the results of the multiple linear regression, evaluating the impact of each risk factor on the direct healthcare and non-healthcare costs, estimated over the 5 years following the diagnosis of schizophrenia. The adjusted determination coefficient (adjusted R-Square) was 0.54 and the intercept coefficient was estimated at \$10,503 (95% CI: 9,528-11,483). The most important predictors associated with the increase in direct healthcare and non-healthcare costs were the fact of having experienced an **LDS** or **HDS** over the 5 years following the diagnosis of schizophrenia. For these patients, the model estimated that costs increased by \$26,088 (95% CI: 25,351-26,858), and, respectively, \$68,756 (95% CI: 67,624-69,882), compared with patients that go directly into a **Well** or

Death state after an FE. In addition, the severity of schizophrenia, as identified by the usage of lithium or valproic acid, antipsychotic injectable solution or by having bitherapy during follow-up was associated with an increased cost of between \$2,160 and \$3,506. For the subjects having gotten at least one antipsychotic prescription in the previous 3 months before going into another state, the model predicts a cost reduction of approximately \$2,000 for both FGA and SGA. Moreover, when only the subjects with at least one **HDS** in the 5 years following their diagnosis were considered, the reduction associated with SGA was of \$14,543 (95% CI: 10,960-18,127), and, respectively, with FGA was of \$7,393 (95% CI: 2,489-12,297); data not showed.

Over a 5-year period, the total direct healthcare and non-healthcare costs for a cohort of 2,500 new cases of schizophrenia diagnosed over a one year period in Quebec was estimated at \$91.8 million (95% CI: 90.7-92.9), with approximately \$51.3 million accounting for direct healthcare, \$11.3 million for long-term care facilities, and \$31.7 million for welfare assistance.

The results concerning the direct healthcare and non-healthcare costs per patient over the 5-year period stratified by the disease course are presented in Table 3. Over the 5 years following the diagnosis, the minimum estimated cost was for subjects recovered after the **FE** (\$8,822) and, respectively, the maximum cost was estimated for those patients with the worst course of schizophrenia, such as remaining in **HDS** for the entire period (\$99,291).

5.3.4.3 Evaluation of the clinical and economical impact of a new treatment

In the case where a new treatment will be available, under the optimistic scenarios, the estimated mean direct healthcare and non-healthcare costs over the 5-year period following the diagnosis is set at \$31,334 (95% CI: 31,116-31,546), resulting in a 14.2% reduction of the costs (Table 4). For the entire cohort of 14,320 persons, undergoing a new treatment with 20% increased effectiveness will potentially produce \$74.3 million in savings over a 5-year period, principally attributable to the reduction in hospitalization

costs and long term care facility costs and to the increased number of patients that could potentially be able to integrate active employment.

5.3.4.4 Sensitivity Analysis

The results of the sensitivity analysis are presented in Table 4. These show stable estimates in relation to the selected assumptions. Therefore, even for the less optimistic scenario (60% increasing of drug-related costs and additional \$500 for medical costs) the new model continues to dominate the actual model.

5.3.5 Discussion

In the present study, we estimated, for the first time in Canada, the direct healthcare and non-healthcare costs of schizophrenia in real-life settings based on risk factor profiles and stratified by the potential course of schizophrenia using a large prospective cohort from Quebec. The course of schizophrenia was modeled using a Markov model with Monte-Carlo microsimulations, which we previously developed and validated (10) in order to be used for cost-effectiveness evaluations of new therapies.

After a 5-year period following the diagnosis, our model predicted that a proportion of 19.8% of subjects newly diagnosed for schizophrenia were recovered, 54.3% were for at least 1 year into an **LDS** and remained in this state or move to an improved state (**Stable** or **Well**), 19.8% were alternatively into **LDS** or **HDS**, 4.5% stayed for the entire period into **HDS**, and 1.7% died in follow-up. The results show direct healthcare and non-healthcare costs associated with the worst possible course of schizophrenia, with the exception of **Death**, of approximately \$100,000 for a 5-year period and approximately \$33,000 for the better prognosis course with the exception of **Well** state.

The results of cost simulations evaluating the actual situation with a new situation stemming from a possible new therapy with 20% increased effectiveness show that even if this new therapy would increase the drug-related costs by 60% and \$500 in medical costs,

the new situation would dominate over the actual situation. Therefore, for comparable direct healthcare and non-healthcare estimated costs, the new therapy can produce an approximate 5.5% increase in the proportion of subjects with better prognosis courses of schizophrenia and simultaneously decrease the proportion of subjects into a less optimistic prognosis.

This is well known that the existing antipsychotic therapies have some efficacy, but also multiple side effects (22-25), in general not insignificant, producing important effects on the mortality and morbidity of the patients (26-30). With the new potential therapy discovery, we hope that not only the effectiveness of treatments for schizophrenia will improve, but also diminish the number and the significance of these side effects. Consequently, since less morbidity is correlated with the decrease of the direct healthcare costs, we estimate that our results in relation to the cost savings potentially produced by the new treatment are underestimated.

Our results are consistent with those obtained with a discrete event model of the course of schizophrenia developed by Guest and Cookson (12), where over the 5 years after diagnosis of schizophrenia, the direct healthcare and non-healthcare costs of schizophrenia in the UK was about £8,690 per subject-year, with a slight difference due to the costs of hospitalization. In Canada, the same cost estimated by Goeree et al. (1) in 2004 was approximately \$7,363 per subject-year versus \$7,340 per subject-year in our study. We mention that this cost does not include the cost associated with welfare assistance, and, in addition, the cost for non-acute hospitalizations for long-term admissions is more than 5 times higher than our cost estimated for long-term care facilities. This reflects the difference between Quebec and the rest of the Canada in relation to the number of long-term care facilities, because data obtained from Statistics Canada reports 783 operating facilities beds for patients with mental health in Quebec, from a total of 16,153 beds in Canada. When correlated with the number of individuals in each population, this represents a ratio of 5:1 facilities per 10,000 subjects in Canada in relation to Quebec. Moreover, in the Goeree et al. (1) study, the subjects were prevalent cases of schizophrenia.

One of the major advantages of modeling schizophrenia based on Monte-Carlo microsimulations is the fact that the model simulates the dynamic course of schizophrenia by integrating probabilities of transition adjusted for several potential predictors variables, that allows accounting for the variability inter-subjects without increasing the number of specific states used in the Markov model. Moreover, because microsimulations allowed us to have the characteristics and history of each subject and the individual course of the schizophrenia, we were able to estimate the cost of schizophrenia for the 5-year period following the diagnosis stratified by disease course as well as evaluate the impact of each risk factor on these costs.

Our present study has also some limitations, mainly inherent in the analysis of administrative databases. First, we defined the schizophrenia specific states by the use of healthcare resources rather than clinical symptomatology and, for this reason, for a person who is homeless or is incarcerated from which the use of resources will be less correlated with the severity of the disease. Second, only patients insured under the public system were selected. Considering the particularity of the disease, where most people suffering from schizophrenia are unemployed (31) and single (32), with limited access to a private insurance plan, we can estimate that the RAMQ program covers a good proportion of this population. We can appreciate that the transition probabilities and direct healthcare costs, estimated using public insurance plan, were properly applicable in both context of private and public insurance plans. Third, concerning the cost estimates, our study did not include indirect costs, such as: costs of productivity lost for patients or families and caregivers, or other direct non-healthcare costs, such as: costs of policing, investigation, legal defence and prosecution, costs of incarceration or costs of use of provincial mental health services. Fourth, the rates of unemployment by specific states of schizophrenia were the estimations based on our convictions. A relatively recent review (33) of studies principally published between 1990 and 2000 showed a variation from 3% to 43% of the rate of employment in the US and, respectively, a variation from 8% to 35% in the European studies. In the present study, the weighted average rate of unemployment estimated at 63% was close to the lower limits observed in previous studies. Fifth, the budget impact analysis was made using hypothetical scenarios and without counting for specific states utilities, which is often used for decision making. Finally, we can also mention one limit of the model

themselves, since a Markov model with Monte-Carlo microsimulations with the probabilities of transition estimated for each patient using the administrative databases is a very complex model, with high time, personal and physical resources consumption.

To the best of our knowledge, the present study is the first evaluation of direct healthcare and non-healthcare costs of schizophrenia based upon a large population study and a Markov model with Monte-Carlo microsimulations that simulates the natural course of the schizophrenia and costs in real-life settings. We hope that the economic evaluations based on this model will provide useful information to the Canadian healthcare decision-making process, especially in identifying preventive strategies applicable in sub-groups of patients with similar risk factors profiles and in supporting decision of investment in research for the development of new treatments.

5.3.6 Acknowledgements

This research was entirely funded by Genome Quebec and Genome Canada. Sylvie Perreault is national researcher who receives financial support from the Fonds de recherche en santé du Québec. Alice Dragomir has received a doctoral research scholarship, the Frederick Banting and Charles Best Canada Graduate Scholarships, from the Canadian Institutes Health Research (CIHR). Guy A. Rouleau is supported by the CIHR. We are grateful to the *Commission d'accès à l'information du Québec* and to the *Comité de recherche et d'éthique de l'Université de Montréal* for authorizing the study.

5.3.7 References

1. Goeree R, Farahati F, Burke N, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin* 2005;21:2017-28.
2. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:274-85.
3. Bromet EJ, Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:871-81.
4. The Scottish first episode schizophrenia study. VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings. The Scottish Schizophrenia Research Group. *Br J Psychiatry* 1992;161:496-500.
5. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.
6. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry* 2005;50:892-900.
7. Mueser K, Jeste, DV. *Clinical Handbook of Schizophrenia*. New York: The Guilford Press; 2008.
8. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001;50:884-97.
9. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241-7.

10. Dragomir A, Angers J-F, Tarride J-E, Joobert R, Rouleau G, Perreault S. Development and Validation of a predictive model for People with Schizophrenia: A Microsimulation Monte-Carlo Markov Model. Sept 2010; Under review to Value in Health.
11. Hunink MGM, Glasziou PP, Siegel JE, Weeks JC, Pliskin JS, Elstein AS, Weinstein MC. Decision Making in Health and Medicine: Interpreting Evidence and Values. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
12. Guest JF, Cookson RF. Cost of schizophrenia to UK Society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics* 1999;15:597-610.
13. World Health Organization. International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and cause of death. 9th revision. Geneva, Switzerland.: World Health Organization; 1977.
14. Statistics Canada HD. Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures. 2nd edition. Ottawa, Ontario, Canada: Statistics Canada Health Division; 1986.
15. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2005-2006. Gouvernement of Quebec 2006.
16. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, et al. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48:999-1009.
17. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57:131-41.

18. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, et al. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000;53:183-94.
19. Akobundu E, Ju J, Blatt L, et al. Cost-of-illness studies : a review of current methods. *Pharmacoeconomics* 2006;24:869-90.
20. Statistics Canada. Residential care facilities 2003/2004. Ottawa 2006: Catalogue no. 83-237-XIE.
21. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité sociale. Rapport statistique sur la clientèle des programmes d'assistance sociale. Quebec, 2010.
22. Kane JM. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:1396-408.
23. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
24. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002;63:425-33.
25. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:290-6.
26. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998;59:294-9.

27. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, et al. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002;70:19-26.
28. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. 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* 2005;80:19-32.
29. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005;7:424-30.
30. Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2007;298:1794-6.
31. Rosenheck R, Leslie D, Keefe R, et al. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:411-7.
32. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, et al. Correlates of subjective quality of life in people with schizophrenia: findings from the EuroSC study. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:87-94.
33. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:337-49.

5.3.8 Figures Legends

Figure 1: The Markov model of the course of schizophrenia after a first diagnosis

FE = first episode; *HDS* = high dependency state; *LDS* = low dependency state; *STABLE* = stable state; *WELL* = well state; *DEATH* = death state.

Electronic Appendix

A-1: Technical details of the definition of the disease states and of the estimation of the individual transition probabilities based on transition probabilities functions adjusted for the risk factors.

