

Olanzapine dans le traitement de la schizophrénie

Éditorial Évaluation clinique Évaluation pharmaco-économique

Résumé.

La schizophrénie est une psychose chronique présentant une grande hétérogénéité clinique voire étiologique. C'est une pathologie multidimensionnelle, caractérisée par trois syndromes fondamentaux : le syndrome "positif" (hallucinations et idées délirantes, réticence, activation, hostilité, méfiance et non-coopération), le syndrome "négatif" (affect émoussé, apathie, apragmatisme, anhédonie, anergie) et le syndrome de désorganisation (troubles formels de la pensée, affect inapproprié, comportement bizarre).

Les dysfonctionnements neurobiologiques observés mettent en jeu de nombreux systèmes de neurotransmetteurs : dopaminergique - plus particulièrement les récepteurs D2 -, glutaminergique, noradrénergique et sérotoninergique. Ils ne sont probablement pas les causes mais plutôt les conséquences des troubles qui se sont installés au cours de la maturation ontogénétique du SNC.

Le traitement de la schizophrénie repose sur la mise en place conjointe d'une pharmacothérapie, d'une psychothérapie de soutien, d'un traitement cognitif et d'une thérapie sociale.

Les neuroleptiques classiques agissent essentiellement en bloquant les récepteurs D2. Les neuroleptiques dits "atypiques" ou "de seconde génération" - amisulpride, clozapine, rispéridone, olanzapine - cherchent à diminuer l'activité dopaminergique dans la voie mésolimbique (pour traiter les symptômes positifs), à augmenter conjointement l'activité dopaminergique au niveau mésocortical (pour traiter les symptômes négatifs) et à ne pas agir sur les voies nigrostriatale ni tubéro-infundibulaire (responsables des effets indésirables).

Ils semblent constituer les traitements de première ligne des troubles schizophréniques en particulier lors du premier épisode psychotique, et chez les patients présentant des symptômes négatifs prédominants.

Globalement, le rapport bénéfice/risque des neuroleptiques de seconde génération est favorable. Les études cliniques objectivent une efficacité globalement équivalente à celle de l'halopéridol sur les symptômes productifs de la maladie, ainsi qu'une amélioration nette de la tolérance neurologique et dans une moindre mesure de la symptomatologie déficitaire.

L'olanzapine est la substance active de cette classe la plus récemment commercialisée. Elle est indiquée dans le traitement de la schizophrénie et est particulièrement efficace à moyen terme chez les patients ayant initialement répondu au traitement. Elle n'est pas considérée en pratique clinique comme un traitement des schizophrénies résistantes : seule la clozapine a fait la preuve de son efficacité dans ce domaine.

Compte tenu de l'importance de certains effets indésirables (en particulier métaboliques) des études de tolérance à plus long terme sont nécessaires, de façon à préciser notamment sa sécurité cardiovasculaire.

Même si les données pharmaco-économiques actuellement disponibles doivent être validées par une approche pragmatique, le profil pharmaco-médico-économique de l'olanzapine apparaît intéressant par rapport à l'halopéridol, et ce malgré un coût d'acquisition beaucoup plus élevé. Son positionnement économique reste à définir par rapport aux autres antipsychotiques de seconde génération.

Mots clés : antipsychotique, clozapine, dopamine, halopéridol, neuroleptique, olanzapine, pharmaco-économie, revue générale, rispéridone, schizophrénie, thérapeutique.

Olanzapine dans le traitement de la schizophrénie

Éditorial

Des neuroleptiques aux antipsychotiques

Presque cinquante années ont passé depuis la communication historique de Jean Delay, Pierre Deniker et J.M. Harl devant la société médico-psychologique (26 mai 1952 : utilisation en thérapeutique d'une phénothazine d'action centrale sélective 4560RP). Peu de temps après, Jean Delay et Pierre Deniker ont choisi de définir les molécules susceptibles de " prendre le nerf " de la sorte par cinq types d'effets qui permettent de distinguer les neuroleptiques d'autres molécules à effet psychotrope. Elles créent un état d'indifférence motrice ; elles sont efficaces pour traiter l'agitation et l'excitation ; elles ont des effets antipsychotiques ; elles produisent des effets extra-pyramidaux et végétatifs et elles agissent surtout au niveau sous-cortical.

Avec Pierre Deniker, Daniel Ginestet a préconisé le classement des différents produits neuroleptiques sur un axe allant d'un pôle sédatif à un pôle désinhibiteur (1973). Par la suite Michel Petit et Lucien Colonna ont distingué – parmi les produits neuroleptiques – les monopolaires, actifs sur les symptômes psychotiques productifs et les bipolaires, susceptibles d'être antidéficitaires à doses faibles et antipsychotiques à doses plus élevées (1978).

Les auteurs anglo-saxons n'ont guère retenu la terminologie française et les distinctions établies entre les différents produits neuroleptiques par les cliniciens français.

Pourtant, c'est avec H. Meltzer qu'est né en 1989 le concept de neuroleptiques atypiques à propos des effets originaux de la clozapine (LEPONEX®). Ce produit, dénué d'effets indésirables de type extra-pyramidal, sans potentiel marqué d'induction de dyskinesies tardives, a fait la preuve de la supériorité de son activité par rapport à l'halopéridol dans des formes résistantes de schizophrénie.

Divers produits sont venus enrichir la classe – hétérogène – des produits atypiques : l'amisulpride (SOLIAN®), la rispéridone (RISPERDAL®), l'olanzapine (ZYPREXA®), ainsi que – non encore commercialisés en France – la ziprazidone, le sertindole, la quétiapine.

Si certains effets indésirables classiques s'avèrent plus rares avec ces nouveaux produits, d'autres types d'effets sont plus fréquents. Ainsi en est-il des effets endocriniens avec l'amisulpride, des prises de poids avec l'olanzapine, des effets hématologiques de type leucopénie – agranulocytose avec la clozapine, des allongements de l'espace QT voire de torsades de pointes avec le sertindole ou la ziprazidone. En réalité ces derniers effets ne sont en rien spécifiques des nouveaux produits. Ils ont été signalés tout comme le risque de mort subite avec le pimozide, le drospéridol, le halopéridol et, surtout, avec la thioridazine (MELLERIL®) et ils ne concernent ni l'olanzapine, ni la quétiapine, ni la rispéridone (Glassman A.H., Bigger J.T. ; Am. J. Psychiatry 2001, 158, 1774-82).

Globalement les nouveaux antipsychotiques s'avèrent moins sédatifs que les neuroleptiques classiques. Leurs effets sur le fonctionnement cognitif sont variables d'un médicament à l'autre à posologie efficace. La diversité de leurs effets sur la symptomatologie psychotique voire thymique et de leurs effets indésirables est liée à la diversité de leurs effets sur les récepteurs dopaminergiques (surtout D2 et D3), sur certains récepteurs à la sérotonine (tel le récepteur 5HT2 A). Quant aux actions sur les récepteurs muscariniques, alpha noradrénergiques et histaminergiques, elles sont surtout responsables de leurs autres effets indésirables.

Il est sans doute encore trop tôt pour savoir si les nouveaux médicaments antipsychotiques représentent une évolution ou une révolution thérapeutique mais ils représentent indiscutablement un progrès dans la mesure où certains d'entre eux sont susceptibles non seulement d'agir sur les principaux symptômes psychotiques " mais aussi sur d'autres composantes de la psychopathologie psychotique : désorganisation, dysfonctionnements cognitifs et thymiques " (Olié J.P., Dalery J., Azorin J.M. Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution ? Acanthe, Paris, 2001).

Julien-Daniel GUELFY
Université Paris V – Cochin Port Royal
Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (C.M.M.E.)
100, rue de la Santé 75674 PARIS CEDEX 14

Olanzapine dans le traitement de la schizophrénie

Évaluation clinique

**Anne Fratta¹, Charles Gury¹, François Petitjean²
et la participation du comité de rédaction**

1. Centre Hospitalier Sainte-Anne (Paris)- Service Pharmacie Clinique
2. Centre Hospitalier Sainte-Anne (Paris)- Service de Psychiatrie

Remerciements : Renaud de Beaurepaire (Villejuif), Jean Dalery (Lyon), Sonia Dollfuss d'Harcourt (Caen), Julien-Daniel Guelfi (Paris), Olivier Guillin (Paris), Henri Loo (Paris), Jean-Louis Montastruc (Toulouse), Philippe Nuss (Paris), Nicole Poisson (Villejuif).

La schizophrénie est une psychose chronique présentant une grande hétérogénéité clinique voire étiologique.

