

# Analyse coût-efficacité des nouveaux neuroleptiques

---

*Robert Launois<sup>(1)</sup>, J. M. Graf von den Schulenburg<sup>(2)</sup>, M. Knapp<sup>(3)</sup>,  
A. Mégnigbêto<sup>(1)</sup>, J. Reboul-Marty<sup>(1)</sup>, M. Toumi<sup>(4)</sup>*

*(1) Institut de Recherche et d'Evaluation Médicale et Economique - Faculté de Médecine Léonard de Vinci,  
74, rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny Cedex (France)*

*(2) Universität Hannover (Allemagne)*

*(3) London School of Economics (Grande-Bretagne)*

*(4) Lundbeck Copenhagen (Danemark)*

**RESUME**

*Avant l'introduction des neuroleptiques, les traitements des psychoses se résument essentiellement à l'hospitalisation au long cours. L'efficacité des traitements pharmacologiques a considérablement modifié la prise en charge de ces affections. Il est habituel de distinguer le traitement du premier épisode du traitement d'entretien. L'objectif de l'étude est d'analyser les avantages et les inconvénients des différents neuroleptiques qui peuvent être utilisés dans la phase d'état de la schizophrénie : Halopéridol versus Olanzapine versus Sertindole. Il a été démontré que seulement un tiers des patients suit de manière satisfaisante son traitement. L'introduction de nouveaux antipsychotiques présentant un nombre d'effets indésirables moindre, permet d'espérer l'amélioration de l'observance des malades. Les conséquences, en termes de rechutes évitées et de coûts, seront étudiées dans le cadre d'une analyse coût-efficacité différentiel des trois molécules.*

*Mots clés : Schizophrénie, observance, analyse coût-efficacité.*

## 1. POSITION DU PROBLEME

Les antipsychotiques classiques, comme l'Halopéridol, ont une efficacité démontrée, mais provoquent des effets secondaires importants : tels que les symptômes extra-pyramidaux et la dyskinésie tardive. La Clozapine a été le premier antipsychotique ne produisant pas d'EPS et dont la supériorité, en termes d'efficacité, a été clairement établie dans la schizophrénie résistante. Ce profil a ouvert la voie à une nouvelle famille d'antipsychotiques appelés les antipsychotiques atypiques. Malheureusement, son utilisation reste limitée, principalement par la survenue d'agranulocytoses. L'Olanzapine est arrivée postérieurement sur le marché. Il existe pour l'Olanzapine une relation de type effet/dose entre la dose administrée et la survenue de syndromes extrapyramidaux, toutefois moins marqué que sous Risperidone. Son administration biquotidienne en fait une thérapeutique de maniement plus astreignante. Sertindole est le seul neuroleptique sans relation dose/effet avec les EPS. Son profil favorable en matière d'effets secondaires permet d'espérer une meilleure observance du traitement et une diminution du nombre de rechute.

## 2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de l'étude est de comparer les conséquences médico-économiques des différents traitements qu'il semble aujourd'hui pertinent de mettre en oeuvre dans la prise en charge de la schizophrénie et dont les modalités d'emploi sont aujourd'hui bien codifiées.

- Traitement usuel (constitué d'un ou plusieurs neuroleptiques)
- Sertindole (16 à 20 mg par jour en prise unique)
- Halopéridol (8 à 12 mg par jour en deux prises)
- Olanzapine (10 à 20 mg par jour en deux prises)

Pour chacun de ces trois produits, on s'est efforcé de suivre le cheminement du schizophrène en fonction de sa réponse ou de sa non-réponse au traitement et des diverses structures de prise en charge dans lesquelles il a été placé. Chaque modalité de placement comporte un coût pour les caisses d'assurance maladie. Elle se traduit, pour le malade, par une altération ou une amélioration de sa qualité de vie en fonction des institutions fréquentées et son statut médico-social. La contribution de chacun des états au coût sanitaire global et aux bénéfices individuels qu'en retire le malade est fonction du temps passé dans chacun d'entre eux : bilan, bénéfice, risque des avantages retirés du traitement et des contraintes qu'impose l'institutionnalisation complète ou partielle.