Definition of Disease States

Using the RAMQ and Med-Echo databases, the Markov model states were based on resources use. Different states of schizophrenia were defined according to the number of medical or health professional consultations such as: **1) FE:** first diagnosis of schizophrenia at cohort entry date; **2) LDS:** short-term hospitalisation or less that 10 medical visits per year with a mental disorder diagnosis; **3) HDS:** long-term hospitalisation or institutionalization or more that 10 medical visits per year with a mental disorder diagnosis; **4) Stable:** one medical visit per year with a mental disorder diagnosis; **5) Well:** no diagnosis of mental disease; **6) Death.**

Models used to estimate the probabilities of transition used in the Markov model:

(M-1) First model: Initial state = **FE**; Subsequent state = **LDS, HDS, Well** and **Death**

(M-2) Second model: Initial state = **LDS**; Subsequent state = **LDS, HDS, Well, Stable** and **Death**

(M-3) 3-th model: Initial state = **HDS**; Subsequent state = **LDS, HDS, Stable** and **Death**

(M-4) 4-th model: Initial state = **Well** or **Stable**; Subsequent state = **Well/Stable** and **Death**

For each model, from (M-1) to (M-4), the Cox proportional hazard models for competing risks were performed using the *Cumulative Incidence Function* approach, in order to estimate individual transition probabilities:

Cumulative Incidence Function Method

The Cox proportional hazard model is given by :

$$h(t, X) = h_0(t) * \exp \sum \beta_i * x_i, \quad (1)$$

where :

t = time of event,

$h_0(t)$ = baseline hazard,

β_i = parameter of the model corresponding to the risk factor X_i ,

In the presence of competing risks, the risk function specific to the subsequent state j of the schizophrenia is given by :

$$h_j(t) = h_{0j}(t) * \exp(\sum \beta_{ij} * x_i - \sum \beta_{ij} * \bar{x}_i) \quad (2)$$

and the hazard rate for all cause by :

$$h_{tot}(t) = \sum h_j(t), \quad (3)$$

where :

h_{0j} = baseline hazard of the subsequent state j of the schizophrenia,

β_{ij} = parameter of the Cox model for competing risks corresponding to the risk factor X_i

and the subsequent state j of the schizophrenia

x_i = individual value of the risk factor X_i ,

et \bar{x}_i = average of risk factor X_i .

So, the cumulative incidence function is given by:

$$H_{tot}(t) = \int_0^t h_{tot}(u) du, \quad t \geq 0. \quad (4)$$

The cumulative incidence function specific to the subsequent state j of the schizophrenia is given by:

$$F_j(t) = P_j(T < t, J = j) = \frac{h_j(t)}{h_{tot}(t)} * (1 - \exp(-h_{tot}(t))). \quad (5)$$

This represents the proportion of subjects at risk at time 0 that will pass to the specific state j of schizophrenia in the interval $[0, t]$.

Table 1: Direct healthcare costs estimates for 1-year cycles between specific states of schizophrenia

States transition	Mean Drug-related Costs* (95% IC [†])	Mean Medical Costs (95% IC)	Mean Hospitalization Costs (95% IC)	Mean Direct healthcare Costs (95% IC)
<i>FE-Well</i>	1245 (1160-1370)	531 (486-566)	2172 (1763-2574)	3948 (3463-4399)
<i>FE-LDS</i>	1844 (1788-1888)	1771 (1707-1838)	6987 (6629-7438)	10602 (10193-11056)
<i>FE-HDS</i>	1791 (1669-1930)	1749 (1646-1894)	13080 (11765-15178)	16619 (15246-18653)
<i>FE-Death</i>	2690 (1679-4049)	10636 (5786-17451)	18866 (11214-27316)	32192 (22875-42216)
<i>FE total mean</i>	1742 (1694-1785)	1641 (1573-1729)	6959 (6599-7362)	10343 (9982-10748)
<i>LDS-Well</i>	72 (42-103)	71 (44-113)	818 (449-1284)	961 (576-1404)
<i>LDS-Stable</i>	129 (83-190)	32 (23-44)	852 (209-1779)	1013 (402-1960)
<i>LDS-LDS</i>	1190 (1155-1232)	264 (255-277)	1862 (1648-2088)	3317 (3084-3534)
<i>LDS-HDS</i>	325 (255-393)	330 (265-385)	4727 (3324-6441)	5382 (3902-7130)
<i>LDS-Death</i>	382 (109-655)	661 (153-1826)	4481 (2020-6775)	5524 (2600-8478)
<i>LDS total mean</i>	928 (901-959)	238 (227-253)	1930 (1707-2128)	3096 (2863-3306)
<i>HDS-Stable</i>	15 (0.3-35)	2 (0-5)	1153 (12-2846)	1170 (33-2861)
<i>HDS-LDS</i>	118 (97-142)	26 (18-35)	2418 (1505-3229)	2562 (1675-3369)
<i>HDS-HDS</i>	698 (594-787)	265 (230-306)	4823 (3943-5880)	5786 (4828-6857)
<i>HDS-Death</i>	66 (0-204)	27 (0.00-67)	9316 (0-32251)	9409 (54-32251)
<i>HDS total mean</i>	408 (356-463)	147 (128-166)	3674 (2988-4420)	4229 (3548-4980)
<i>Well/Stable (WS)</i>	739 (683-800)	119 (108-129)	362 (303-417)	1219 (1118-1308)
<i>Death</i>	1024 (729-1360)	199 (80-352)	3428 (1715-6066)	4652 (2855-7484)
WS total mean	747 (688-803)	120 (111-131)	447 (347-536)	1314 (1188-1433)

* all costs are in Canadian \$ and are estimates for 1 person-year;

[†] based on 1,000 bootstrap samples;

Table 2: Predictors of the mean direct healthcare and non-healthcare costs over a 5-year period following diagnosis of schizophrenia

	Coefficients estimates (95% CI)
Intercept	10503 (9528 to 11483)
<i>Socio-demographic characteristics</i>	
Age ≤ 15	-163 (-2224 to 1877)
15 < Age ≤ 25	1283 (258 to 2303)
25 < Age ≤ 35	242 (633 to 1107)
35 < Age ≤ 45	-142 (-905 to 611)
Age* > 45	Reference
Sex (Male/Female)	-38 (-642 to 571)
Site of residency† (rural versus urban)	-465 (-1272 to 333)
Social aid†(yes/no)	37 (-655 to 731)
<i>Severity of the disease</i>	
Prior antipsychotics† (yes/no)	1416 (641 to 2197)
Antipsychotics injectable solution§ (yes/no)	3506 (2313 to 4685)
Lithium or valproic acid § (yes/no)	2162 (968 to 3357)
Mono-therapy or no therapy§ (yes/no)	Reference
Bitherapy§ (yes/no)	3215 (2116 to 4316)
<i>Antipsychotic treatment</i>	
Non antipsychotics in the last 3 months€ (yes/no)	Reference
Typical antipsychotics in the last 3 months€ (yes/no)	- 2144 (-3027 to -1257)
Atypical antipsychotics in the last 3 months€ (yes/no)	-1800 (-2524 to -1083)
<i>Other comedication or comorbidity conditions</i>	
Antidepressive drugs§ (yes/no)	1120 (453 to 1788)
Anxiolytic drugs § (yes/no)	1476 (808 to 2150)
Organic psychoses €,‡ (yes/no)	3858 (2855 to 4911)

Other disorders ^{†,£} (yes/no)	-331 (-990 to 320)
Prior mental disability ^{†,£} (yes/no)	-118 (-1542 to 1320)
Diabetes ^{§,£} (yes/no)	-1145 (-2246 to -52)
Dyslipidemia ^{§,£} (yes/no)	456 (-1355 to 435)
Hypertension ^{§,£} (yes/no)	190 (-990 to 671)
Coronary heart disease ^{§,£} (yes/no)	1938 (-1725 to 1088)
Cerebrovascular disease ^{§,£} (yes/no)	1977 (162 to 3914)
Chronic heart failure ^{§,£} (yes/no)	-1938 (-4195 to 629)
Arrhythmia ^{§,£} (yes/no)	-855 (-2458 to 748)
Malignant Cancers ^{§,£} (yes/no)	463 (-819 to 1755)
Prior hospitalization [†] (yes/no)	1569 (920 to 2255)
Chronic disease score [†] (≥ 4 vs < 4)	1212 (269 to 2126)
Prior HDS (yes/no)	68756 (67624 to 69882)
Prior LDS (yes/no)	26088 (25341 to 26858)

* At cohort entry;

[†]In the year prior to cohort entry date;

[§]ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the year preceding the cohort entry date and during follow-up;

[£]ICD-9, pharmacologic treatment, medical visits in the follow-up;

[£]Organic psychoses: ICD-9 codes 290-294; Other mental disorders: ICD-9 codes 300 to 316; Mental disability: ICD-9 codes 317 to 319); Diabetes: ICD-9 code 250 or by the use of insulin or hypoglycemic agents; Dyslipidemia: ICD-9 code 272 or by the use of lipid lowering drugs; Hypertension: ICD-9 code 401 or by use of antihypertensive drugs; Diagnosis of coronary artery disease: MI or angina (ICD-9 codes: 410-414), a medical procedure, i.e., coronary artery bypass grafting, angiography, or angioplasty, use of nitrate, including nitroglycerin; Diagnosis of cerebrovascular disease: (ICD-9 codes 430-438) or medical procedures; Diagnosis of chronic heart failure (ICD-9 codes: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 428.0, 428.1, and 428.9) or a prescription of furosemide with digoxin, ACEI, spironolactone or β -blockers; Arrhythmia: diagnosis (ICD-9 code 427), a medical procedure using a pacemaker and the use of drugs for cardiac arrhythmias (amiodarone, digoxin, quinidine, disopyramide, flecainamide, mexiletine, procainamide, propafenone, or sotalol); Malignant cancers: malignant neoplasm or neoplasms of uncertain behavior (ICD-9 codes 140-195, 196-198, 199, 200-208, 235-238, 239, and 255.6).

Table 3: Estimates of the mean direct healthcare and non-healthcare costs for the first 5-year period following the diagnosis of schizophrenia stratified by disease course*

Disease course	Number of Subjects (%)	Drug-related Costs [†] (mean ± SD)	Medical Costs (mean ± SD)	Hospitalization Costs (mean ± SD)	Long term care facilities Costs (mean ± SD)	Welfare Costs (mean ± SD)	Direct healthcare and non-healthcare Costs (mean ± SD)
Actual model							
<i>FE-Well</i>	2829 (19.8%)	4199 (± 0)	1005 (± 0)	3618 (± 0)	0	0	8822.49 (± 0)
<i>FE-LDS</i>	7771 (54.3%)	5465 (± 1093)	2563 (± 273)	12291 (± 2279)	0	12472 (± 6114)	32629.96 (± 9664.04)
<i>FE-LDS-HDS</i>	2834 (19.8%)	4416 (± 762)	2621 (± 210)	22194 (± 4160)	13274 (± 10943)	24448 (± 5564)	66803.27 (± 19086.46)
<i>FE-HDS</i>	640 (4.5%)	4308 (± 518)	2616 (± 299)	28503 (± 6280)	36122 (± 14439)	27171 (± 12124)	99291.16 (± 33606.47)
<i>FE-Death</i>	246 (1.7%)	2938 (±630)	6233 (± 4850)	14135 (± 6133)	0	0	22081.47 (± 10945.29)
Total	14,320	4,926 (± 1085)	2,330 (± 1024)	13,286 (± 7351)	4061 (± 10 120)	12,641 (± 10107)	36,701 (± 26130)
Optimistic scenario model: 20% increasing effectiveness; 0% increasing of drug-related costs; \$0 for laboratory or diagnosis tests							
<i>FE-Well</i>	3149 (22.0%)	4199 (± 0)	1005 (± 0)	3618 (± 0)	0	0	8822.49 (± 0)
<i>FE-LDS</i>	8173 (57.1%)	5351 (± 1087)	2535 (± 274)	12041 (2304)	0	11039 (± 6428)	30796.20 (± 10094.62)
<i>FE-LDS-HDS</i>	2490 (17.4%)	4385 (± 780)	2572 (± 219)	21436 (± 3955)	11470 (± 10151)	22795 (± 5971)	62300.89 (± 18230.13)
<i>FE-HDS</i>	307 (2.1%)	4205 (± 490)	2505 (± 331)	25666 (± 7366)	31517 (± 15717)	23635 (± 13075)	87026.27 (± 37575.46)
<i>FE-Death</i>	201 (1.4%)	3052 (± 728)	5701 (± 4871)	14280 (± 6073)	0	0	20882.49 (± 10996.94)
Total	14,320	4,892 (± 1061)	2,252 (± 964)	12,123 (± 6478)	2,508 (± 7,453)	10,615 (± 9358)	31,334 (± 22897)
Realistic scenario model: 20% increasing effectiveness; 40% increasing of drug-related costs; \$300 for laboratory or diagnosis tests							
<i>FE-Well</i>	3159 (22.1%)	5879 (± 0)	1305(± 0)	3618 (± 0)	0	0	10502.46 (± 0)
<i>FE-LDS</i>	8134 (56.8%)	7517 (± 1532)	2837 (± 275)	12041 (± 2304)	0	11039 (± 6428)	33016.13 (± 10456.75)
<i>FE-LDS-HDS</i>	2523 (17.6%)	6102 (± 1095)	2878 (± 216)	21436 (± 3955)	11470 (± 10151)	22795 (± 5971)	64557.35 (± 18156.80)
<i>FE-HDS</i>	309 (2.2%)	5886 (± 691)	2815 (± 316)	25666 (± 7366)	31517 (± 15717)	23635 (± 13075)	87829.12 (± 37015.78)
<i>FE-Death</i>	195 (1.4%)	4198 (± 914)	7153 (± 4749)	14280 (± 6073)	0	0	23889.36 (± 10760.21)
Total	14,320	6,837 (± 1501)	2,561 (±1050)	12,123 (± 6478)	2,508 (± 7,453)	10,615 (± 9358)	34,665 (± 22395)