Le développement des neuroleptiques, consécutivement à la découverte de la chlorpromazine en 1952, a profondément modifié la prise en charge et le devenir des patients schizophrènes. Cependant, les limites des traitements classiques (rechutes et résistances fréquentes, faible activité sur les symptômes négatifs, effets indésirables gênants, ...) ont conduit au développement de nouveaux médicaments, à la recherche d'une plus grande efficacité et d'une meilleure tolérance.

Les antipsychotiques, ou neuroleptiques dits "atypiques" ou "de seconde génération", ont partiellement répondu à ces attentes. Les études cliniques objectivent une efficacité globalement équivalente à celle de l'halopéridol sur les symptômes productifs de la maladie, mais mettent en évidence de façon claire une amélioration de la tolérance neurologique et, de façon moins nette, de l'ensemble des effets indésirables et de la symptomatologie déficitaire.

Les principaux neuroleptiques atypiques, ou de seconde génération, actuellement disponibles en France sont l'amisulpride, la clozapine, la rispéridone et l'olanzapine.

Ce Dossier du CNHIM a pour objet de préciser la place du dernier commercialisé, l'olanzapine.

1. Historique

Jusqu'à la fin des années 1960, la définition et les limites de la schizophrénie reposaient sur des diagnostics qualifiés de subjectifs, très différents selon les courants de pensée, ce qui compliquait l'évaluation des résultats.

Afin d'améliorer la reproductibilité des résultats, plusieurs critères diagnostiques à vocation universelle, ont successivement été proposés :

- les critères de Saint-Louis (Feighner, 1972),
- les RDC : Research Diagnostic Criteria, (Spitzer, 1975),
- le DSM-III-R, le DSM-IV (1994) puis le DSM-IV-R (2000) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, de l'American Psychiatric Association (APA),
- et la CIM-9 puis -10 : Classification Internationale des Maladies, 9^{ème} version, OMS, 1978; 10^{ème} version, OMS, 1992.

La concordance entre ces différents critères diagnostiques est difficile à établir.

De plus, il est usuel de distinguer plusieurs sous-catégories de schizophrénies en fonction de particularités cliniques :

- paranoïde (cf glossaire),
- désorganisée (anciennement hébéphréno-catatonique),
- indifférenciée, ce qui justifie la distinction plus récente en syndrome positif, négatif et mixte.

Ces distinctions sont également sujettes à controverse.

Outre cette classification en sous-types, une distinction fondée sur une conception dimensionnelle de la sémiologie, permet de distinguer actuellement sur le plan clinique les formes positives et négatives de la schizophrénie, la désorganisation et le syndrome cognitif.

La schizophrénie est donc une pathologie présentant une grande hétérogénéité clinique, voire étiologique, la preuve étant qu'il n'y a pas une mais des schizophrénies.

L'approche clinique est donc essentielle pour cerner le syndrome schizophrénique.

2. Définition et formes cliniques

La schizophrénie est une pathologie de l'adulte jeune qui touche environ 300 000 personnes en France. Elle constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité pour les malades, avec un fort retentissement tant familial que socio-professionnel, et un taux élevé de suicides (10 %) (25, 53).

Il s'agit d'une psychose chronique regroupant tous les états mentaux. Elle est caractérisée essentiellement par la discordance des fonctions psychiques (affectives, intellectuelles et psycho-motrices), avec perte de l'unité de la personnalité, rupture du contact avec la réalité, délire et tendance à s'enfermer dans un monde intérieur (Bleuler, 1911).

2.1. DSM IV

À l'heure actuelle, la définition internationalement standardisée de la schizophrénie est le DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*). La version française date de 1996 (cf Tableau I). Elle essaye de s'harmoniser au mieux avec la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) de l'OMS (1).

2.2. Syndromes fondamentaux

La schizophrénie, pathologie multidimensionnelle, se caractérise par trois syndromes fondamentaux (24, 40) :

- le syndrome "positif", regroupant hallucinations et idées délirantes, réticence, activation (tension, "nervosité" et fébrilité, maniérisme et attitude, excitation), hostilité, méfiance et non-coopération,
- le syndrome "négatif" : affect émoussé, apathie, apragmatisme, anhédonie, anergie,

- le syndrome de désorganisation : troubles formels de la pensée, affect inapproprié, comportement bizarre.

À cette triade peuvent s'associer d'autres symptômes :

- dépression : 60 % des patients schizophrènes présenteraient un épisode dépressif au cours de leur maladie (56),
- anxiété, idées et comportements suicidaires.

2.3. Sous-types de schizophrénie

En fonction de la symptomatologie prédominante au moment de l'évaluation, différents sous-types de schizophrénie sont définis :

- le sous-type paranoïde : existence, d'une préoccupation marquée par des idées délirantes ou des hallucinations fréquentes, au premier plan,
- le sous-type désorganisé : discours et comportement désorganisé, affect abrasé ou inapproprié, au premier plan,
- le sous-type catatonique : présence de symptômes catatoniques prononcés,
- le sous-type indifférencié : tableau clinique comportant des symptômes de phase active prononcés qui ne répondent pas aux critères du type catatonique, désorganisé ou paranoïde,
- le sous-type résiduel : l'affection est toujours présente mais les critères des symptômes de la phase active ne sont plus remplis.

3. Physiopathologie de la schizophrénie

De multiples approches neuro-biologiques et pharmacologiques ont été utilisées pour tenter de préciser les mécanismes fondamentaux de la schizophrénie en raison de la complexité de la pathologie qui fait intervenir simultanément plusieurs systèmes de neurotransmetteurs cérébraux.

Tableau I : Résumé des critères diagnostiques de la schizophrénie, selon le DSM-IV (1)

A – Symptômes caractéristiques de la phase active : présence d'au moins deux des manifestations suivantes, chacune durant au moins un mois :

- | | |
|---------------------------|--------------------------------------|
| (1) idées délirantes, | (4) comportement catatonique, |
| (2) hallucinations, | (5) affects émoussés ou inappropriés |
| (3) discours désorganisé, | |

NB : un seul symptôme du critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations sont au premier plan.

B – Détérioration du fonctionnement professionnel, social ou personnel.

C – Exclusion d'un trouble de l'humeur (syndrome dépressif majeur ou état maniaque).

D – Durée du trouble d'au moins 6 mois : cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes qui répondent au critère A (symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels.

E – Exclusion d'une affection médicale générale ou due à une substance.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement du système dopaminergique cérébral, à l'origine des principaux symptômes de la schizophrénie, est privilégiée.

3.1. Hypothèse dopaminergique

3.1.1. Généralités

De nombreux arguments pharmacologiques étayent l'hypothèse de l'intervention des transmissions dopaminergiques dans la schizophrénie :

- les amphétaminiques (agents augmentant essentiellement la libération de dopamine) induisent des comportements chez l'animal pouvant servir de modèles de troubles schizophréniques (21, 65) ; ces comportements sont combattus par les antagonistes des récepteurs D1 et D2 (13) ; en clinique, les amphétamines aggravent la schizophrénie ou peuvent induire chez le sujet sain des symptômes d'allure schizophrénique,
- les IMAO non sélectifs, qui préviennent la dégradation de la dopamine au niveau neuronal, aggravent les troubles schizophréniques.
- la L-Dopa (précurseur immédiat de la synthèse de dopamine) aggrave la symptomatologie schizophrénique,

Ces arguments pharmacologiques ont conduit à supposer que la schizophrénie résulte d'un excès de transmission dopaminergique, affectant plus particulièrement les récepteurs D2 (48).

3.1.2. Neuro-anatomie

3.1.2.1. Rôles de la dopamine

La dopamine est un neuromédiateur présent en quantité élevée dans le striatum. Elle intervient dans le contrôle de grandes fonctions centrales (cf tableau II).

La neuro-anatomie des voies dopaminergiques explique à la fois les effets pharmacologiques et les effets secondaires des agents antipsychotiques (Cf Figure 1).

Les neurones dopaminergiques cérébraux se répartissent en deux groupes cellulaires de part et d'autre de la ligne médiane :

- l'aire A10, à l'origine de la voie mésolimbique, qui serait hyperactive dans la schizophrénie,
- et l'aire A9, à l'origine de la voie nigrostriatale, dont l'hypoactivité est à l'origine des symptômes extrapyramidaux de la maladie de Parkinson et des signes extrapyramidaux observés sous traitement neuroleptique.

3.1.2.2. Voie dopaminergique nigrostriatale

La voie dopaminergique nigrostriatale débute dans la substance noire (A9) et ses terminaisons axonales aboutissent dans les noyaux basaux formant le striatum. Cette voie fait partie du système nerveux extrapyramidal et contrôle la motricité involontaire.