C'est l'impact global des différentes modalités de prise en charge qui est recherché depuis l'initialisation du traitement de la schizophrénie jusqu'au décès compte tenu des états de santé traversés. On se propose d'utiliser un modèle de Markov pour simuler le devenir des patients sous chacun des traitements, d'évaluer les coûts prévisionnels de leur prise en charge, d'estimer l'utilité attendue de leur emploi, et de s'assurer de la robustesse des conclusions du modèle par une analyse de sensibilité appropriée pour les différents traitements.

### 3. METHODES

Ce modèle a été appliqué à trois cohortes de patients, une traitée par le Sertindole ,et les deux autres traitées par l'Halopéridol, et l'Olanzapine.

Pour illustrer simplement ce processus de Markov, il suffit de recourir à une série d'arbres de probabilités en chaînant dans le temps leurs modalités d'articulation. Il est devenu classique depuis les travaux d'Hollenberg de désigner une telle représentation sous le nom de Processus de Markov à arborescences cycliques. L'horizon temporel considéré va du début du traitement au décès. Il a été subdivisé en intervalles de temps égaux de 6 mois appelés cycles. Le choix d'une périodicité semestrielle est justifié par une argumentation clinique : il est actuellement admis que tout épisode de décompensation schizophrénique survenant dans les six mois qui suivent une rechute doit être considéré comme relevant de celle-ci. Le décompte du nombre de cycles effectués pendant la simulation se fait à « termes commençants ». Un compteur à cycles a été programmé pour tenir compte de cette règle. Il se met en position 1 au moment de l'initiation de traitement et passe en position 2 six mois plus tard et ainsi de suite pendant 20 cycles.

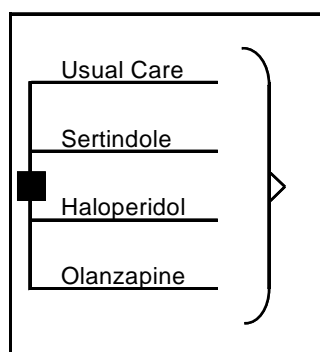
Comme le rythme d'évolution de la maladie se modifie au fur et à mesure de l'installation de celle-ci, il convient que la modélisation puisse en tenir compte, c'est pourquoi nous avons renoncé à utiliser des chaînes de Markov, pour privilégier une approche en termes de processus. L'intérêt de cette approche est de pouvoir moduler les probabilités de transition au fur et à mesure que le patient avance dans sa maladie. L'espérance de coût associée aux événements clinique ne sera pas constante de période en période et devra donc être ajustée sur un axe temporel. Il en ira de même pour la qualité de vie et l'espérance d'utilité qui en découle.

L'approche stochastique de la prise en charge individuelle du patient schizophrène a été structurée en quatre modules élémentaires en fonction du principe fondamental selon lequel toute réalité complexe pour être maîtrisée doit être décomposée.

- Premier module : stratégies thérapeutiques
- Deuxième module : états de santé par lieu de vie
- Troisième module : événements cliniques évolutifs
- Quatrième module : filières de prise en charge.

#### 3.1 Modèle de Markov : premier module

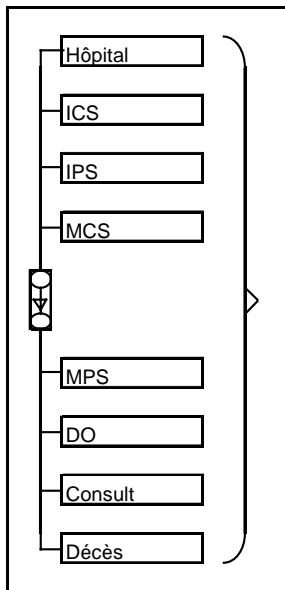
##### ARBORESCENCE A



L'arbre débute par un noeud de décision (fig. A). Les quatre branches qui en émanent représentent les options thérapeutiques mises en compétition : Usual care vs Sertindole vs Halopéridol vs Olanzapine. L'accolade indique qu'on utilise la même sous-arborescence pour évaluer les effets des quatre traitements et précise la nature du modèle mis en oeuvre. Le noeud de Markov, figuré à droite de la parenthèse par un rectangle contenant deux cercles reliés par une flèche, signale l'usage d'un processus de Markov.