* 1) FE-Well: indentifying the subjects who had recovered after the FE; 2) FE-LDS: for subjects who had experienced at least one LDS; 3) FE-LDS-HDS: for subjects who had experienced at least one LDS and one HDS; 4) FE-HDS: for subjects who had been in HDS throughout the entire period; and, 5) FE-Death: those entering in Death state over the 5-year period.

[†] all costs are in Canadian \$ and are estimates for 1 person for 5-year period;

Table 4: Sensitivity analysis

Assumption	Mean direct healthcare and non-healthcare Costs for 5-year period (95% CI)
Actual model assumptions	
Rates of unemployment:	
0% in <i>Stable</i> , 20% in <i>LDS</i> and 70% in <i>HDS</i>	32,079 (31,669-32,489)
10% in <i>Stable</i> , 60% in <i>LDS</i> and 90% in <i>HDS</i>	41,797 (41,321-42,273)
New model assumptions	
New treatment will produce :	
- variable improvement in relation to specific states	33,707 (33,301 – 34,113)
- increase of effectiveness	
10%	34,613 (34,207 – 35,019)
30%	30,730 (30,397 – 31,063)
- increase of drug-related costs	
20%	33,375 (33,008 – 33,742)
60%	35,792 (35,431 – 36,153)
- increase of medical costs	
\$100	35,484 (35,121 – 35,845)
\$500	35,884 (35,523 – 35,445)
- increase of drug-related and medical costs	
60% for drug-related + \$500 for medical costs	36,271 (35,902 – 36,640)

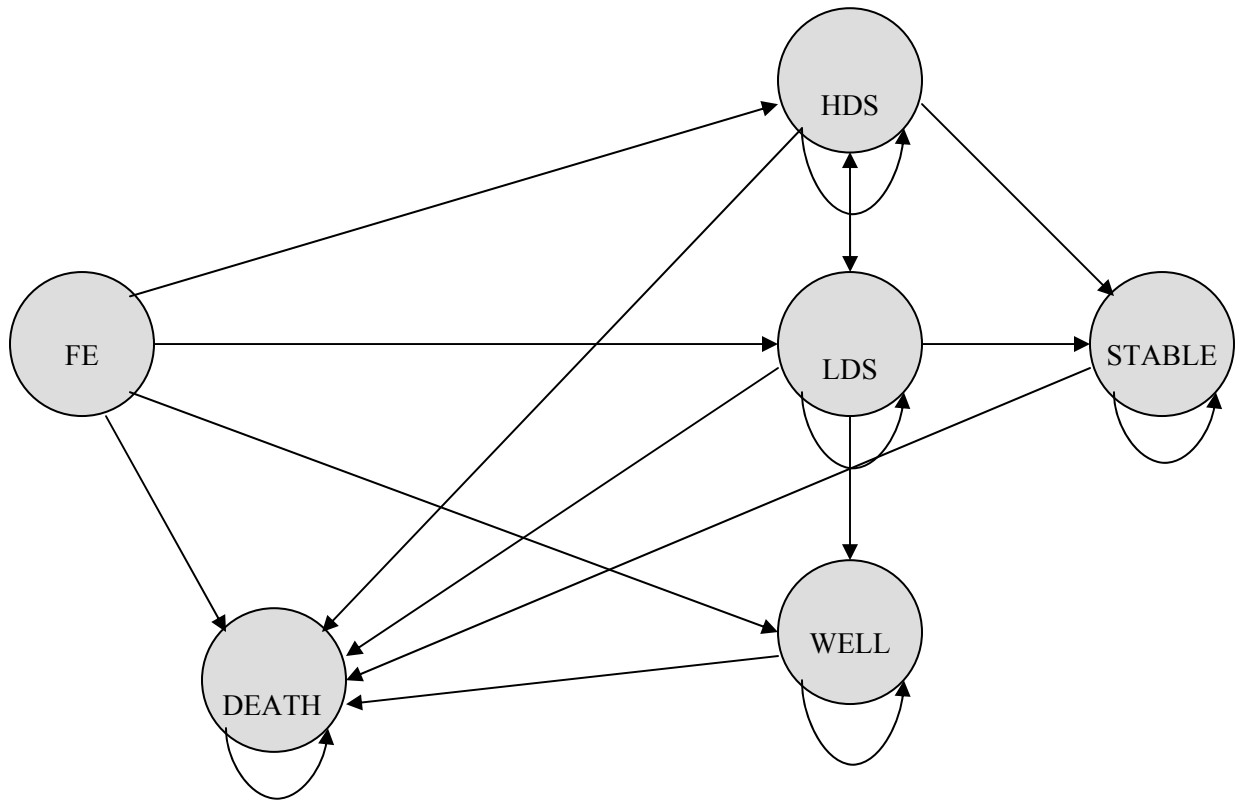


Figure 1: The Markov model of the course of schizophrenia after a first diagnosis

FE = first episode; *HDS* = high dependency state; *LDS* = low dependency state; *STABLE* = stable state; *WELL* = well state; *DEATH* = death state.

Chapitre 6 : Discussion et conclusion

6.1 Revue des résultats obtenus et contribution à l'avancement des connaissances

Tout d'abord, le présent programme de recherche est une première au Québec et au Canada. Il est unique en ce qui concerne l'évaluation et la modélisation de l'évolution à long terme de la schizophrénie en fonction de facteurs démographiques et cliniques, toutes deux réalisées à partir des bases de données administratives de la RAMQ et de Med-Echo. Plus spécifiquement, les résultats du premier axe de recherche apportent un éclairage important sur les différents facteurs associés au pronostic plus ou moins favorable de la schizophrénie, à court et long terme. Des facteurs de risque sont aussi ressortis dans nos résultats tels que le fait d'avoir un cancer ou une maladie cardiovasculaire, déjà connus dans la littérature comme étant des facteurs de risque associés avec la mortalité dans la population de schizophrènes (183, 210, 214). Certains facteurs sont également associés à un mauvais pronostic pour la schizophrénie comme le fait d'être un homme ou une personne jeune et le fait de présenter une maladie plus sévère ou d'avoir déjà eu des épisodes antérieurs de schizophrénie, ce qui est de nouveau conforme avec la littérature actuelle (95, 156, 162, 176, 177, 180, 194).

Ensuite, nos résultats nous ont permis d'identifier d'autres facteurs associés au pronostic de la schizophrénie, c'est-à-dire des facteurs qui augmentent le risque de transition vers des états plus favorables ou moins favorables de la maladie. Par conséquent, après le premier épisode de schizophrénie, les personnes plus jeunes, ayant eu une hospitalisation antérieure, ayant utilisé antérieurement des antipsychotiques, ayant un score plus élevé de maladies chroniques ou présentant d'autres troubles mentaux, ont un risque plus élevé de mauvais pronostic. D'autre part, le fait d'avoir pris un antipsychotique typique

ou atypique dans le 3 mois précédant la transition vers un état subséquent de la schizophrénie, diminue ce risque de 40% à 50%.

Après un état de *LDS* ou de *HDS*, le fait d'avoir déjà eu un *HDS* et un *LDS*, respectivement, ou le fait d'avoir pris un FGA dans les 3 mois avant de passer à l'état suivant, augmentait le risque de mauvais pronostic. Comme on s'y attendait, les marqueurs de sévérité de la schizophrénie ont été associés à une diminution des chances de passer vers un état *Stable* ou *Well*. Ces marqueurs de sévérité sont le recours : au lithium, à l'acide valproïque, aux antipsychotiques injectables ou à une bithérapie d'antipsychotiques. Il est important de signaler qu'après un état *Stable* ou *Well*, le fait d'avoir un FGA dans les 3 mois avant de passer à l'état suivant réduisait de manière significative le risque de décès, ce qui est différent des résultats observés après un état *LDS* ou *HDS*.

Deuxièmement, nous avons construit dans le second axe de recherche, un modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo. Ce modèle intégrait des probabilités de transitions individuelles, estimées à partir des facteurs trouvés dans le premier axe de recherche, comme étant en association avec le risque de transition d'un état spécifique à un autre état spécifique de la schizophrénie. Tel que nous l'avons déjà mentionné, le modèle que nous avons développé est une première en modélisation de la schizophrénie à l'aide des microsimulations de données réelles. Le modèle de Markov a été créé pour simuler le cours naturel de la maladie et a été validé afin d'assurer sa crédibilité et son utilité dans le processus de prise de décisions dans l'évaluation des nouvelles molécules en schizophrénie. Ainsi, notre modèle pourrait être utilisé pour les évaluations de coût-efficacité ou de coût-utilité futures de nouvelles thérapies. Il simule l'évolution dynamique de la schizophrénie en intégrant les probabilités de transition en fonction des caractéristiques des patients et de l'histoire de la maladie, obtenus dans une perspective de la vie réelle. En outre, le modèle peut retracer les états transités de chaque individu par les variables de suivi (*tracker*), ce qui nous permet d'avoir un modèle avec une mémoire.

Après une période de cinq ans, nos résultats montrent une proportion de 41% des patients qui sont guéris, 13% sont dans un état stable et 3,4% sont décédés. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés dans la littérature (97, 197).

Le grand avantage de l'approche choisie pour développer notre modèle est celui de nous permettre d'estimer avec plus de précision les probabilités de la transition entre les états spécifiques de la schizophrénie. Plus précisément, notre approche nous a permis de manœuvrer dans un contexte réel d'évolution de la maladie sur une longue durée, plutôt que d'avoir des estimés à partir de la littérature publiée ou des opinions des groupes d'experts. Étant donné l'hétérogénéité de la schizophrénie, nous estimons que notre modèle, basé sur les caractéristiques individuelles, est plus apte à capter les variations inter- et intra-individuelles de la schizophrénie, que les modèles basés sur des simulations de cohortes homogènes de personnes.

La validation du modèle de Markov a été réalisée tant au niveau interne, qu'externe. Tout d'abord, la validation interne a été confirmée par les propriétés de calibration et de discrimination du modèle (au niveau individuel), deux propriétés très importantes lors de la modélisation des sous-groupes spécifiques de personnes. Ensuite, nous avons validé le modèle au niveau populationnel, en comparant le nombre d'états spécifiques de la maladie *simulé* par le modèle avec le nombre *observé* dans l'étude de cohorte. De plus, la validation externe du modèle a été réalisée par les moyennes des probabilités de transitions *prédites* par le modèle, qui ont été similaires aux probabilités de transitions *observées* dans la littérature (197).