Un déficit en dopamine à ce niveau serait responsable des troubles moteurs des parkinsoniens caractérisés par une rigidité, une akinésie et des tremblements.

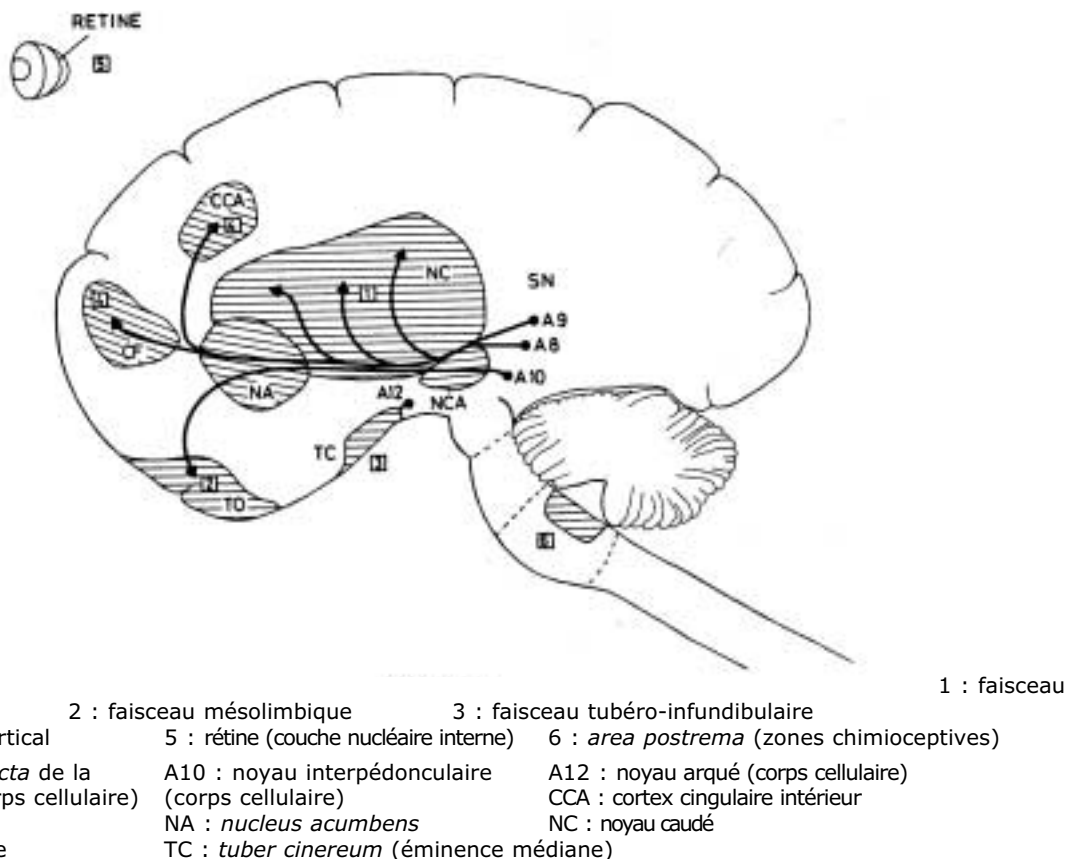


Figure 1 - Localisation des voies dopaminergiques du SNC (in "Pharmacologie : des concepts fondamen-

Tableau II : Grandes fonctions contrôlées par les transmissions dopaminergiques.

Système dopaminergique	Fonction
Mésolimbique	Initiative
Nigrostriatal	Régulation de la motricité
Mésocortical	Éveil, attention, cognition, mémoire
Tubéro-infundibulaire	Sécrétion de prolactine

À l'inverse, une hyperactivité dopaminergique dans cette voie produirait divers troubles moteurs hyperkinétiques tels que chorée, dyskinésies et tics.

3.1.2.3. Voie dopaminergique mésolimbique

La voie dopaminergique mésolimbique envoie des projections à partir des corps cellulaires situés dans l'aire tegmentale ventrale (A10) vers les aires limbiques tel le noyau accumbens (NA)... L'hyperactivité de cette voie jouerait un rôle majeur dans la survenue des symptômes positifs des psychoses, en particulier dans les hallucinations auditives et les délires.

3.1.2.4. Voie dopaminergique mésocorticale

La voie dopaminergique mésocorticale débute dans la même zone (A10) que la voie mésolimbique mais aboutit dans des aires du cortex cérébral.

L'hypothèse d'un déficit dopaminergique de cette voie dans la survenue des symptômes négatifs et/ou cognitifs (isolement social, indifférence, apathie, anhédonie) de la schizophrénie n'est pas encore vérifiée.

3.1.2.5. Voie dopaminergique tubéro-infundibulaire

La voie dopaminergique tubéro-infundibulaire regroupe les neurones dopaminergiques qui vont de l'hypothalamus (A12) à l'antéhypophyse et dont l'activité normale inhibe la libération de prolactine.

Un hypofonctionnement de cette voie, consécutif à des lésions ou à la prise de certains médicaments (neuroleptiques, en particulier), s'accompagne d'une élévation des taux de prolactine. Celle-ci se traduit par une galactorrhée, une aménorrhée et éventuellement des troubles sexuels.

3.1.2.6. En conclusion

Dans la schizophrénie, les systèmes mésolimbique et mésocortical sont probablement affectés.

Ces systèmes sont en interrelation. Une augmentation de la transmission dopaminergique dans deux aires différentes peut avoir deux conséquences comportementales opposées (42, 74, 90) :

- une hyperactivité dopaminergique, qui serait associée aux manifestations productives de la schizophrénie (agitation, délire, hallucinations) mais également aux accès maniaques, aux bouffées délirantes rencontrées dans d'autres pathologies psychiatriques,

- les manifestations déficitaires de la schizophrénie (anhédonie, retrait, catalepsie), certains états dépressifs, qui, à l'opposé, seraient la conséquence d'une hypo-activité dopaminergique.

3.1.3. Récepteurs dopaminergiques

Les techniques de biologie moléculaire ont montré qu'il existe deux groupes principaux de récepteurs dopaminergiques selon qu'ils sont couplés positivement ou négativement à l'adényl-cyclase (52, 72) : ceux de la famille D1 (D1-D5) d'une part, et ceux de la famille D2 (D2-D3-D4) d'autre part.

Les effets de la dopamine sur le SNC sont transmis par les récepteurs des familles D1 ou D2.

3.1.3.1. Famille D1

L'activation du récepteur D1 permet à la dopamine de transmettre certaines réponses comportementales, de moduler l'activité des récepteurs D2 et de réguler la croissance et la différenciation neuronale.

Il pourrait être impliqué dans la production des symptômes positifs ou négatifs de la schizophrénie. Le récepteur D5 lui serait apparenté.

3.1.3.2. Famille D2

* Récepteurs D2

Les récepteurs D2 sont les plus abondants dans le striatum. Les neuroleptiques ont une forte affinité pour ces récepteurs (63).

Il existe une corrélation positive entre les posologies nécessaires pour obtenir une action antipsychotique et l'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs D2. Mais plus le taux d'occupation des récepteurs D2 est élevé, plus l'incidence des effets extrapyramidaux est grande.

De plus, les récepteurs D2 régulent la sécrétion de prolactine.

* Récepteurs D3 et D4

Les récepteurs D3 et les D4 sont absents du nigrostriatum mais sont nombreux dans le système limbique (61).

- Les récepteurs D3 seraient surtout des autorécepteurs. Ils contrôlent la synthèse et la libération de la dopamine, au niveau du striatum et exerce ainsi un "feed-back" négatif de l'activité dopaminergique. Leur implication dans le contrôle du pôle affectif chez les schizophrènes a été évoquée.

- Pour certains auteurs, les récepteurs D4 seraient présents à des concentrations plus élevées chez les patients schizophrènes que chez les patients sains (72). Leur fonction est mal connue.

3.1.4. Pertinence de l'hypothèse dopaminergique

Il existe des interactions entre les différents récepteurs dopaminergiques (D1, D2, D3, D4, D5) d'une part, et entre les systèmes dopaminergiques et d'autres systèmes neuronaux (mono-aminergiques, peptidergiques...) d'autre part.

Dans le cas de la schizophrénie, la fonction dopaminergique ne serait pas la seule impliquée mais, il existerait un déséquilibre de la balance entre les différents systèmes neuronaux.

Cette approche est plus conforme à la réalité clinique, car les symptômes positifs et négatifs s'étalent au fil du temps de façon variable d'un patient à l'autre, mais aussi, chez un même patient.