### 3.2 Modèle de Markov : deuxième module

#### ARBORESCENCE B



Chacune des branches qui se rattache au noeud de Markov correspond à un état dit de Markov. L'ensemble de ces états est défini à partir d'un double critère : clinique, réponse ou non-réponse au traitement, institutionnel, type de structures fréquentées. La schizophrénie est une affection dont les pronostics évolutifs et les conséquences sont le fait de l'intrication de paramètres médicaux et sociaux. C'est pourquoi nous avons veillé à intégrer simultanément ces deux facteurs pour caractériser la qualité de vie des patients schizophrènes pris en charge à l'hôpital, en médecine communautaire ou en milieu ambulatoire traditionnel. C'est là une des originalités de la démarche proposée (fig. B). Six modalités de prise en charge ont été distinguées, l'hospitalisation complète (hospital), les soins communautaires intensifs (ICS), les soins personnels intensifs (IPS), les soins communautaires légers (MCS), les soins personnels légers (MPS), les prises en charge en milieu libéral traditionnel (consult). Elles ont été combinées à deux modalités de résultat clinique : la rechute (R+) et l'absence de rechute (R-) pour définir  $2 * 6 = 12$  états médico-psycho-sociaux. Deux états additionnels ont été ajoutés pour tenir compte des patients décédés et de ceux qui échappent au suivi médical. Les 14 branches du noeud de Markov sont activées au début du premier cycle.

### 3.3 Modèle de Markov : troisième module

La situation des patients au début du cycle 2 est conditionnée par l'apparition d'événements cliniques aléatoires dont un arbre de probabilité (fig. 1-C) schématise les chances de survenue pour chacun des états initiaux sur lequel il se greffe.

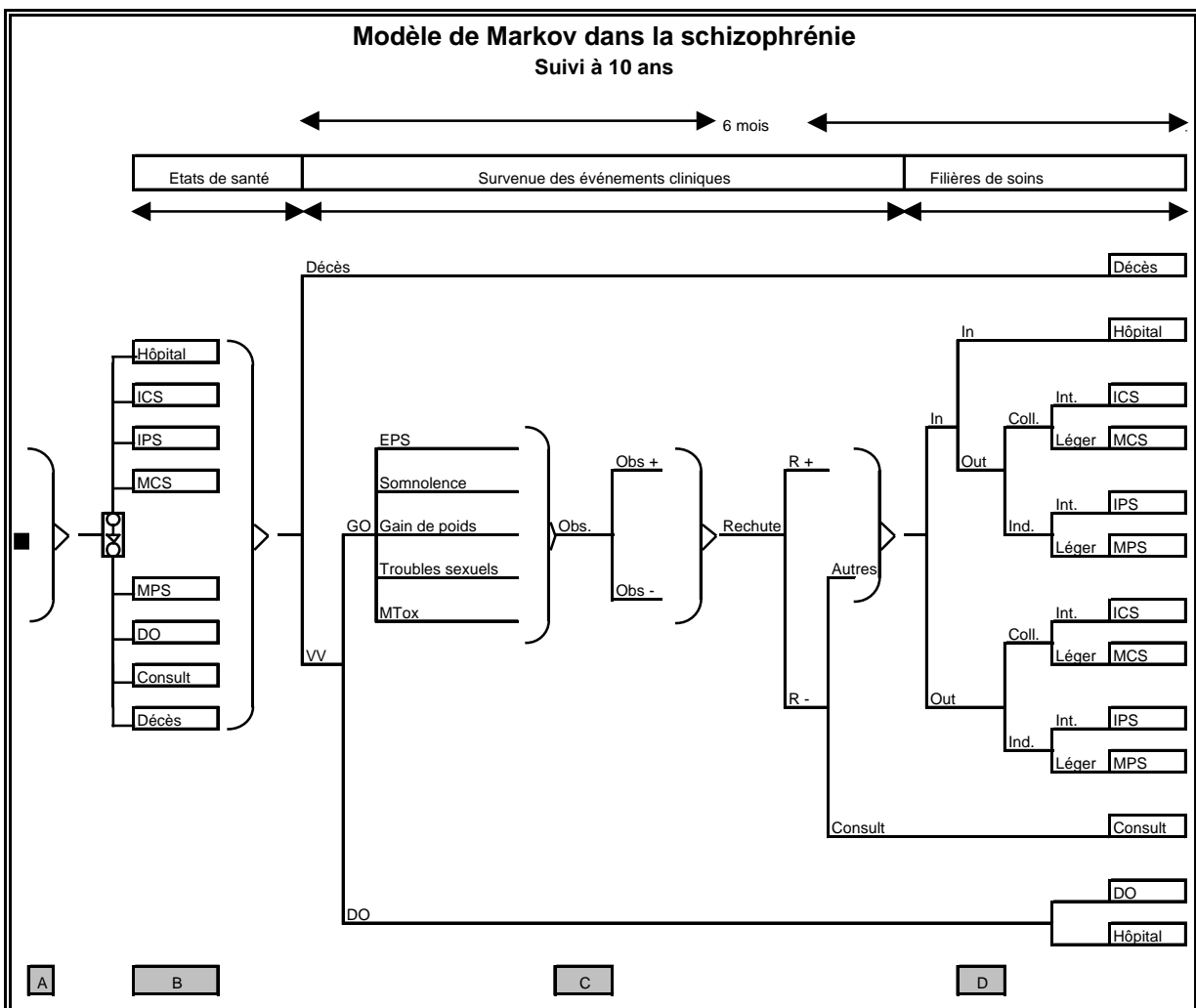
La deuxième accolade qui figure devant l'arborescence « événement clinique » a la même signification que la première. Elle décrit toutes les évolutions pour les malades, quelle que soit leur situation de départ.