Finalement, les résultats du troisième axe du programme de recherche démontrent qu'après une période de 5 ans suivant le diagnostic, notre modèle prédit que : 19,8% des sujets sont guéris après le **FE**; 54,3% ont été pendant au moins un an dans un **LDS** et ensuite ils y sont demeurés ou ils sont passés à un état meilleur (**Stable** ou **Well**); 19,8% ont

transité entre les états **LDS** et **HDS**; 4,5% sont resté pendant toute la période en **HDS**; 1,7% sont décédés.

Concernant l'analyse de l'impact clinique et économique du développement d'une nouvelle thérapie, les résultats nous ont montré que si un nouveau traitement était disponible avec une efficacité de 20% supérieure aux traitements actuels, le coût direct des soins de santé et autres que les soins de santé pourrait être réduit jusqu'à 14,2%.

Cette étude est la première au Québec et au Canada à avoir estimé le coût direct de la schizophrénie en fonction de l'évolution potentielle de la maladie. Ainsi, cette étude, basée sur des données réelles de coûts obtenues à partir des bases de données de la RAMQ et Med-Echo, montre qu'une personne ayant la pire évolution possible de la schizophrénie à l'exception de la mort, engendrera un coût moyen d'environ 100 000\$ sur une période de 5 ans suivant le diagnostic. À l'opposé, une personne ayant la meilleure évolution possible de la schizophrénie à l'exception de l'état *Well*, coutera environ 33 000\$ sur la même période. Une personne avec la pire évolution à l'exception de la mort, entrera dans un état de **HDS** après un **FE** et elle ne sortira plus de cet état. Tandis qu'une personne avec la meilleure évolution possible à l'exception de l'état *Well* entrera dans un état de **LDS** et restera dans cet état jusqu'à la fin de la période d'analyse. Grâce aux microsimulations, nous avons pu évaluer l'impact de chaque facteur de risque trouvé en association avec les transitions entre les états spécifiques de la schizophrénie, sur le coût direct estimé de la schizophrénie. Ainsi, les facteurs identifiant la sévérité de la schizophrénie ont été associés à une augmentation du coût direct estimé et les facteurs tels que l'usage actif de FGA ou de SGA, ont été associés à une réduction du coût direct estimé, respectivement.

6.2 Évaluation de la validité interne du programme de recherche

6.2.1 Sélection de la population à l'étude

Afin de modéliser l'évolution de la schizophrénie à partir du premier épisode, nous avons sélectionné toutes les personnes nouvellement diagnostiquées pour la schizophrénie entre janvier 1998 et décembre 2005. Pour s'assurer qu'il s'agissait bien d'un premier épisode de schizophrénie, nous avons exclu toutes les personnes ayant eu des services médicaux ou des hospitalisations en lien avec un diagnostic de psychose, dans les deux années précédant l'entrée dans la cohorte. Il est toutefois possible que des gens diagnostiqués pour la schizophrénie avant cette période de deux ans, se retrouvent sélectionnés dans notre cohorte. Ces patients sont sans suivi régulier puisque chez les schizophrènes l'on retrouve beaucoup de personnes qui dénie la maladie ou qui sont sans domicile fixe. Pour cette raison, une analyse de sensibilité pour une période de 5 ans avant la date d'entrée dans la cohorte, a été faite au moment de la sélection de la cohorte. Cette analyse nous a montré une faible différence quant au nombre de personnes sélectionnées et conséquemment, nous avons décidé de garder la période de deux ans.

Il est aussi important de spécifier qu'au Québec, l'inscription d'un code diagnostique avec un code de procédure n'est pas obligatoire pour obtenir un remboursement par la RAMQ. De plus, puisqu'un seul code de diagnostic par réclamation est nécessaire, si un patient présente plusieurs comorbidités, le médecin risque d'inscrire un code de diagnostic pour une autre psychose ou même pour une autre maladie, plutôt que celui de la schizophrénie. Ainsi, il est possible d'avoir perdu ces patients pour notre cohorte.

6.2.2 Sources de données

Puisque nous avons utilisé des bases de données de la RAMQ et de Med-Écho comme sources principales de données, les trois études des trois axes de recherche ont des limites essentiellement inhérentes à l'utilisation des bases de données administratives. *Premièrement*, les états spécifiques de la schizophrénie ont été définis par rapport à l'utilisation des ressources en santé observées. Plus spécifiquement, une personne sans domicile fixe ou incarcérée aura une utilisation des ressources en santé faiblement corrélée à la sévérité des symptômes de la schizophrénie. Ceci aura comme effet d'augmenter la proportion de patients dans les états *Well* ou *Stable*, et de façon concomitante, de réduire la proportion des patients dans les états correspondants aux pronostics moins favorables. Si les évaluations pharmacoéconomiques faites à partir du modèle du cours naturel de la schizophrénie que nous avons développé, étaient menées dans la perspective du système de soins de santé du Québec, ce ne serait pas un problème très important, car ces patients n'ont pas vraiment consommé de ressources. Par contre, ce pourrait devenir un problème dans une perspective sociétale ou du patient. *Deuxièmement*, seuls les patients assurés en vertu du système public ont été sélectionnés. Compte tenu de la particularité de la maladie, la plupart des personnes souffrant de schizophrénie sont sans emploi (227) et seules (228), ayant ainsi un accès limité à un régime d'assurance privé. C'est pour cette raison que nous pouvons estimer que le programme de la RAMQ couvre une bonne partie de cette population cible. *Troisièmement*, l'information contenue dans les bases de données administratives peut avoir été mal codée ou absente, mais il est raisonnable de penser que s'il existe un biais, ce biais est non-différenciel. *Quatrièmement*, les bases de données administratives ne fournissent pas d'information détaillée sur les données cliniques, de sorte qu'aucun ajustement pour la sévérité des symptômes des psychoses n'a été possible. De plus, aucune information sur les habitudes de vie n'est disponible pour tenir compte des facteurs de risque de mortalité et de morbidité, bien connus dans cette population, tels que : l'obésité, le tabagisme, la mauvaise alimentation, la consommation de substances illicites ou l'abus d'alcool. Il est aussi important de noter que le devis de notre étude n'a pas permis

d'ajuster les analyses pour l'adhésion aux traitements antipsychotiques qui est un facteur de risque important dans l'évolution de la schizophrénie. Par contre, nous avons ajusté pour l'usage des antipsychotiques dans les trois mois précédant la transition vers l'état subséquent de la schizophrénie. *Finalement*, aucune distinction de décès par suicide ou tentative de suicide n'a été possible à partir de ces bases de données.

Malgré ces limites, la modélisation de la maladie en utilisant les bases de données administratives offre plusieurs avantages, y compris la capacité d'identifier une large population de patients atteints de schizophrénie, de manière convenable et efficace. Bien que l'information basée sur les données administratives ne soit pas comme un examen de dossiers primaires des patients, une récente méta-analyse rapporte que les bases de données administratives sont particulièrement adaptées pour l'évaluation des maladies chroniques (229).

D'autre part, l'utilisation des bases de données administratives de la RAMQ et de Med-Echo pour modéliser une maladie aussi complexe que la schizophrénie, présente de nombreux avantages comparativement à d'autres moyens de collecte de données, tels que les entrevues ou les questionnaires auto-administrés. *Tout d'abord*, nous évitons le biais de mémoire, connu comme une importante source de biais en recherche. *Deuxièmement*, l'utilisation de bases de données informatisées nous permet de saisir l'information concernant l'histoire des traitements des patients, les services médicaux, de même que l'évolution naturelle de la maladie sur une longue période de temps. *Finalement*, il est presque impossible d'effectuer ce type de recherche à l'aide des entrevues ou des questionnaires standards sur des personnes présentant des troubles mentaux.

6.2.3 Définition des états spécifiques de la schizophrénie

Les états spécifiques de la schizophrénie ont été définis à l'aide de la base de données des services médicaux de la RAMQ. La définition des états a été fondée sur l'utilisation des

ressources plutôt que sur la symptomatologie clinique. L'utilisation des ressources représente notre meilleur indicateur pour définir les états de la schizophrénie, étant donné que l'évolution générale de la symptomatologie et l'utilisation de ressources se produisent simultanément. Ainsi, les différents états de la schizophrénie ont été définis en fonction du nombre de consultations médicales ou de consultations spécialisées. Puisque, encore une fois, le code de diagnostic n'est pas obligatoire pour le remboursement par la RAMQ, le diagnostic de schizophrénie peut ne pas apparaître à chaque visite médicale impliquant cette maladie. Donc, il risque d'avoir moins de consultations inscrites avec un code de diagnostic de schizophrénie, que celles réellement effectuées. En même temps, étant donnée la gravité des troubles mentaux, il est presque impossible pour le médecin d'inscrire un code de psychose sans que le patient ne le présente réellement. Pour cette raison, nous avons considéré toutes les consultations médicales ou spécialisées ayant un diagnostic pour des troubles mentaux et non pas seulement le code de diagnostic de schizophrénie.

6.2.4 Facteurs de risque

Les facteurs de risque considérés dans nos analyses ont été identifiés dans les bases de données de la RAMQ et de Med-Écho, par la présence des codes de diagnostic CIM-9 ou par la présence de traitement pharmacologique (codes de dénomination commune des médicaments spécifiques). Comme dans toute base de données, il est possible que certains codes soient erronés ou tout simplement pas codés, surtout dans le cas des codes de diagnostic. Cette dernière éventualité est plausible, car les médecins doivent absolument fournir le code d'acte pour le remboursement d'un acte médical, mais ils peuvent ne pas fournir le code de diagnostic. Toutefois, le seul biais que cette situation a pu produire, c'est un biais d'information non-différenciel.

Des facteurs de risque tels que les mesures cliniques, le style de vie (le tabagisme, la consommation de substances illicites ou l'abus d'alcool, une mauvaise alimentation) et même certains facteurs psychosociaux, n'ont pas pu être pris en compte lors des analyses,

puisque ces variables ne sont inscrites ni dans les bases de données de la RAMQ ni dans celles de Med-Écho. Toutefois, des variables telles que les psychoses organiques dues à l'abus d'alcool ou de substances illicites et qui présentent une forte corrélation avec les facteurs de style de vie, ont été identifiées dans les bases de données administratives et utilisées dans les analyses.

Ensuite, nous savons que les personnes souffrant de schizophrénie ont un mauvais suivi médical en général (187, 189) et que cette déficience dans le suivi persiste même après les recommandations faites en 2004 par l'Association des psychiatres du Canada et l'*American Psychiatric Association*, ou par d'autres organismes tels que la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) ou *American Diabetes Association* (104, 230). Ces recommandations ont été émises à la suite des publications démontrant l'association entre l'usage des antipsychotiques atypiques et le risque pour le développement des troubles métaboliques (122-124, 127, 231-233). Donc, il est fort probable que pour une grande proportion de patients, les mesures cliniques ne soient pas disponibles dans leur dossier.

Finalement, aucune information concernant la sévérité des psychoses ou le type de psychoses (négatives ou positives) n'est disponible dans les bases de données administratives. Toutefois, pour tenir compte de la sévérité des psychoses plusieurs variables ont été définies, soit : l'utilisation de lithium ou d'acide valproïque ; l'utilisation de solutions injectables d'antipsychotiques; le recours à la bithérapie d'antipsychotiques. L'usage antérieur d'antipsychotiques a aussi été identifié dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte et utilisé comme marqueur de la sévérité des psychoses. Nous avons observé que 45% des sujets ont eu au moins une ordonnance de médicaments antipsychotiques dans l'année précédant leur entrée dans la cohorte. Ceci pourrait s'expliquer d'une part, par le fait que ces patients ont reçu un traitement antipsychotique dans la phase prodromique de la maladie et d'autre part, par le fait qu'ils ont présenté un système complexe de symptômes ayant nécessité un traitement initial avant même d'être en mesure de diagnostiquer la maladie.