Même si elle paraît prépondérante, l'hypothèse dopaminergique ne semble pas expliquer à elle seule les troubles schizophréniques.

D'autres systèmes de neurotransmetteurs interviendraient également dans la genèse de cette pathologie.

3.2. Rôles des systèmes glutaminergique, noradrénergique et sérotoninergique

3.2.1. Système glutaminergique

Le GABA (acide-gamma-amino-butyrique) - neuromédiateur inhibiteur - est le produit de la décarboxylation de l'acide glutamique, localisé dans la substance grise cérébrale. C'est un médiateur et un modulateur striatal et limbique des fonctions dopaminergiques.

Il existe une forte régulation mutuelle des libérations d'acide glutamique et de dopamine.

A partir du cortex préfrontal, des efférences glutaminergiques se projettent directement vers l'aire tegmentale ventrale sur les corps cellulaires dopaminergiques (73).

Par ailleurs, l'activité des voies cortico-sous-corticales glutaminergiques, en provenance du cortex préfrontal, est sous le contrôle des voies dopaminergiques mésocorticales (43). Les voies dopaminergiques ascendantes innervent donc de façon très divergente des structures reliées entre elles par des voies glutaminergiques qui peuvent influencer sur les activités dopaminergiques. Cette disposition particulière entraîne l'existence d'interactions entre des sous-systèmes de neurones dopaminergiques par l'intermédiaire des neurones glutaminergiques (16, 26).

Chez les schizophrènes de type productif, la présence d'une hypodopaminergie serait responsable d'une baisse de la libération d'acide glutamique dans les structures sous-corticales qui rendrait les neurones dopaminergiques mésolimbiques hypersensibles aux *stimuli* environnementaux.

Les symptômes de type négatif proviendraient d'une baisse de libération de dopamine sous-corticale de telle sorte que les neurones dopaminergiques mésolimbiques deviendraient alors insensibles aux *stimuli* extérieurs.

De plus, l'acide glutamique participerait à la dégénérescence neuronale qui expliquerait les symptômes négatifs de la pathologie et la résistance aux traitements (34).

3.2.2. Système noradrénergique

La présence d'une hyperactivité noradrénergique a été rapportée chez les schizophrènes (33).

L'étude des interactions entre les récepteurs D1 corticaux et l'activation des fibres noradrénergiques a montré que l'activation noradrénergique corticale :

- inhibe la transmission dopaminergique de type D1 dans le cortex préfrontal,
- facilite en même temps la transmission dopaminergique sous-corticale (81).

3.2.3. Système sérotoninergique

Le fait que l'augmentation du taux de sérotonine dans les structures cérébrales aggrave l'état des psychotiques a conduit à l'hypothèse selon laquelle les psychoses seraient liées à un hyperfonctionnement du système sérotoninergique.

Ainsi, le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A, en augmentant la libération dopaminergique au niveau cortical, permettrait d'obtenir une amélioration des symptômes négatifs et des troubles cognitifs de la schizophrénie *via* une activation des récepteurs 5HT1A (46).

De plus, les voies sérotoninergiques modulent l'activité des voies dopaminergiques nigrostriées et mésolimbiques en les inhibant.

Ainsi, en levant le contrôle sérotoninergique qui inhibe les voies dopaminergiques nigrostriatales, les antagonistes sérotoninergiques diminueraient les effets indésirables des neuroleptiques classiques (ou conventionnels), c'est à dire les symptômes extrapyramidaux secondaires au blocage D2 prédominant.

3.3. Hypothèses génétiques

Des hypothèses génétiques sont également avancées et font l'objet de recherches.

3.4. Conclusion

Les dysfonctionnements neurobiologiques observés jusqu'à présent dans la schizophrénie mettent en jeu de nombreux systèmes de neurotransmetteurs.

Ils ne seraient probablement pas les causes mais plutôt les conséquences des troubles qui se seraient installés au cours de la maturation ontogénétique (c'est à dire de la conception à la maturité de l'individu) du SNC.

4. Neuroleptiques et schizophrénie

Le traitement de la schizophrénie repose sur la mise en place conjointe d'une pharmacothérapie, d'une psychothérapie de soutien, d'un traitement cognitif et d'une thérapie sociale. Le traitement antipsychotique vise à obtenir une réduction, voire une rémission des symptômes, à prévenir le plus possible les rechutes et à favoriser l'intégration sociale du patient.

Plus le traitement sera précoce, meilleur sera le pronostic (45). Ceci est cependant discuté dans des travaux récents.

En 1952, l'introduction des neuroleptiques, suite à la découverte de la chlorpromazine, a bouleversé le devenir des patients. Depuis, de nombreuses substances sont venues compléter l'arsenal thérapeutique et se distinguent des premiers neuroleptiques par des profils pharmacologiques différents.

Toutes les substances utilisées dans les psychoses bloquent les récepteurs postsynaptiques des neurones dopaminergiques. Leur capacité à bloquer les récepteurs D2 explique en particulier l'activité antipsychotique des neuroleptiques, notamment leur action sur la symptomatologie productive.

4.1. Neuroleptiques conventionnels

4.1.1. Pharmacologie

Les neuroleptiques conventionnels - butyrophénones : tel l'halopéridol, phénothiazines tels la thioridazine, la chlorpromazine, le pimozide - agissent en bloquant à la fois :

- les récepteurs D2 avec une forte affinité (blocage qui est le support principal de l'activité antipsychotique de tous les neuroleptiques),
- et de façon beaucoup moins importante les récepteurs D1 et D4, dont les effets physiologiques et pharmacologiques du blocage sont mal établis.

Ces blocages ont lieu en particulier au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique d'où leur efficacité sur les symptômes positifs de la schizophrénie.

4.1.2. Limites

4.1.2.1. Spécificité

L'absence de spécificité mésolimbique des neuroleptiques classiques peut être responsable :

- d'une éventuelle aggravation des symptômes négatifs par blocage des neurones dopaminergiques de la voie mésocorticale,
- de l'apparition d'effets indésirables neurologiques comme les syndromes extrapyramidaux, plus précisément le syndrome parkinsonien, par blocage des récepteurs D2 au niveau striatal.

Au niveau de la voie tubéro-infundibulaire, ce blocage est responsable de la survenue d'une hyperprolactinémie entraînant une galactorrhée, une aménorrhée ou des troubles sexuels (13, 39, 70, 92). Ces effets indésirables, relativement fréquents (14), sont responsables en partie de la mauvaise observance des malades.

4.1.2.2. Résistance

La résistance aux traitements est fréquente. Elle survient dès le début de la pathologie ou, beaucoup plus souvent, au cours de son évolution. Elle se traduit par une absence de réponse ou une réponse incomplète chez 30 % des schizophrènes environ.

4.1.2.3. Effet thérapeutique

Certains auteurs ont discuté l'efficacité à long terme des neuroleptiques conventionnels, notamment sur les symptômes négatifs (19, 59, 93). Cependant, des études contrôlées (notamment françaises) ont montré l'efficacité des neuroleptiques conventionnels sur les symptômes négatifs. D'autres études, menées sur 2, voire 5 ans, ont montré leur efficacité à long terme.

4.1.2.4. Conséquence

La recherche de nouveaux neuroleptiques à la fois plus efficaces et mieux tolérés a été guidée par la nécessité de maîtriser le paradoxe qui consiste tout à la fois à :

- diminuer l'activité dopaminergique dans la voie mésolimbique (pour traiter les symptômes positifs),
- augmenter conjointement l'activité dopaminergique au niveau mésocortical (pour traiter les symptômes négatifs),
- et ne pas agir sur les voies nigrostriatale et tubéro-infundibulaire (responsables des effets indésirables).

4.2. Neuroleptiques de seconde génération

Pour tenter de remédier aux limites intrinsèques des neuroleptiques conventionnels dans le traitement de la schizophrénie, des neuroleptiques dits "atypiques" ou "de seconde génération" ont été mis au point.

4.2.1. Renseignements généraux

Tableau III

4.2.2. Pharmacologie

Les neuroleptiques de seconde génération constituent un groupe hétérogène (effets neurochimiques non univoques) (15, 47, 49, 66).

Ils diminuent l'activité dopaminergique dans la voie mésolimbique et l'augmentent au niveau mésocortical. Mais, certains (amisulpride par exemple) agissent sur les voies tubéro-infundibulaire.

4.2.2.1. Liaisons aux récepteurs

Leur profil de liaison particulier aux récepteurs explique leurs propriétés pharmacologiques : ce sont des antagonistes dopaminergiques.