Le patient sous traitement peut décéder ou survivre. Dans cette seconde éventualité, le traitement peut dans certains cas être interrompu (DO), soit parce qu'il est inefficace (patient résistant par exemple), soit parce que le malade le rejette. Dans tous les autres cas, il est maintenu.

Sa mise en oeuvre s'accompagne d'effets secondaires qui peuvent être mineurs ou majeurs. Les plus graves sont les syndromes extra-pyramidaux avec dyskinésie tardive (TD). Dans de rares cas ce problème apparaît après quelques semaines de traitement. En général, il émerge entre 6 mois et 10 ans. D'autres phénomènes moins graves, mais tout aussi handicapants sont classés sous la rubrique des syndromes extra-pyramidaux non tardifs : parkinsonisme (rigidité musculaire, dyskinésie et tremeur), dystonie (mouvements involontaires bizarres) et akathisie (agitation motrice). Il a été également tenu compte trois autres effets indésirables : la somnolence, la prise de poids et les troubles sexuels.

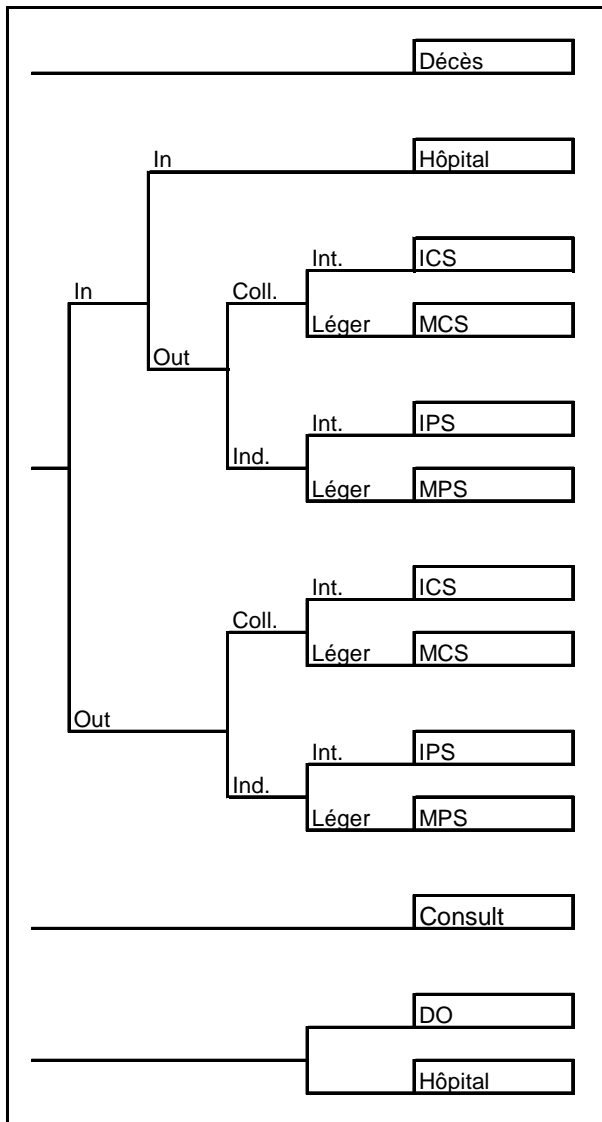
L'apparition de ces troubles va avoir une influence sur l'observance, deux catégories de patients ont été distinguées : les observants (obs +) et les non observants (obs -). Les risques de rechute sont d'autant plus grands que l'adhésion au traitement est moins bonne. Il convient de noter qu'il n'existe aucune relation systématique entre les deux phénomènes : les patients qui suivent rigoureusement leur traitement ne sont pas à l'abri de récédives.