6.2.5 Estimation des probabilités de transition entre les états spécifiques de la schizophrénie

Les probabilités de transition entre les états spécifiques de la schizophrénie ont été estimées à l'aide de la base de données de services médicaux de la RAMQ. L'estimation des probabilités de transition n'a pas été possible en fonction des données cliniques ou des données sur le style de vie des personnes, connues comme facteurs de risque importants pour la mortalité et la morbidité dans ce groupe de personnes, étant données les limites des bases de données administratives. Par contre, l'estimation des probabilités de transition en fonction des variables telles que les comorbidités, les psychoses organiques ou les autres troubles mentaux, a été possible grâce aux bases de données administratives. Ceci est d'autant plus important, quand on sait que les données disponibles sont de bonne qualité et qu'elles ont été produites dans un contexte réel de soins de santé et sur une longue période de temps. Donc, nous avons pu estimer avec plus de précision les probabilités individuelles de transition entre les états spécifiques de la schizophrénie, comparativement à celles estimées à partir de la littérature publiée ou des opinions des groupes d'experts. Étant donné l'hétérogénéité de la schizophrénie, des probabilités de transition individuelles estimées en fonction du profil individuel de facteurs de risque sont plus appropriées pour capter les variations inter-individuelles de la schizophrénie. Il est important de noter qu'à partir de la littérature publiée ou des opinions des groupes d'experts, seules de valeurs moyennes des probabilités de transition sont disponibles.

6.2.6 Mesure des coûts

Les coûts des services médicaux et les coûts pharmaceutiques, utilisés dans le troisième axe de recherche, sont les coûts remboursés par la RAMQ aux médecins et aux pharmaciens, respectivement. Les coûts des services médicaux n'ont pas été ajustés aux valeurs de 2006 avec l'indice des prix à la consommation du Québec pour les soins de santé, car nous avons estimé que cet ajustement aurait un impact minimal sur nos résultats. De la même façon, les

coûts pharmaceutiques n'ont pas été ajustés pour l'inflation, puisqu'entre 1994 et 2007, une politique de gel des prix des médicaments inscrits à la Liste des médicaments de la RAMQ était en vigueur.

En ce qui concerne les coûts des hospitalisations, ils ont été calculés en utilisant le coût moyen général *per diem* d'hospitalisation pour l'année 2006, multiplié par la durée d'hospitalisation observée dans la base de données de Med-Écho. Cette méthode simple est appropriée lorsque le type d'hospitalisation est le même entre les sujets et qu'il existe de grandes différences quant à la durée d'hospitalisation entre ceux-ci (234). Toutefois, des méthodes plus précises d'évaluation des coûts d'hospitalisation sont actuellement en cours de développement, telles que la méthode des coûts de transition (*transition cost accounting systems*) (235). Le système du coût de transition intègre l'utilisation des ressources cliniques et l'information financière reliée, et sert actuellement à calculer les coûts de soins aux patients dans plusieurs hôpitaux canadiens et américains.

Enfin, les autres coûts directs considérés dans nos analyses sont les coûts moyens publiés par *Statistique Canada* et par le *Ministère de l'Emploi et de la Solidarité sociale* du Québec pour l'année 2004 et l'année 2010, respectivement. Ces types de coûts ne sont pas disponibles dans les bases de données de la RAMQ ou de Med-Écho. Pour cette raison, aucune distinction n'a été possible au niveau individuel ou au niveau des états spécifiques de la schizophrénie. Ainsi, pour estimer le coût associé à l'institutionnalisation des personnes souffrant de schizophrénie dans les établissements de soins de longue durée du Québec (CHSLD), nous avons observé à partir des bases de données des services médicaux de RAMQ et de Med-Écho, le pourcentage de personnes ayant eu un code de destination de CHSLD dans la période d'analyse. Ce code de destination a été utilisé pour estimer dans notre cohorte la proportion des personnes ayant un coût relié aux soins reçus en CHSLD.

Finalement, le taux de personnes prestataires d'assurance sociale a été observé à partir de la base de données des services pharmaceutiques de la RAMQ. Nous avons

supposé un taux de personnes sans emploi dans chaque état spécifique de la maladie, afin d'estimer la proportion de sujets recevant de l'assistance sociale par état spécifique de la schizophrénie. Cette supposition découle de notre propre conviction, mais nous l'avons validée en comparant la moyenne pondérée du taux de personnes ayant un support social par état spécifique, aux taux de chômage publiés dans la littérature. Même si nous avons observé que la valeur estimée et publiée étaient similaires, différentes valeurs de taux de chômage pour chacun des états spécifiques de la schizophrénie ont été testées dans l'analyse de sensibilité.

6.3 Évaluation de la validité externe du programme de recherche

Les banques de données de la RAMQ nous permettent d'obtenir des études basées sur de grandes tailles d'échantillons. Nous avons déjà précisé que la base de données des services médicaux inclut tous les résidents couverts par l'assurance santé du Québec, tandis que la base de données pharmaceutiques renferme seulement les individus assurés par le plan public de médicaments, soit approximativement 40% de la population du Québec âgée de moins de 64 ans (prestataires de l'assurance emploi et 1,7 millions d'adhérents) et approximativement 94% de la population des personnes âgées de plus de 65 ans (200). De plus, puisque les personnes qui souffrent de schizophrénie vivent généralement seules et sont sans emploi, nous pouvons estimer que l'échantillon disponible pour notre étude est représentatif de l'ensemble de la population des personnes atteintes de la schizophrénie.

L'échantillon à l'étude a été sélectionné entre janvier 1998 et décembre 2005. Ainsi, les données sont relativement récentes et elles sont représentatives de la situation actuelle, quant au profil de traitements pharmacologiques existant pour la schizophrénie. Cet aspect est très important sachant que les antipsychotiques atypiques introduits après 1995 ont un profil d'effets secondaires différent des antipsychotiques typiques, qui ont dominé le potentiel pharmacologique de 1950 à 1995. Subséquemment, les résultats observés sont

applicables à l'ensemble de la population des personnes souffrant de cette maladie pour ce qui est des facteurs de risque de transition entre les états spécifiques de la schizophrénie et du modèle développé pour modéliser le cours naturel de la schizophrénie. Toutefois, les résultats concernant les analyses de coût de la schizophrénie réalisées dans le troisième axe de recherche, sont applicables seulement à un système de soins comparable à celui du Québec. D'un autre côté, le modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo est facilement adaptable aux différents systèmes de soins des autres pays, en intégrant simplement les coûts correspondants.

6.4 Propositions d'amélioration du devis de recherche et pistes de recherche

Une des limites de ce programme de recherche est associée à la complexité du cours naturel de la schizophrénie. Notre modélisation s'est effectuée sans toutefois pouvoir tenir compte des facteurs potentiellement prédictifs de la transition entre les états spécifiques de la schizophrénie, tels que les données cliniques, car ces facteurs étaient non disponibles dans les bases de données administratives. Il serait très intéressant de valider la corrélation entre les états spécifiques de la schizophrénie, états définis en fonction de la consommation de soins de santé et la symptomatologie inscrite dans les dossiers des patients pour la même période. Cette validation pourrait être réalisable en utilisant des stratégies d'échantillonnage en deux étapes (*two-stage sampling*) (236, 237).

Afin que le modèle soit facile à implémenter lors des essais cliniques, il est important d'estimer le niveau de corrélation entre le score PANSS (issu utilisé pour évaluer les traitements) et l'utilisation des services médicaux, permettant d'optimiser le modèle que nous avons développé. Une façon d'optimiser le modèle pourrait être de réduire le nombre de variables prédictives, en identifiant seulement un nombre limité de facteurs explicatifs par la méthode de composantes principales ou par l'analyse factorielle (238, 239).

Un des facteurs importants pour la prédiction de la transition entre les états de la schizophrénie est le traitement pharmacologique. Dans le présent programme de recherche, il a été possible d'identifier l'impact des traitements de FGA et de SGA sur la transition entre les différents états de la schizophrénie. Par contre, de futures recherches devront être réalisées pour tenter d'expliquer les différences que nous avons observées. Par exemple, il serait important de valider cliniquement les raisons responsables qu'après un état *Stable* ou *Well*, le fait d'avoir un FGA dans les 3 mois avant de passer à un autre état réduisait de manière significative le risque de décès, tandis qu'après un état de *LDS* ou *HDS*, c'était le contraire. Une piste de recherche pourrait être de développer un modèle similaire au notre, mais seulement chez des gens nouvellement traités avec des antipsychotiques. Des modèles indépendants pour les FGA et les SGA et des combinaisons thérapeutiques pourraient être élaborés, d'autant plus que le profil d'effets secondaires est différent. Toutefois, probablement qu'un modèle regroupant des nouveaux utilisateurs de FGA serait irréalisable, compte tenu de l'utilisation actuelle des SGA en première ligne de traitement.

Les coûts médicaux, pharmaceutiques et d'hospitalisation ont été introduits dans le modèle de Markov avec la valeur moyenne estimée pour chaque transition entre les états de la schizophrénie. Il est possible de construire des fonctions de risque pour les coûts, similaires à celles utilisées pour la prédiction des probabilités de transition. Donc, dans le modèle du cours naturel de la schizophrénie, chaque personne pourrait avoir ses propres coûts qui seront prédits en fonction de ses propres caractéristiques. Par contre, le modèle aurait un niveau de complexité très élevé et nécessiterait considérablement plus de temps pour son développement, car il faudrait créer des fonctions de coûts et valider ces fonctions, similaire à la validation faite pour les probabilités de transition. En revanche, les évaluations pharmacoéconomiques faites à partir de ce modèle seraient à un niveau élevé de précision. Ceci pourrait toutefois être envisagé, considérant que les profils d'effets secondaires associés aux antipsychotiques diffèrent en fonction du type d'antipsychotiques.

Une autre piste de recherche, toute aussi importante dans l'amélioration de notre modèle, est celle considérant les coûts indirects. En effet, la perte de productivité et la mortalité prématurée sont considérablement plus élevées dans la population de personnes atteintes de schizophrénie. Leur intégration sociale et leur développement professionnel sont beaucoup diminués étant donné la manifestation des symptômes généralement au début de l'âge adulte. Cette caractéristique contribue ainsi à l'augmentation considérable du coût sociétal, car le coût indirect s'est avéré encore plus important que le coût direct (1, 197, 240).

Finalement, la validation externe du modèle de Markov avec microsimulations de Monte-Carlo a été faite seulement au niveau populationnel. Pour cette raison, des validations additionnelles de la modélisation de la schizophrénie, faites à un niveau individuel, dans des populations autres que celle assurée par la RAMQ, conduirait à l'application d'un modèle standardisé pour les évaluations pharmacoéconomiques de nouvelles stratégies de traitement.

Même si le modèle que nous avons développé modélise le cours naturel de la maladie dans le temps en fonction des caractéristiques individuelles des patients, les transitions entre les états spécifiques de la schizophrénie ont été considérées pour un cycle annuel. C'est en fait le seul élément qui différencie notre modèle avec microsimulations de Monte-Carlo d'un *discret event model* (221). La modélisation discrète des événements se définit par des probabilités de transition en fonction des caractéristiques des personnes et un temps de transition variable d'une personne à l'autre (221). Ceci pourrait facilement être intégré dans le modèle que nous avons actuellement développé, à l'aide d'une variable de suivi (*tracker*) qui serait ajouté dans notre modèle afin d'enregistrer le temps passé de chaque individu entre deux états spécifiques de la schizophrénie. Cette variable représenterait le temps de transition d'un état spécifique à un autre pour chaque individu. Il est important de mentionner qu'actuellement, il n'existe pas de modèle pour le cours de la schizophrénie basé sur la méthode de microsimulation de Monte-Carlo ou la méthode de

discret event simulation, et qui intègre des probabilités de transition en fonction des caractéristiques des patients. Nous avons choisi d'estimer les probabilités de transition par des cycles d'un an. Nous considérons qu'une période d'un an entre les états spécifiques de la schizophrénie est un délai raisonnable et elle nous assure un meilleur lien avec les coûts estimés en termes de coût moyen par année.

Afin d'optimiser le modèle développé avec ce programme de recherche, des techniques de statistique bayésienne pourront aussi être envisagées. Ces techniques permettent la mise à jour et l'optimisation du modèle en se basant sur les connaissances que nous avons actuellement.