Ils auraient également une activité antisérotoninergique (sauf l'amisulpride) qui serait corrélée à leur activité antipsychotique.

Ils se lient avec une forte affinité aux récepteurs dopaminergiques (D2 en particulier) et sérotoninergiques (surtout 5HT2A) (Cf Tableau IV).

Ils présentent un antagonisme sérotoninergique et dopaminergique compétitif dont l'importance relative est fonction du neuroleptique, des doses et de la voie cérébrale.

Chez l'animal, il a été montré que :

- au niveau de la voie mésolimbique, le blocage des récepteurs dopaminergiques est prépondérant ce qui explique leur efficacité sur les symptômes positifs de la schizophrénie,
- au niveau de la voie mésocorticale, le blocage des récepteurs sérotoninergiques domine ce qui entraînerait une libération majoritaire de dopamine à ce niveau et explique leur efficacité sur les symptômes négatifs.

4.2.2.2. Principales caractéristiques

- **Une activité paradoxale en fonction des aires cérébrales** permettant d'agir simultanément sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

- **Une action mixte sur divers récepteurs :**

- . dopaminergiques (D1, D2, D3, D4),
- . sérotoninergiques : 5HT1D, 5HT2A, 5HT3,
- . noradrénergiques : $\alpha 1$ et $\alpha 2$,
- . muscariniques,
- . histaminiques H1 (57).

- **Une moindre affinité pour les récepteurs dopaminergiques, surtout D2 striataux, que les neuroleptiques conventionnels** d'où une incidence moindre d'effets indésirables extrapyramidaux par rapport aux neuroleptiques conventionnels (18).

- **Une action sélective sur les circuits dopaminergiques mésocorticaux et mésolimbiques** alors que l'action sur les circuits nigrostriés et tubéro-infundibulaires est limitée, ce qui se traduit par une probabilité moindre de survenue d'effets indésirables extrapyramidaux et d'hyperprolactinémie. Leur principale caractéristique est de ne pas présenter les effets neurologiques indésirables des neuroleptiques classiques. L'observance des patients, facteur essentiel de stabilisation des troubles schizophréniques, est améliorée et l'efficacité du traitement de maintenance augmentée. La meilleure tolérance devrait permettre de poursuivre le traitement sur de plus longues périodes et donc de réduire le risque de rechute.

Tableau III : - Neuroleptiques atypiques commercialisés en France - Renseignements généraux

Substance active	Nom déposé (laboratoire)	Forme galénique	Dosage	Statut
Amisulpride	SOLIAN® (Sanofi-Synthelabo)	Comprimés sécables	100, 200, 400 mg	Agréé Collectivités
		Solution buvable	100 mg/ml	Agréé Collectivités
		Solution injectable	200 mg/4 ml	Réservé usage hospitalier
Clozapine*	LEPONEX® (Novartis Pharma)	Comprimés sécables	25, 100 mg	Agréé Collectivités
	CLOZAPINE® (Panpharma)	Comprimés sécables	25, 100 mg	Agréé Collectivités
	CLOZAPINE® (Merck)	Comprimés sécables	25, 100 mg	Agréé Collectivités
Olanzapine	ZYPREXA® (Lilly)	Comprimés enrobés	5, 7, 5 et 10 mg	Agréé Collectivités
Risperidone	RISPERDAL® (Janssen-Cilag)	Comprimés sécables	1, 2, 4 mg	Agréé Collectivités
		Solution buvable	1 mg/ml	Agréé Collectivités

- Neuroleptiques atypiques non commercialisés en France

Quétiapine : SEROQUEL®, (Astra-Zeneca) (USA, Grande-Bretagne)

Ziprasidone : ZELDOX®, GEODON® (Pfizer) (USA, Suède)

Zotépine : NIPOLEPT® (Rhone-Poulenc)(Allemagne) ; NIPOLEPT® (Rhone-Poulenc)(Australie) ; ZOLEPTIL® (Knoll) (Grande-Bretagne) ; LOPODIN (Fujisawa) (Japon)

* Deux nouvelles spécialités d'olanzapine devraient être prochainement commercialisées :

- ZYPREXA® 10 mg poudre pour solution injectable, voie intramusculaire : indiqué pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez le patient schizophrène, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.
- ZYPREXA® VELOTAB 5 mg et 10 mg comprimé orodispersible : indiqué dans le traitement de la schizophrénie. La forme orodispersible permet une administration aux patients schizophréniques hospitalisés non observants au cours de la phase aiguë de leur pathologie ; elle permet d'éviter les problèmes de dissimulation ou de rechrage de comprimés pouvant être observés chez ce type de patients, dans la première semaine de traitement et beaucoup plus rarement au-delà.

Tableau IV – Constantes de dissociation des principaux neuroleptiques de seconde génération et de l'halopéridol (87).

	Olanzapine	Clozapine	Rispéridone	Quétiapine	Halopéridol
D1	31	85	75	455	25
D2	11	125	3	160	1
D4	27	21	7	—	5
5HT1A	> 1000	770	490	2450	7930
5HT1B	1355	1200	1325	5400	N
5HT1D	800	980	100	6220	6950
5HT2A	4	12	0,6	220	78
5HT2C	11	8	26	615	3085
5HT3	57	69	N	170	> 1000
m1	1,9	1,9	N	120	1475
m2	18	10	N	630	1200
m3	25	14	N	1320	1600
m4	13	18	N	660	N
α 1	19	7	2	7	46
α 2	230	8	3	87	360
H1	7	6	155	11	3630

L'affinité d'un médicament pour un récepteur donné est inversement proportionnelle à la constante de dissociation (Kd) ou à la constante d'inhibition (Ki) pour ce récepteur (concentration nanomolaire du médicament permettant une fixation sur la moitié des récepteurs).

N : absence d'affinité : moins de 50 % d'occupation des récepteurs (aux concentrations 10 000 MM).

D : récepteur dopaminergique

5HT : récepteur sérotoninergique

m : récepteur muscarinique

α : récepteur noradrénergique

H : récepteur histaminergique

- **Une efficacité sur les symptômes psychotiques** chez les schizophrènes (44).

Remarque

Les symptômes dépressifs associés aux symptômes positifs et négatifs sont améliorés sous neuroleptiques de seconde génération, comme d'ailleurs les symptômes positifs et négatifs. Aucune étude n'a inclus des patients schizophrènes présentant une dépression associée. Aucune étude n'a testé leur efficacité *versus* antidépresseurs sur ce type de troubles.

4.2.3. Conclusion

Les neuroleptiques de seconde génération semblent constituer à l'heure actuelle, les traitements de première ligne des troubles schizophréniques en particulier lors du premier épisode psychotique et chez les patients présentant des symptômes négatifs prédominants. Globalement, leur rapport bénéfice/risque est favorable (45). La clozapine est réservée aux patients résistants ou intolérants aux neuroleptiques conventionnels.

Cependant, en dépit de l'apport indéniable représenté par leur introduction dans la thérapeutique, certaines limites existent :

- leur utilisation doit tenir compte de la réponse au traitement antérieur et de la probabilité à développer des effets indésirables (à type de sédation, hypotension orthostatique, prise de poids...).
- ils sont moins efficaces sur les épisodes d'exacerbation subaiguë avec agitation, anxiété, en partie en raison de l'absence de formes injectables à court délai d'action,
- il n'existe pas encore de forme injectable à libération prolongée commercialisée, forme particulièrement utile pour les patients non observants ou sujets aux rechutes (45),
- aucune étude n'a démontré leur efficacité spécifique sur les symptômes négatifs (à l'exception de l'amisulpride).

L'olanzapine est le neuroleptique de seconde génération le plus récemment commercialisé. Elle fait l'objet de la monographie ci-après.

Monographie olanzapine

1. Renseignements généraux et galéniques

Tableau I

2. Renseignements physicochimiques

Tableau II

3. Pharmacologie

3.1. Mécanisme d'action

3.1.1. Généralités

Le profil d'activité antagoniste sur les récepteurs intracérébraux de l'olanzapine est résumé dans le tableau IV page 12.

L'étude des constantes de dissociation de l'olanzapine vis à vis des neurorécepteurs cérébraux montre qu'elle bloque fortement un nombre important de récepteurs : D1, D2, D4, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, muscariniques (en particulier m₁), histaminiques H₁ et α ₁ adrénergiques.

A partir de l'hypothèse qui lie l'activité antipsychotique d'une substance à un effet d'antagonisme dopaminergique, en particulier pour les récepteurs D₂, de nombreuses études de liaison *in vitro* ont permis de montrer que l'olanzapine présente une forte affinité pour les différents récepteurs dopaminergiques (12).