On distinguera, dans chacun des cycles de la simulation, deux catégories de malades selon qu'ils rechutent ou qu'ils continuent à réagir au traitement. Les malades stabilisés sont souvent pris en charge en ville par des médecins libéraux. Rien n'interdit, s'ils sont institutionnalisés, que leur traitement soit poursuivi à l'hôpital et/ou dans des structures spécialisées de secteur. Ils suivront alors la même trajectoire que les malades en rechute, ce que montre la cinquième accolade à droite de l'arbre.



### 3.4 Modèle de Markov : quatrième module

#### ARBORESCENCE D



Le quatrième module qui précise les trajectoires des patients dans le système de santé mentale sera spécifique à chacun des pays qui participe au projet. Nous nous sommes bornés, dans un premier temps, à identifier les filières de soins potentielles qui soient compatibles avec les spécificités de chacun des systèmes de santé faisant l'objet de l'étude. Dans un deuxième temps, il conviendra d'intégrer les informations additionnelles et de dégager les correspondances entre les structures institutionnelles propres à chaque pays en s'appuyant sur les études issues du groupe multinational de travail.

Le patient schizophrène peut être pris en charge en milieu hospitalier (in for inpatient) ou en milieu ambulatoire (out for outpatient). Dans le premier cas, il peut demeurer dans l'établissement ou en sortir, dès qu'il est pris en charge en milieu communautaire, qu'il le soit directement ou après hospitalisation, il peut faire l'objet d'une prise en charge en milieu substitutif du domicile (col) par des services de santé communautaires intensifs ou légers (ICS, MCS) ou bénéficier d'une prise en charge au domicile privé (ind) suivant les mêmes modalités (IPS, MPS).

Les conséquences médico-psycho-sociales (MPS) de ces orientations sont évaluées en spécifiant, dans les rectangles attachés à l'extrémité des branches de l'arbre, le ou les état(s) MPS dans le(s)quel(s) risquent de se retrouver les malades au début des six mois suivants (départ d'un nouveau cycle de Markov et de traitement).

## 4. RESULTATS

Un malade traité avec Sertindole passe 57 mois en non-rechute contre 51 mois lorsqu'il est traité avec l'Olanzapine et 44 mois lorsqu'il est traité par Halopéridol. Le risque relatif de rechute sous Olanzapine est 20 % plus élevé que sous Sertindole et 40 % plus élevé lorsque l'Halopéridol est utilisé. Sur le plan économique le Sertindole est toujours moins onéreux que l'Olanzapine, quel que soit le site sur lequel les analyses de coûts ont été pratiquées. L'Olanzapine est soit aussi chère, soit plus chère que l'Halopéridol. Au total, les stratégies Olanzapine et Halopéridol apparaissent comme des stratégies économiquement dominées, elles sont moins efficaces et plus coûteuses.