Finalement, les facteurs génétiques sont considérés comme des facteurs très importants qui affectent tant le développement de la schizophrénie, que son évolution. La recherche pour découvrir de nouveaux traitements tenant compte des facteurs génétiques trouvés en association avec l'évolution de la schizophrénie, est présentement en plein essor. La recherche est motivée d'une part, par le fait que les traitements antipsychotiques actuels ont une certaine efficacité, mais aussi beaucoup d'effets secondaires graves, et d'autre part, par le fait que beaucoup de patients continuent à ne pas répondre à ces traitements. Habituellement, la différence entre ceux qui répondent et ceux qui ne répondent pas aux traitements s'explique par le profil des caractéristiques des patients, comme le sexe, le style de vie, la médication adjuvante ou les comorbidités. Malgré tout, une grande partie de cette différence demeure encore non élucidée. Selon nous, l'ajout des variables génétiques dans la modélisation de l'évolution de la schizophrénie, de même que les interactions possibles qu'elles peuvent avoir avec les autres facteurs, améliorerait le modèle en termes de probabilités de transition, mais aussi en termes de coût de la schizophrénie par caractéristiques des personnes. De cette façon, le modèle assurerait une meilleure prédiction de l'évolution de la schizophrénie et de l'estimation du coût de la schizophrénie en fonction des facteurs de risque déjà inclus dans le modèle et des facteurs génétiques.

6.5 Mesures pour améliorer le pronostic de la schizophrénie

Chez les personnes souffrant de schizophrénie, les études génétiques ont révélé la présence d'anomalies chromosomiques, de variantes du nombre de copies (*copy number variants*), de multiples SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*) de susceptibilité de la maladie répartis sur le génome humain et des phénomènes épigénétiques. Pour ce qui est de la réponse aux médicaments psychotropes, les études de pharmacogénétiques ont été axées sur l'estimation de l'association entre la variation dans les gènes candidats spécifiques et la réponse aux traitements antipsychotiques ou les effets indésirables de ces traitements, respectivement. Les facteurs pharmacogénomiques peuvent expliquer entre 60% et 90% de la variabilité du médicament pour ce qui est sa pharmacodynamie. Ainsi, environ 10 à 20% des caucasiens sont porteurs du CYP2D6 présentant un polymorphisme défectueux qui modifient le métabolisme de nombreux agents psychotropes (4).

L'incorporation des protocoles de pharmacogénétique et pharmacogénomique dans la recherche et la pratique clinique de la schizophrénie pourrait favoriser l'optimisation des thérapies, par le développement de thérapies personnalisées tout en améliorant l'efficacité et l'innocuité des traitements.

Avec le développement de la pharmacogénomique, ou de la médecine personnalisée, les évaluations pharmacoéconomiques sont devenues de plus en plus complexes. Ces évaluations devront valider l'utilité des tests génétiques effectués sur les patients atteints de la maladie afin d'optimiser les traitements existants ou évaluer les nouveaux traitements issus de la pharmacogénomique.

Avant de pouvoir donner une réponse plus claire en ce qui concerne l'utilité de la pharmacogénomique dans le traitement des personnes atteintes de la schizophrénie, il est primordial de faire une bonne validation clinique. Cette validation consiste d'une part à mieux identifier la corrélation entre les phénotypes et les génotypes de la schizophrénie.

Cette étape est cruciale afin de sélectionner les facteurs génétiques ayant les plus grandes associations avec l'évolution de la schizophrénie, la réponse au traitement ou encore les effets indésirables qui affectent l'adhésion au traitement. Des études doivent aussi examiner l'impact des autres facteurs environnementaux tels que le tabagisme, la co-médication, l'observance au traitement ainsi que l'impact de l'ethnicité sur ces associations. En ce qui concerne l'adhésion aux médicaments, les génotypes doivent être liés non seulement à des paramètres cliniques, mais aussi à des paramètres pharmacocinétiques.

À la lumière des données présentement disponibles, il est encore trop tôt pour évaluer le rapport de coût-efficacité de l'utilisation de ces tests pharmacogénétiques. Par contre, il apparaît évident que des évaluations pharmacoéconomiques de qualité et capables de répondre de manière efficiente à cette question ne pourront être réalisées sans que la modélisation de la schizophrénie se fasse à un niveau de détail précis et adéquat à la problématique actuelle.

Le fait d'avoir des modèles prédictifs de l'évolution de la maladie adaptés à l'application de la médecine personnalisée, capables de tenir compte des particularités des individus ou des groupes d'individus avec les mêmes facteurs de risque, aidera les personnes impliquées dans la prise de décision à faire un usage optimal de traitements pharmacologiques de la schizophrénie. En outre, ce type de modèle permettra l'évaluation des thérapies plus coûteuses mais d'efficacité supérieure pour des groupes spécifiques de personnes, ce qui contribuera ainsi à augmenter le nombre de personnes bénéficiant d'un meilleur traitement personnalisé ainsi que le nombre de personnes ayant un pronostic favorable pour la schizophrénie, respectivement.

6.6 Conclusion

En conclusion, ce programme de recherche a permis d'identifier les facteurs de risque associés à l'évolution de la schizophrénie et de modéliser le cours naturel de la maladie sur

une période de 5 ans suivant le premier épisode. Ensuite, le dernier axe du programme de recherche a permis l'estimation du coût direct des soins de santé et autres que les soins de santé de la schizophrénie pour la même période. Le coût direct a également été estimé en fonction de l'évolution potentielle de la maladie et des facteurs de risque associés avec cette évolution. À l'aide de simulations, nous avons estimé les avantages cliniques et les économies potentiellement réalisables avec un nouveau traitement. Dans un avenir rapproché, de nouveaux traitements pour la schizophrénie seront issus de la pharmacogénomique. Il devient d'autant plus important que des modèles plus raffinés pour la modélisation de la schizophrénie soient disponibles, afin de capter lors des essais cliniques la complexité de la schizophrénie et la complexité des traitements quant à leur profil d'efficacité et d'innocuité. De plus, il est important que ce type de modèle soit capable d'informer les personnes impliquées dans le processus de prise de décisions sur les rapports de coût-efficacité ou coût-utilité (clinique et en situation réelle) par groupe de personnes présentant des facteurs de risque similaires. Avec le modèle que nous avons développé et validé, nous pourrions estimer des coûts pour des groupes de personnes présentant les mêmes facteurs de risque. Ainsi, avec le développement des nouvelles molécules issues de la pharmacogénomique et la mise en place des traitements personnalisés, il est important d'avoir des modèles d'évaluation économique raffinés, capables de produire des rapports coût-efficacité ou coût-utilité par groupes de patients et à un niveau de détails supérieur aux modèles existants. Notre modèle permettra aux personnes impliquées dans le processus de prise de décision d'être mieux informées et ainsi, de mieux cibler les interventions visant à augmenter le nombre de personnes pouvant mieux bénéficier des nouveaux traitements.

Chapitre 7 : Bibliographie

1. Goeree R, Farahati F, Burke N, Blackhouse G, O'Reilly D, Pyne J, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin.* 2005 Dec;21(12):2017-28.
2. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(6):274-85.
3. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry.* 2001 Dec 1;50(11):884-97.
4. Cacabelos R, Martinez-Bouza R. Genomics and Pharmacogenomics of Schizophrenia. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Aug 16.
5. Lalonde P AJ, Grunberg F. *Psychiatrie clinique: une approche bio-psycho-sociale, tome I : introduction et syndromes cliniques.* Morin G, editor. Montréal 1999.
6. Harrow M, Grossman LS, Jobe TH, Herbener ES. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull.* 2005 Jul;31(3):723-34.
7. World Health Organization. International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and cause of death. 9-th revision. Geneva, Switzerland.: World Health Organization; 1977.
8. Hafner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 1997 Mar;42(2):139-51.

9. Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Oct;41(10):934-41.
10. Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ, Narrow WE, Regier DA. Estimating the prevalence of mental disorders in U.S. adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Rep*. 1992 Nov-Dec;107(6):663-8.
11. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005 May;2(5):e141.
12. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1992;20:1-97.
13. Wing JK, Cooper, J E, Sartorius, N. The measurement and classification of psychiatric symptoms. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1974.
14. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004 Apr 28;2:13.
15. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):565-71.
16. Nicole L, Lesage A, Lalonde P. Lower incidence and increased male:female ratio in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1992 Oct;161:556-7.
17. Castle D, Wessely, S, Van Os, J, Murray, RM. Psychosis in the inner city: The Camberwell First Episode Study. Hove, UK: Psychology Press; 1998.
18. American Journal Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edn)(DSM-III). Washington, DC1980.

19. Kasahara Y. [DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, the 3d edition), a new diagnostic criteria in the United States]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 1981;83(10):607-11.
20. Harrison G, Cooper JE, Gancarczyk R. Changes in the administrative incidence of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1991 Dec;159:811-6.
21. Castle D, Wessely S, Der G, Murray RM. The incidence of operationally defined schizophrenia in Camberwell, 1965-84. *Br J Psychiatry*. 1991 Dec;159:790-4.
22. Bromet EJ, Fennig S. Epidemiology and natural history of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 Oct 1;46(7):871-81.
23. Sham PC, MacLean CJ, Kendler KS. A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. *Acta Psychiatr Scand*. 1994 Feb;89(2):135-41.
24. Tsuang MT, Vandermeij, R. *Genes and the mind: inheritance of mental illness*: Oxford: Oxford University Press; 1980.
25. Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1977 Apr;86(2):103-26.
26. Yank GR, Bentley KJ, Hargrove DS. The vulnerability-stress model of schizophrenia: advances in psychosocial treatment. *Am J Orthopsychiatry*. 1993 Jan;63(1):55-69.
27. Palomo T, Archer T, Kostrzewa RM, Beninger RJ. Gene-environment interplay in schizopsychotic disorders. *Neurotox Res*. 2004;6(1):1-9.
28. Picker JD, Coyle JT. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia? *Harv Rev Psychiatry*. 2005 Jul-Aug;13(4):197-205.

29. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Begg MD, Goetz R, Bresnahan MA, et al. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2002 Sep;159(9):1528-33.
30. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Apr;58(4):361-7.
31. Sipos A, Rasmussen F, Harrison G, Tynelius P, Lewis G, Leon DA, et al. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ*. 2004 Nov 6;329(7474):1070.
32. Miller B, Messias E, Miettunen J, Alaraisanen A, Jarvelin MR, Koponen H, et al. Meta-analysis of Paternal Age and Schizophrenia Risk in Male Versus Female Offspring. *Schizophr Bull*. 2010 Feb 25.
33. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Aug;61(8):774-80.
34. Rubinstein G. Adult schizophrenia may have resulted from exposure to influenza in the 5th to 6th month of gestation. *Schizophr Res*. 1994 Jun;12(3):271-2.
35. Kunugi H, Nanko S, Takei N, Saito K, Hayashi N, Kikumoto K, et al. [Schizophrenia following prenatal exposure to influenza during second trimester]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 1993;95(6):453-62.
36. O'Callaghan E, Sham P, Takei N, Glover G, Murray RM. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*. 1991 May 25;337(8752):1248-50.
37. Kunugi H, Nanko S, Takei N. Influenza and schizophrenia in Japan. *Br J Psychiatry*. 1992 Aug;161:274-5.

38. Crow TJ, Done DJ. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1992 Sep;161:390-3.
39. Venables PH, Liu J, Raine A, Mednick SA. Prenatal influenza exposure and delivery complications: implications for the development of schizophrenia. *Fam Community Health*. 2007 Apr-Jun;30(2):151-9.
40. Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1987;21(4):413-21.
41. Boog G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Jun 15;114(2):130-6.
42. Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, Schwartz S, Naveh G, Link BG, et al. Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science*. 1992 Feb 21;255(5047):946-52.
43. Marcelis M, Takei N, van Os J. Urbanization and risk for schizophrenia: does the effect operate before or around the time of illness onset? *Psychol Med*. 1999 Sep;29(5):1197-203.
44. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Jan;53(1):25-31.
45. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res*. 1997 Nov 7;28(1):1-38.
46. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar;157(3):438-43.
47. Sullivan PF. The genetics of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005 Jul;2(7):e212.

48. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull.* 1999;25(3):413-23.
49. Nicolson R, Malaspina D, Giedd JN, Hamburger S, Lenane M, Bedwell J, et al. Obstetrical complications and childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999 Oct;156(10):1650-2.
50. Kendell RE, McInnery K, Juszczak E, Bain M. Obstetric complications and schizophrenia. Two case-control studies based on structured obstetric records. *Br J Psychiatry.* 2000 Jun;176:516-22.
51. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 2002 Jul;159(7):1080-92.
52. Torrey EF, Bowler AE, Rawlings R, Terrazas A. Seasonality of schizophrenia and stillbirths. *Schizophr Bull.* 1993;19(3):557-62.
53. Pulver AE, Sawyer JW, Childs B. The association between season of birth and the risk for schizophrenia. *Am J Epidemiol.* 1981 Nov;114(5):735-49.
54. O'Callaghan E, Gibson T, Colohan HA, Walshe D, Buckley P, Larkin C, et al. Season of birth in schizophrenia. Evidence for confinement of an excess of winter births to patients without a family history of mental disorder. *Br J Psychiatry.* 1991 Jun;158:764-9.
55. Angst J. Epidemiology of schizophrenia: Discussion. In: Hafner H, Gattaz WF, editors, editor. *Search for the Causes of Schizophrenia.* Berlin: Springer-Verlag; 1991. p. 48-53.
56. Dabkowska M, Rybakowski J. Stress, depression and schizophrenia in view of psychoimmunology. *Psychiatr Pol.* 1994 May-Jun;28(3 Suppl):23-32.

57. Gispén-de Wied CC. Stress in schizophrenia: an integrative view. *Eur J Pharmacol.* 2000 Sep 29;405(1-3):375-84.
58. van Os J, Selten JP. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry.* 1998 Apr;172:324-6.
59. Falloon IR. Family stress and schizophrenia. Theory and practice. *Psychiatr Clin North Am.* 1986 Mar;9(1):165-82.
60. Yaktin US, Labban S. Traumatic war. Stress & schizophrenia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 1992 Jun;30(6):29-33.
61. Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Laksy K, Moring J, et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry.* 2004 Mar;184:216-22.
62. Wicks S, Hjern A, Gunnell D, Lewis G, Dalman C. Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study. *Am J Psychiatry.* 2005 Sep;162(9):1652-7.
63. Timms D. Gender, social mobility and psychiatric diagnoses. *Soc Sci Med.* 1998 May;46(9):1235-47.
64. Castle DJ, Scott K, Wessely S, Murray RM. Does social deprivation during gestation and early life predispose to later schizophrenia? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1993 Feb;28(1):1-4.
65. Makikyro T, Isohanni M, Moring J, Oja H, Hakko H, Jones P, et al. Is a child's risk of early onset schizophrenia increased in the highest social class? *Schizophr Res.* 1997 Feb 28;23(3):245-52.

66. Harrison G, Gunnell D, Glazebrook C, Page K, Kwiecinski R. Association between schizophrenia and social inequality at birth: case-control study. *Br J Psychiatry*. 2001 Oct;179:346-50.
67. Mulvany F, O'Callaghan E, Takei N, Byrne M, Fearon P, Larkin C. Effect of social class at birth on risk and presentation of schizophrenia: case-control study. *BMJ*. 2001 Dec 15;323(7326):1398-401.
68. Murray RM, Jones P.B, Susser E., van Os J., Cannon M. *The Epidemiology of Schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
69. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Nov;58(11):1039-46.
70. Pedersen CB, Mortensen PB. Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and reanalysis. *Br J Psychiatry*. 2001 Jul;179:46-52.
71. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*. 1999 Feb 25;340(8):603-8.
72. Lewis G, David A, Andreasson S, Allebeck P. Schizophrenia and city life. *Lancet*. 1992 Jul 18;340(8812):137-40.
73. Silversides A. Schizophrenia linked to urban living *CMAJ*. 2004;170(4):456.
74. Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression: follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *Br J Psychiatry*. 2004 Apr;184:293-8.

75. Sundquist K, Frank G. Urbanization and hospital admission rates for alcohol and drug abuse: a follow-up study of 4.5 million women and men in Sweden. *Addiction*. 2004 Oct;99(10):1298-305.
76. Romans-Clarkson SE, Walton VA, Herbison GP, Mullen PE. Psychiatric morbidity among women in urban and rural New Zealand: psycho-social correlates. *Br J Psychiatry*. 1990 Jan;156:84-91.
77. van Os J, Hanssen M, de Graaf R, Vollebergh W. Does the urban environment independently increase the risk for both negative and positive features of psychosis? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002 Oct;37(10):460-4.
78. Paykel ES, Abbott R, Jenkins R, Brugha TS, Meltzer H. Urban-rural mental health differences in great Britain: findings from the national morbidity survey. *Psychol Med*. 2000 Mar;30(2):269-80.
79. Parikh SV, Wasylenki D, Goering P, Wong J. Mood disorders: rural/urban differences in prevalence, health care utilization, and disability in Ontario. *J Affect Disord*. 1996 Apr 26;38(1):57-65.
80. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990 Nov 21;264(19):2511-8.
81. Swofford CD, Scheller-Gilkey G, Miller AH, Woolwine B, Mance R. Double jeopardy: schizophrenia and substance use. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2000 Aug;26(3):343-53.
82. Volkow ND. Substance use disorders in schizophrenia--clinical implications of comorbidity. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):469-72.

83. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987 Dec 26;2(8574):1483-6.
84. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 1998 Mar;21(1):1-25.
85. Mueser K, Jeste, DV. *Clinical Handbook of Schizophrenia*. New York: The Guilford Press; 2008.
86. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*. 2003 Feb 1;361(9355):417-9.
87. Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, et al. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jan;59(1):35-41.
88. Faraone SV, Tsuang, M.T., Tsuang D.W. *Genetics of Mental Disorders: What practitioners and students need to know*. New York: The Guilford Press; 1999.
89. Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, et al. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Jul;56(7):649-54.
90. Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, Jeffries NO, Lenane M, Gochman P, et al. Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Dec;160(12):2181-9.
91. Torrey EF. *Surviving schizophrenia* Fifth edition ed. Living C, editor. New York: HarperCollins Publishers; 2006.

92. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;157(2):172-8.
93. Harris MJ, Jeste DV. Late-onset schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull*. 1988;14(1):39-55.
94. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 1999 Apr;156(4):544-9.
95. Rabiner CJ, Wegner JT, Kane JM. Outcome study of first-episode psychosis. I: Relapse rates after 1 year. *Am J Psychiatry*. 1986 Sep;143(9):1155-8.
96. The Scottish first episode schizophrenia study. VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings. The Scottish Schizophrenia Research Group. *Br J Psychiatry*. 1992 Oct;161:496-500.
97. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994 Oct;151(10):1409-16.
98. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry*. 2005 Dec;50(14):892-900.
99. Stephens JH. Long-term prognosis and followup in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1978;4(1):25-47.
100. Lewis S. Sex and schizophrenia: vive la difference. *Br J Psychiatry*. 1992 Oct;161:445-50.
101. Seeman MV. Gender differences in schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1982 Mar;27(2):107-12.

102. Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1988 Jun;145(6):684-9.
103. Mueser K.T. GS. *The Complete Family Guide to Schizophrenia*. New York: The Guilford Press; 2006.
104. Canadian Psychiatric Association. *Clinical Practical Guidelines. Treatment of Schizophrenia*. *Can J Psychiatry*. 2005;50, Suppl 1:1S-56S.
105. Fenton WS, Schooler NR. Evidence-based psychosocial treatment for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000;26(1):1-3.
106. Lehman AF, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, Green-Paden L, et al. Evidence-based treatment for schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2003 Dec;26(4):939-54.
107. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):193-217.
108. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2 Suppl):1-56.
109. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001089.
110. Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002 Oct;159(10):1653-64.
111. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002 Oct;63(10):892-909.

112. Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. 1990 Nov;41(11):1203-11.
113. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull*. 1997;23(4):637-51.
114. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Aug;23(4):389-99.
115. Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1978 Feb;135(2):165-73.
116. Carlsson A. Does dopamine have a role in schizophrenia? *Biol Psychiatry*. 1978 Feb;13(1):3-21.
117. Garver DL, Schlemmer RF, Jr., Maas JW, Davis JM. A schizophreniform behavioral psychosis mediated by dopamine. *Am J Psychiatry*. 1975 Jan;132(1):33-8.
118. Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 Suppl 9:35-40.
119. Davis JM. Recent developments in the drug treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1976 Feb;133(2):208-14.
120. Davis JM. Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1975 Dec;132(12):1237-45.
121. Kane JM. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 Nov 15;46(10):1396-408.

122. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999 Nov;156(11):1686-96.
123. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry*. 2002 May;63(5):425-33.
124. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):290-6.
125. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotics Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*; 2004. p. 596-601.
126. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008 Jun;192(6):406-11.
127. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002 Aug 3;325(7358):243.
128. Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 8:14-7; discussion 8-9.
129. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.

130. Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003(416):16-23.
131. Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001359.
132. Stip E. Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci.* 2000 Mar;25(2):137-53.
133. Tollefson GD, Beasley CM, Jr., Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry.* 1997 Apr;154(4):457-65.
134. Beasley CM, Jr., Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997 May;7(2):125-37.
135. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM, Jr., Potvin JH, Kiesler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1997 May;58(5):205-11.
136. Kennedy E, Song F, Hunter R, Clarke A, Gilbody S. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000440.
137. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(3):CD002306.

138. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD000440.
139. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(2):CD000967.
140. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000966.
141. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* 2000 Dec 2;321(7273):1371-6.
142. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003 May 10;361(9369):1581-9.
143. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
144. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2004 Feb;65(2):177-86.
145. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD004028.
146. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine for schizophrenia and schizoaffective psychoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD001258.

147. Falloon IR, Liberman RP. Interactions between drug and psychosocial therapy in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1983;9(4):543-54.
148. Pharoah FM, Rathbone J, Mari JJ, Streiner D. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD000088.
149. Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto JI, Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD000524.
150. Pekkala E, Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):CD002831.
151. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, Kornblith SJ, Greenwald DP, Javna CD, et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. I. One-year effects of a controlled study on relapse and expressed emotion. *Arch Gen Psychiatry.* 1986 Jul;43(7):633-42.
152. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, et al. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med.* 2002 Jul;32(5):763-82.
153. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B, et al. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med.* 2002 Jul;32(5):783-91.
154. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Mar;56(3):241-7.
155. Angermeyer MC, Kuhn L, Goldstein JM. Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. *Schizophr Bull.* 1990;16(2):293-307.

156. Rosen K, Garety P. Predicting recovery from schizophrenia: a retrospective comparison of characteristics at onset of people with single and multiple episodes. *Schizophr Bull.* 2005 Jul;31(3):735-50.
157. Williams R, Kopala L, Malla A, Smith G, Love L, Balshaw R. Medication decisions and clinical outcomes in the Canadian National Outcomes Measurement Study in Schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2006(430):12-21.
158. Halbreich U, Kahn LS. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview. *Psychoneuroendocrinology.* 2003 Apr;28 Suppl 2:1-16.
159. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* 2004 Aug;161(8):1324-33.
160. Steenland K, Greenland S. Monte Carlo sensitivity analysis and Bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer. *Am J Epidemiol.* 2004 Aug 15;160(4):384-92.
161. 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 Nov;47(9):833-43.
162. Eaton WW, Mortensen PB, Herrman H, Freeman H, Bilker W, Burgess P, et al. Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part I. Risk for rehospitalization. *Schizophr Bull.* 1992;18(2):217-28.
163. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull.* 1998;24(1):75-85.
164. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull.* 1980;6(4):606-18.

165. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):553-64.
166. Geddes J, Mercer G, Frith CD, MacMillan F, Owens DG, Johnstone EC. Prediction of outcome following a first episode of schizophrenia. A follow-up study of Northwick Park first episode study subjects. *Br J Psychiatry*. 1994 Nov;165(5):664-8.
167. Vaillant GE. Prospective Prediction of Schizophrenic Remission. *Arch Gen Psychiatry*. 1964 Nov;11:509-18.
168. Vaillant GE. The prediction of recovery in schizophrenia. *Int J Psychiatry*. 1966 Nov;2(6):617-27.
169. Stephens JH. Long-term course and prognosis in schizophrenia. *Semin Psychiatry*. 1970 Nov;2(4):464-85.
170. Sands JR, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1999;25(1):157-71.
171. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1992 Sep;149(9):1183-8.
172. Harrison G, Croudace T, Mason P, Glazebrook C, Medley I. Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychol Med*. 1996 Jul;26(4):697-705.
173. Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000 Dec;177:511-5.
174. Blanchard JJ, Brown SA, Horan WP, Sherwood AR. Substance use disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model. *Clin Psychol Rev*. 2000 Mar;20(2):207-34.

175. Thornicroft G. Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? *Br J Psychiatry*. 1990 Jul;157:25-33.
176. Baldwin JA. Schizophrenia and physical disease. *Psychol Med*. 1979 Nov;9(4):611-8.
177. Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull*. 1989;15(1):81-9.
178. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*. 1993 Aug;163:183-9.
179. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 1997 Feb;154(2):199-204.
180. Roy A. Suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1982 Aug;141:171-7.
181. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry*. 1991 May;36(4):239-45.
182. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry*. 2005 Jul;187:9-20.
183. Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2007 Oct 17;298(15):1794-6.
184. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res*. 2006 Sep;86(1-3):15-22.
185. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*. 2004 Sep 1;70(1):1-17.

186. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005;19 Suppl 1:1-93.
187. Morrato EH, Newcomer JW, Allen RR, Valuck RJ. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second-generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. *J Clin Psychiatry*. 2008 Feb;69(2):316-22.
188. Morrato EH, Cuffel B, Newcomer JW, Lombardo I, Kamat S, Barron J. Metabolic risk status and second-generation antipsychotic drug selection: a retrospective study of commercially insured patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Feb;29(1):26-32.
189. Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, Baker RA, Whitehead R, Newcomer JW. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2009 Mar;166(3):345-53.
190. Rupp A, Keith SJ. The costs of schizophrenia. Assessing the burden. *Psychiatr Clin North Am*. 1993 Jun;16(2):413-23.
191. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):279-93.
192. De Hert M, Thys E, Boydens J, Gilis P, Kesteloot K, Verhaegen L, et al. Health care expenditure on schizophrenia patients in Belgium. *Schizophr Bull*. 1998;24(4):519-27.
193. Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J, Auquier P. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics*. 1997 Jun;11(6):578-94.
194. Knapp M. Costs of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997 Dec;171:509-18.
195. Davies LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. *Br J Psychiatry Suppl*. 1994 Nov(25):18-21.

196. Evers SM, Ament AJ. Costs of schizophrenia in The Netherlands. *Schizophr Bull.* 1995;21(1):141-53.
197. Guest JF, Cookson RF. Cost of schizophrenia to UK Society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics.* 1999 Jun;15(6):597-610.
198. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1995;21(3):419-29.
199. Knapp M, King D, Pugner K, Lapuerta P. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry.* 2004 Jun;184:509-16.
200. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2005-2006. Gouvernement of Quebec 2006.
201. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol.* 1995 Aug;48(8):999-1009.
202. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol.* 2000 Feb;53(2):183-94.
203. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol.* 2004 Feb;57(2):131-41.
204. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Dictionnaire des données - Clientèle hospitalière. In: Direction des ressources informationnelles, editor.: Gouvernement du Québec; 2001.

205. McCreadie RG, Wiles D, Grant S, Crockett GT, Mahmood Z, Livingston MG, et al. The Scottish first episode schizophrenia study. VII. Two-year follow-up. Scottish Schizophrenia Research Group. *Acta Psychiatr Scand*. 1989 Dec;80(6):597-602.
206. Johnstone EC, Geddes J. How high is the relapse rate in schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;382:6-10.
207. Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1989;15:1-46.
208. Hansen K, Lancon C, Toumi M. Pharmacoeconomic modelling in schizophrenia. Trap or support for decision makers? *Eur J Health Econ*. 2006 Mar;7(1):19-29.
209. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol*. 1992 Feb;45(2):197-203.
210. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000 Sep;177:212-7.
211. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2006/03/15 ed: Canadian Psychiatric Association; 2005. p. 7S-57S.
212. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, t Jong GW, Kingma JH, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med*. 2004 Jun 28;164(12):1293-7.
213. Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparen P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res*. 2000 Sep 29;45(1-2):21-8.
214. Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United

- Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Feb;64(2):242-9.
215. Klein J, Moeschberger, ML. *Survival Analysis. Techniques for Censored and Truncated Data*. Second ed. New York: Springer; 2003.
216. Kalbfleisch JD, Prentice, R.L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York: John Wiley and Sons; 1980.
217. Andersen P, Borgan, O, Gill, RD, Keiding, N. *Statistical Models Based on Counting Processes*. New-York: Springer-Verlag; 1993.
218. Allison DB. *Event History Analysis. Regression for Longitudinal Event Data*: Sage Publications; 1984.
219. Pintilie M. *Competing Risks. A practical Perspective*. *Statistics in Practice* ed: Wiley; 2006.
220. Kleinbaum D, Klein, M. *Survival analysis. A self-learning text*. Second ed. New York: Springer; 2005.
221. Hunink MGM, Glasziou PP, Siegel JE, Weeks JC, Pliskin JS, Elstein AS, Weinstein MC. *Decision Making in Health and Medicine: Interpreting Evidence and Values*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
222. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models. A Practical approach to Development, Validation, and Updating*. New York: Springer; 2009.
223. Gonen N. *Analyzing Receiver Operating Characteristics Curves with SAS*.: Cary, NC: SAS Institute Inc.; 2007.
224. Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. *Cost-of-illness studies : a review of current methods*. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(9):869-90.

225. Statistics Canada. Residential care facilities 2003/2004. Ottawa 2006: Catalogue no. 83-237-XIE.
226. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité sociale. Rapport statistique sur la clientèle des programmes d'assistance sociale. Quebec, 2010.
227. Rosenheck R, Leslie D, Keefe R, McEvoy J, Swartz M, Perkins D, et al. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006 Mar;163(3):411-7.
228. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, Angermeyer MC, Brugha T, Azorin JM, et al. Correlates of subjective quality of life in people with schizophrenia: findings from the EuroSC study. *J Nerv Ment Dis*. 2008 Feb;196(2):87-94.
229. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Aug;15(8):565-74; discussion 75-7.
230. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotics Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
231. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry*. 1998 Jun;59(6):294-9.
232. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord*. 2002 Jun;70(1):19-26.

233. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry*. 2001 Apr;46(3):273-81.
234. Baladi J. A guidance document for the costing process. Ottawa: Canadian Coordinating office for Health Technology Assessment (CCOHTA)1996.
235. Azoulay A, Doris NM, Filion KB, Caron J, Pilote L, Eisenberg MJ. The use of the transition cost accounting system in health services research. *Cost Eff Resour Alloc*. 2007;5:11.
236. Schaubel D, Hanley J, Collet JP, Bolvin JF, Sharpe C, Morrison HI, et al. Two-stage sampling for etiologic studies. Sample size and power. *Am J Epidemiol*. 1997 Sep 1;146(5):450-8.
237. Collet JP, Schaubel D, Hanley J, Sharpe C, Boivin JF. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiology*. 1998 May;9(3):309-15.
238. Jolliffe IT. *Principal Component Analysis*. Second ed. New York: Springer; 2002.
239. Brown TA. *Confirmatory Factor Analysis for Applied Research*. New York: The Guilford Press; 2006.
240. Goeree R, O'Brien BJ, Goering P, Blackhouse G, Agro K, Rhodes A, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada. *Can J Psychiatry*. 1999 Jun;44(5):464-72.

Annexe 1 : Copie des Certificats d'Éthique et de la CAI

Annexe 2 : Accord des coauteurs et permission de l'éditeur

**Annexe 3 : Listes des variables des banques de données
de la RAMQ et du fichier Med-Écho disponibles**

Variables du fichier des services médicaux disponibles

DESCRIPTION DES VARIABLES	
Numéro d'individu brouillé	
Région et CLSC de résidence de la personne assurée (fichier CLSC - description.doc) Depuis 1987	
Code postal du bénéficiaire (3 premières positions)	Depuis 1987
Classe du professionnel (fichier classe.doc)	
Numéro brouillé du professionnel	
Spécialité du professionnel (de la demande de paiement) (fichier spécialité.doc)	
Code de service 2 (fichier codserv2.doc)	
Code d'acte (selon le manuel de tarification des omnipraticiens ou des spécialistes en consultant notre site internet)	
Rôle de l'acte (fichier role.doc)	
Date du service (Date en format julien = SSAJJJ)	
Code diagnostic (selon CIM-9)	
Établissement codé à 3 positions (fichier etab.doc)	
Région de l'établissement (fichier regions-rss.doc)	
Nombre d'acte (peut être plus grand que 1)	
Montant payé pour l'acte	
Taux de rémunération (professionnel de classe 1) ou Code de surface de la dent (dentiste)	
Classe du professionnel référant (fichier classe.doc)	
Numéro brouillé du professionnel référant	
Spécialité du professionnel référant (fichier spécialité.doc)	

Variables du fichier des services pharmaceutiques disponibles

DESCRIPTION DES VARIABLES	
IDENTIFICATION	
Numéro d'individu brouillé	
Région et CLSC de résidence de la personne assurée (CLSC - description.doc) (Depuis 1987)	
Code postal du bénéficiaire (3 premières positions)	Depuis 1987
Type de bénéficiaire (fichier typ ben.doc)	
Code de programme spécial 01 = MTS; 02 = Tuberculose; 40 = patients d'exception, 41 = médicaments d'exception; blanc = ordonnance régulière	
Date du service (Date en format julien = SSAJJJ)	
Code DIN (selon la Liste des médicaments publiée par la RAMQ)	
Classe AHF du médicament (selon la Liste des médicaments publiée par la RAMQ)	
Code de dénomination commune (fichier dencom.xls)	
Code de forme (fichier forme.doc)	
Code de dosage (fichier dosage.doc)	
Code de renouvellement 1 = nouvelle; 2 = renouvelée; 5 = fin de pilulier ; 9 = absence de l'information sur la demande de paiement	
Code de substitution 4 = prescrit; 3 = équivalent; 0 = assumé	
Type de prescription 1 = écrite; 2 = verbale; 9 = absence de l'information sur la demande de paiement	
Durée de traitement	
Quantité de médicament	
Frais de service	
Coût total (\$ Total = \$ du médicament + \$ du service – Contribution du bénéficiaire)	
Contribution du bénéficiaire	
Numéro brouillé de la pharmacie	
Classe du professionnel prescripteur (fichier classe.doc)	
Numéro brouillé du professionnel prescripteur	
Spécialité du professionnel prescripteur (fichier spécialité.doc)	

Variables du fichier MED-ÉCHO disponibles

NOM DE LA VARIABLE
NUMÉRO D'ASSURANCE-MALADIE BROUILLÉ
TYPE DE SOINS
DATE D'ADMISSION
DATE DE SORTIE
SÉJOUR TOTAL
TYPE DE DÉCÈS
DÉCÈS + OU - 48 HEURES
GROUPE DE MÉDECIN - SERVICE 1
GROUPE DE MÉDECIN - SERVICE 2
GROUPE DE MÉDECIN - SERVICE 3
GROUPE DE MÉDECIN - SERVICE 4
DIAGNOSTIC PRINCIPAL
DIAGNOSTIC SECONDAIRE 1
DIAGNOSTIC SECONDAIRE 2
DIAGNOSTIC SECONDAIRE 3
DIAGNOSTIC SECONDAIRE 4
DIAGNOSTIC SECONDAIRE 5
DIAGNOSTIC SECONDAIRE 6
DIAGNOSTIC SECONDAIRE 7
DIAGNOSTIC SECONDAIRE 8
DATE D'ACCIDENT
CODE D'ACCIDENT
CODE DE DESTINATION
TYPE DE PROVENANCE
CODE DE PROVENANCE