3.1.2. Liaisons aux neurorécepteurs

3.1.2.1. Récepteurs dopaminergiques (Figure 1)

Les constantes de dissociation sont respectivement de 31 et 11 nM pour les récepteurs D₁ et D₂, et de 27 nM pour les récepteurs D₄.

Cette activité antagoniste D₂ de l'olanzapine a été démontrée *in vivo* par la diminution du comportement d'escalade induit chez le rat par l'apomorphine (60).

L'olanzapine a une meilleure affinité que la clozapine vis à vis des récepteurs D₁ et D₂ mais se lie moins fortement que celle-ci sur les récepteurs D₄.

La rispéridone et l'halopéridol ont une plus forte affinité que l'olanzapine pour les récepteurs D₂ et D₄

3.1.2.2. Récepteurs sérotoninergiques

L'olanzapine a une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques (12), en particulier pour les sous-types 5HT_{2A} et 5HT_{2C} ($K_i = 4$ et 11 nM respectivement) (31, 68, 69).

3.1.2.3. Récepteurs muscariniques

L'olanzapine, ainsi que la clozapine, ont une plus forte affinité pour les récepteurs muscariniques - m₁ et m₂ en particulier - que les autres neuroleptiques.

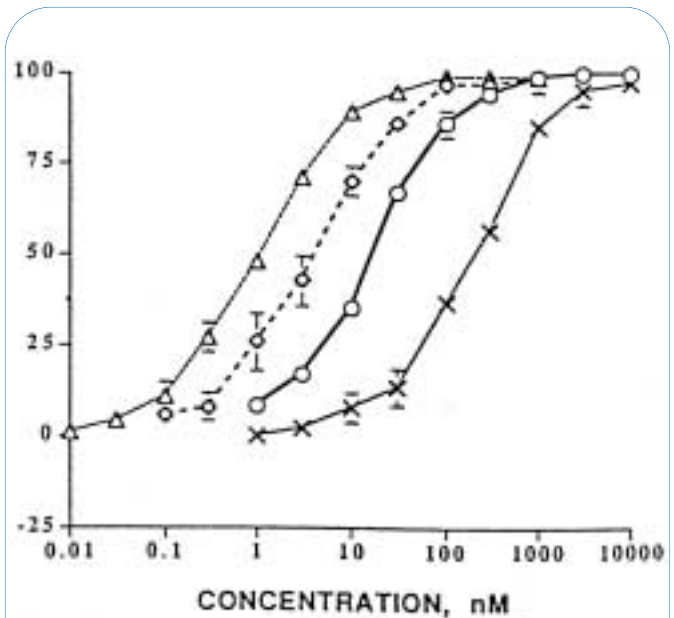


Figure 1 : Inhibition de la liaison aux récepteurs dopaminergiques D₂ par l'halopéridol (D), la rispéridone (◇), l'olanzapine (o) et la clozapine (x)

La stimulation des récepteurs muscariniques centraux provoque des syndromes parkinsoniens (rigidité, tremblements) et des troubles du sommeil.

L'activité antimuscarinique de l'olanzapine est vérifiée *in vivo* par l'inhibition dose-dépendante des tremblements induits chez le rat par l'oxotrémorine (60).

Cette puissante activité anticholinergique explique l'absence d'effets indésirables extrapyramidaux.

3.1.2.4. Récepteurs adrénergiques

L'affinité de l'olanzapine pour les récepteurs α ₁ et α ₂ est moins importante que celle de la clozapine et de la rispéridone mais est supérieure à celle de l'halopéridol et de la quétiapine. Enfin, l'affinité de l'olanzapine pour les récepteurs H₁ est importante.

3.1.3. Profil d'activité

Le profil d'activité de l'olanzapine apparaît très similaire à celui de la clozapine et diffère de celui des neuroleptiques conventionnels (halopéridol par exemple), caractérisé par une forte affinité pour les récepteurs D₂ et D₄, une affinité modérée pour les récepteurs α ₁ et D₁ et une faible affinité pour les autres récepteurs. Il est également différent de celui des autres neuroleptiques de seconde génération (rispéridone par exemple), caractérisé par une forte affinité pour les récepteurs D₁, D₂, D₄, 5HT_{2A}, α ₁ et α ₂, une affinité modérée pour les récepteurs H₁ et une absence d'affinité pour les récepteurs muscariniques (cf Tableau IV page 12).

L'activité antagoniste de l'olanzapine est plus marquée sur les récepteurs 5HT_{2A} que sur les récepteurs D₂ avec un ratio 3/1 (60).

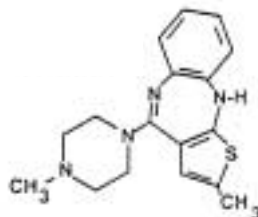
Tableau I : Olanzapine - Renseignements généraux et galéniques

Nom de spécialité en France	ZYPREXA, 5 mg ; 7,5 mg; 10 mg – Lilly – Comprimés
DCI	Olanzapine
Classe pharmacothérapeutique	Neuroleptique
Code ATC	NO 5 AH 0 (Diazépines, oxazépines et Thiazépines)
Code EphMRA	NO 5 A1 (Antipsychotiques/Antipsychotiques atypiques)
Forme pharmaceutique	Comprimés enrobés blancs, non sécables, de forme ronde, à faces bombées et de tranche épaisse
Conditionnement	Plaquettes thermoformées (aluminium-PVC) de 7 comprimés chacune Boîtes de 28 comprimés : ZYPREXA® 5 mg ; 7,5 mg ; 10 mg Boîtes de 56 comprimés : ZYPREXA® 7,5 mg ; 10 mg
Classe pharmacothérapeutique	0132539-06-01
Substance active	Olanzapine : 5 mg ; 7,5 mg; 10 mg
Excipients	Cire carnauba, mélange de couleur blanche (bioxyde de titane E171, macrogol, polysorbate 80), Crospovidone (Ph. Eur.), encre bleue indélébile (carmin indigo ou indigotine E132), hydroxypropyl cellulose (Ph. Eur.), lactose monohydraté (Ph. Eur.), stéarate de magnésium, hydroxypropyl méthyl cellulose, cellulose microcristalline (Ph. Eur.) qsp un comprimé.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Remb. SS 65 % et agréé aux collectivités
Conservation	15 à 30 °C et à l'abri de la lumière : 3 ans. Conserver les comprimés dans leur étui d'origine, dans un endroit sec.
Statut en France	AMM Européenne - EU/1/96/022/004 : ZYPREXA® 5 mg - boîte de 28 comprimés N° d'AMM : 342 377.0 (1996, dernière révision : 14/06/2001) Disponible en France depuis 06/1999 - EU/1/96/022/011 : ZYPREXA® 7,5 mg – boîte de 28 comprimés N° d'AMM : 355 371.6 (2001, dernière révision : 14/06/2001) Disponible En France depuis 03/2001 - EU/1/96/022/006 : ZYPREXA®, 7,5 mg - boîte de 56 comprimés N° d'AMM : 342 378.7 (1996, dernière révision : 14/06/2001) Disponible en France depuis 06/1999 - EU/1/96/022/009 : ZYPREXA® 10 mg - boîte de 28 comprimés N° d'AMM : 342 380.1 (1996, dernière révision : 14/06/2001) Disponible en France depuis 06/1999 - EU/1/96/022/010 : ZYPREXA® 10 mg - boîte de 56 comprimés N° d'AMM : 342 381.8 (1996, dernière révision : 14/06/2001) Disponible en France depuis 06/1999 ZYPREXA® 10 mg : boîte de 56 comprimés : réserve hospitalière par laboratoire
Titulaire de l'AMM	Eli Lilly Nederland BV Krijtval 17-23 3432ZT, Nieuwegein, Pays-Bas
Exploitant de l'AMM	Laboratoires Lilly France 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint-Cloud

Tableau II : Olanzapine - Renseignements physicochimiques

Classe chimique	Benzoïque - dérivé thiéno benzodiazépinique
Dénomination chimique	2-méthyl-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-10-H-thiéno[2,3-b][1,5] benzodiazépine
Formule brute	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ S ₁
Masse relative	312,447 g/mole

Formule développée



L'olanzapine agit plus spécifiquement au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique et présente une sélectivité d'action sur les neurones de l'aire A10 et peu d'effets sur les neurones de l'aire A9 (17, 62, 64, 75, 77, 78, 90) (Tableau III). Ce profil particulier a des implications cliniques en terme d'efficacité et d'effets indésirables (58).

3.1.4. Conclusion

En résumé, l'olanzapine est caractérisée par :

- une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques cérébraux qui sous-tendent son activité antipsychotique,
- une affinité importante pour d'autres récepteurs : m₁, H₁, 5HT_{2A} et 5HT_{2C}, qui expliquerait la moindre incidence des effets indésirables extrapyramidaux et une élévation modérée des taux de prolactine avec l'olanzapine par rapport aux neuroleptiques conventionnels,
- une affinité modérée pour les récepteurs α -adrénergiques par rapport aux autres neuroleptiques de seconde génération qui réduirait les risques de sédation et d'hypotension,
- une action prédominante sur les neurones de l'aire A10 qui réduit l'incidence des effets indésirables par rapports aux neuroleptiques conventionnels,
- un bon index thérapeutique : la dose d'olanzapine inductrice de catalepsie est de 39,4 mg/kg en moyenne, alors que le blocage du comportement d'évitement est obtenu pour une dose moyenne de 4,7 mg/kg (60). Pour l'halopéridol, la dose qui provoque la catalepsie est très proche de celle qui bloque le réflexe d'évitement.

3.2. Pharmacocinétique

Peu de travaux ont porté sur les propriétés pharmacocinétiques de l'olanzapine chez le volontaire sain. Les données concernant les patients schizophrènes ou atteints de maladies hépatiques manquent (94).

3.2.1. Absorption

L'absorption n'est pas affectée par la présence d'aliments.

Les valeurs de C_{max} et de l'AUC sont proportionnelles aux doses administrées. L'administration d'une dose unique de 12,2 mg d'olanzapine à 6 volontaires sains conduit à une C_{max} = 11 μ g/l et un T_{max} = 4,9 heures. Sa pharmacocinétique est linéaire et dose-dépendante.

La biodisponibilité n'est pas renseignée mais des études réalisées avec des médicaments radiomarqués montrent que la biodisponibilité orale de l'olanzapine est d'au moins 57 %. La biodisponibilité calculée est de 80 % (30). La biodisponibilité n'est pas influencée par l'ingestion d'aliments ni par l'administration conjointe d'antiacides (Al, Mg) ou de cimétidine.

3.2.2. Distribution

Le volume de distribution est de 21,9 \pm 3,2 l/kg.

La fixation protéique est de 93 % (principalement sur l'albumine et l' α -1 glycoprotéine acide), ce qui est sans incidence en terme d'interaction médicamenteuse.

3.2.3. Métabolisme

L'olanzapine est largement métabolisée par des processus d'oxydation et de conjugaison, au niveau hépatique, après administration orale : 85 %.

Il existe trois voies métaboliques : N-glucuronidation, hydroxylation allylique, N-oxydation et N-deméthylation qui produisent dix métabolites différents, inactifs. Le principal métabolite circulant est le 10-N-glucuronide, pharmacologiquement inactif.

Les cytochromes P450-CYP1A2 et P450-CYP2D6 contribuent respectivement à la formation des métabolites N-desméthyl et 2-hydroxyméthyl dont l'activité pharmacologique *in vivo* est significativement plus faible que celle de l'olanzapine dans les études animales. L'activité pharmacologique principale est donc due à la substance-mère.

3.2.4. Élimination

L'élimination est à 60 % urinaire, sous forme de métabolites inactifs et la clairance plasmatique est de 23,6 l/h chez le volontaire sain.

Tableau III : Effets des agents antipsychotiques sur la fréquence de décharge des neurones A9 et A10, reflétant la sélectivité mésolimbique.

Médicament	Effet A9	Effet A10	Sélectivité mésolimbique
Halopéridol	Oui	Oui	Non
Chlorpromazine	Oui	Oui	Non
Clozapine	Non	Oui	Oui
Olanzapine	Non	Prononcé	Oui
Risperidone	Prononcé	Prononcé	Léger
Quétiapine	Oui	Oui	Non
Sertindole	Non	Oui	Oui

La demi-vie est de 27 à 38,6 heures chez le volontaire sain jeune et varie en fonction de l'âge et du sexe (augmentée chez le sujet âgé et chez la femme).

4. Évaluation clinique

4.1. Échelles d'évaluation

Les échelles d'évaluation sont globales ou spécifiques. Ce sont des instruments d'évaluation de la symptomatologie schizophrénique fondés sur des critères internationalement reconnus et sur des procédures de recueil de données standardisées. Leur utilisation doit aboutir à une reproductibilité inter-juges de l'évaluation acceptable. Elles permettent de mesurer l'intensité de la symptomatologie et sont proposées pour juger de l'efficacité d'un produit.

4.1.1. Échelles d'efficacité clinique

Il existe deux types d'échelles d'efficacité clinique :

- des échelles d'appréciation globales, encore très utilisées mais qui ne permettent pas de différencier les manifestations dites positives et négatives de la symptomatologie schizophrénique,
- des échelles dites "spécifiques" (35, 54).

Le comportement du sujet est observé lors de situations semi-standardisées (entretien psychiatrique par exemple). Les symptômes sont évalués (présence, intensité et/ou fréquence par un observateur), ce qui permet de coter la sévérité de la maladie, puis de mesurer l'amélioration clinique obtenue.

4.1.1.1. Échelles globales

* Échelle BPRS

L'échelle d'évaluation des états schizophréniques la plus fréquemment utilisée est l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique ou échelle BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale).

Le score BPRS total reflète la sévérité globale des symptômes et permet de quantifier le niveau d'amélioration du patient après traitement.

Elle comprend 18 items de psychopathologie générale, dont la majorité témoignent de symptômes psychotiques ou de troubles du comportement (items 1, 2, 5, 6, 9 et 13), tous cotés de 1 (symptôme absent) à 7 (symptôme extrêmement sévère). Ces 18 items bien définis en font une échelle courte ayant une bonne fiabilité inter-juges.

Sa structure factorielle est stable, permettant de retrouver les éléments cliniques caractéristiques de schizophrénie du DSM-IV. Son inconvénient majeur, dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques antipsychotiques, tient au fait qu'elle privilégie les symptômes positifs de la schizophrénie.

Il existe également des sous-échelles (BPRS négative et positive) qui évaluent les composantes des symptômes (37, 51).

La *BPRS positive* inclut les items suivants : désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, méfiance, contenu de pensée inhabituelle.

La *BPRS négative* regroupe les items : émoussement affectif, retrait émotionnel, ralentissement moteur.

* Échelle CGI

La CGI (Clinical Global Impression) - cotation de 0 à 4 - correspondant à une pathologie : absente, peu marquée, moyenne, importante, extrêmement importante. Elle s'adresse à la majorité des troubles mentaux et donne une idée générale mais valide de l'état du patient, ainsi que du rapport bénéfice/risque des psychotropes étudiés (37).

Il est distingué :

- la *CGI-SI* (Clinical Global Impression-Severity of Illness) qui permet l'évaluation globale de la sévérité de la maladie au moment de l'examen,

- la *CGI-II* (Clinical Global Impression-Improvement on Illness) qui permet l'évaluation globale de l'amélioration de la maladie.

* Échelle AMDP

L'AMDP (Association for Methodology and Documentation in Psychiatry) est une échelle syndromique mesurant le changement sous traitement.

4.1.1.2. Échelles dites "spécifiques"

Les études cliniques récentes utilisent des échelles dites "spécifiques" (aucune ne l'est vraiment) qui permettent de sélectionner des sous-groupes de patients selon une symptomatologie prédominante et d'apprécier distinctement les symptômes positifs des symptômes négatifs. Elles permettent une appréciation plus nuancée des différentes chimiothérapies.

* Échelle PANSS

L'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) comporte 30 items, cotés de 1 (symptôme absent) à 7 (symptôme extrêmement sévère), répartis en 3 groupes : 7 items font partie d'une échelle positive, 7 autres d'une échelle négative et les 16 restants constituent une échelle de psychopathologie générale. La PANSS permet ainsi d'évaluer la symptomatologie négative, positive et générale (51).

La *PANSS positive* comporte les items : idées délirantes, désorganisation conceptuelle, activité hallucinatoire, excitation, idées de grandeur, méfiance/persecution, hostilité.

La *PANSS négative* regroupe : émoussement de l'expression des émotions, retrait affectif, mauvais contact, repli social, pensée stéréotypée.

* Échelle SANS

L'échelle SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) permet l'évaluation des symptômes négatifs de la schizophrénie. Elle comporte 25 items, cotés de 0 à 5, regroupés en 5 domaines : le retrait ou la pauvreté affective, l'avolition-apathe, l'anhédonie-retrait social et les troubles de l'attention (2).

Les résultats peuvent s'exprimer sous la forme de plusieurs scores : score total (0 à 125), sous-score de chacun des composants, score SANS-résumé qui est la somme des 5 items d'évaluation globale de chaque composant. Ce dernier permet d'étudier l'effet direct des traitements sur la symptomatologie négative indépendamment de leurs effets sur les autres symptômes (positifs, dépressifs et extra-pyramidaux) et de tenter de distinguer l'importance de l'effet direct des produits sur la symptomatologie négative.

* **Autres échelles** : SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) et échelle de déficit de Carpenter.

Remarque. Les meilleurs critères d'évaluation de l'efficacité des antipsychotiques sont toujours les scores fonctionnels des principales échelles (BPRS, PANSS, SANS...) et non leur note totale.

4.1.2. Échelles d'évaluation de la tolérance neurologique

Le psychotique attache un intérêt croissant à la bonne tolérance de son traitement. L'évaluation du confort et de la qualité de vie, prenant en compte à la fois les effets bénéfiques et les effets indésirables, se fait désormais au travers d'instruments spécifiques.

4.1.2.1. Échelle AIMS

L'échelle AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) évalue les mouvements involontaires anormaux.

4.1.2.2. Échelle de Simpson-Angus

L'échelle de Simpson-Angus est destinée à évaluer le syndrome parkinsonien dû aux neuroleptiques. La cotation de ses 10 items comportant chacun 5 degrés, repose sur un examen clinique simple. Elle est systématiquement utilisée dans les syndromes extrapyramidaux dus aux neuroleptiques.

4.1.2.3. Échelle de Barnes

L'échelle de Barnes évalue l'incidence de la survenue d'akathisie chez les patients traités.

4.1.2.4. Questionnaire AMDP-5

Le questionnaire AMDP-5 (Association for Methodology and Documentation in Psychiatry) comporte 40 items relatifs aux événements indésirables.

4.1.2.3. Échelle de Chouinard

4.1.3. Échelles de qualité de vie

Aucune échelle d'évaluation de la qualité de vie n'est vraiment spécifique.

Les instruments les plus souvent employés dans la littérature sont l'échelle de Heinrichs, Hanlon et Carpenter (Quality of Life Scale ou QLS, 1984) et l'échelle de Antony Lehman (échelle "Quality of Life Interview ou QOLI, 1982-1983).

4.1.3.1. Échelle QLS

L'échelle QLS (Quality of Life Scale) repose sur un entretien clinique semi-structuré de 30 à 45 minutes, à l'issue duquel un clinicien entraîné évalue la qualité de vie du patient. Elle comporte 21 items, cotés de 0 (sévérité maximale) à 6 (41). Quatre sous-échelles explorent des domaines différents : fonctionnement intra-psychique, relations inter-personnelles, statut social et activités régulières, l'objectif étant de mesurer les limitations dues à la psychopathologie ou aux déficiences de la personnalité.

4.1.3.2. Échelle QOLI

L'échelle QOLI est centrée sur la satisfaction éprouvée dans la vie en général et dans huit secteurs particuliers : mode de vie, revenus financiers, études et travail, activités quotidiennes et fonctionnement, famille, relations sociales, sécurité, assistance-continuité dans les soins.

4.2. Études cliniques

4.2.1. Généralités

Le profil pharmacologique de l'olanzapine - puissant antagonisme des récepteurs D2 - peut rendre compte de son efficacité thérapeutique, ainsi que de ses effets indésirables.

Selon certains auteurs, l'affinité pour les récepteurs m1 et son ratio 5HT2A/D2 caractériseraient son profil atypique.

Selon les études, l'évaluation comprend l'évaluation de :

- l'efficacité antipsychotique globale *versus placebo* et neuroleptiques conventionnels (halopéridol),
- l'efficacité à moyen terme, compte tenu du caractère chronique de la maladie et du risque de rechutes,
- l'efficacité dans les schizophrénies résistantes aux neuroleptiques conventionnels,
- l'efficacité par rapport aux autres neuroleptiques de seconde génération (clozapine, rispéridone,...),
- le profil de tolérance global par rapport aux autres neuroleptiques (conventionnels ou de deuxième génération).

Dans toutes les études, un nombre important de sorties d'études et une co-prescription fréquente de benzodiazépines sont observés, ce qui est caractéristique de la population schizophrénique (données comparables dans le groupe *placebo* et dans les groupes traités par olanzapine ou neuroleptique comparateur).

Remarque : dans la plupart des études les groupes de patients reçoivent des posologies définies selon des fourchettes assez larges, sans que le nombre de patients ayant reçu une dose précise soit renseigné.

4.2.2. Efficacité et tolérance à court terme

L'efficacité et la tolérance à court terme de l'olanzapine sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, sur les troubles de l'humeur, sur les symptomatologies anxieuse et dépressive associées à la schizophrénie ont fait l'objet d'études cliniques comparant olanzapine *versus placebo* (5) et/ou halopéridol (neuroleptique de référence dans le traitement de la schizophrénie (6, 7, 81).

En 1995, une première étude - ouverte - a suggéré que l'olanzapine (5 à 20 mg/jour) aurait une efficacité antipsychotique significative sur les symptômes positifs et négatifs, avec peu de syndromes extrapyramidaux et pas d'élévation des taux de prolactine (4).

Par la suite, quatre études ont évalué l'efficacité de l'olanzapine (5, 6, 7, 81) : il s'agit d'études multicentriques, en double aveugle, contrôlées, randomisées et construites sur le même schéma (Cf Tableaux IV, pages 20 à 22).

La sélection des patients inclus est basée sur les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion.

L'olanzapine a montré une amélioration significativement supérieure à l'halopéridol pour la symptomatologie globale dans l'étude la plus importante (81) et uniquement pour les symptômes négatifs, en particulier à doses élevées, dans une autre étude (amélioration du score SANS-composite, $p < 0,05$) (6).

Dans les autres études (5, 7), l'évolution moyenne des scores totaux des échelles d'évaluation de la symptomatologie globale utilisées (BPRS, CGI-SI, PANSS) a été comparable dans les groupes de traitement par olanzapine et halopéridol, ce qui n'a pas grand sens clinique.

Une autre analyse a montré que l'olanzapine est associée à une amélioration significative de la symptomatologie dépressive chez les patients présentant des troubles de l'humeur associés (81).

Remarque. Toutes les études contrôlées référencées rapportées sont le fruit de travaux effectués en collaboration avec le laboratoire fabricant, à l'exception de l'étude de Conley (20).

4.2.3. Efficacité et tolérance à moyen terme

Un critère robuste et pertinent pour évaluer l'efficacité d'un traitement dans une maladie chronique comme la schizophrénie est le maintien à long terme d'une réponse à un traitement. L'efficacité d'un neuroleptique ne peut se limiter à une action à court terme sur les symptômes. La stabilité de l'efficacité dans le temps est donc aussi fondamentale que son efficacité à court terme (pour l'épisode). L'évolution des troubles schizophréniques étant chronique, le traitement neuroleptique doit être efficace pour prévenir les rechutes.

La plupart des études réalisées (6, 7, 81) comportent une phase d'extension en double aveugle permettant d'évaluer l'efficacité de l'olanzapine comme traitement de maintenance de la schizophrénie. Ces études ont inclus 2762 patients pour une analyse de 6 semaines, ce qui est peu : 807 patients au total dont 627 (77,7 %) traités par olanzapine et 180 (22,3 %) traités par halopéridol sont entrés dans la période d'extension. L'efficacité à long terme de l'olanzapine est évaluée à partir du nombre de réhospitalisation.

Tableau V page 23.

4.2.4. Efficacité dans les schizophrénies résistantes aux autres neuroleptiques

(conventionnels et atypiques).

Tableau VI pages 24).

4.2.5. Efficacité comparée aux autres neuroleptiques atypiques

4.2.5.1. Olanzapine *versus* clozapine

Dans une étude comparative (Tableau VI page 24), l'olanzapine a montré une efficacité équivalente à celle de la clozapine chez des patients résistants aux autres neuroleptiques (83). Cependant, l'insuffisance méthodologique de cette étude, notamment le grand nombre de sorties d'étude et la faible dose moyenne de clozapine utilisée (300 mg/j) rend discutable les conclusions de cet essai. Son profil de tolérance est meilleur que celui de la clozapine.

4.2.5.2. Olanzapine *versus* rispéridone

(disponible depuis 1993, premier neuroleptique de seconde génération de première intention).

Tableau VII page 25.

4.2.5.3. Olanzapine *versus* autres neuroleptiques de seconde génération

Il n'existe pas à ce jour d'études comparant l'olanzapine avec les autres neuroleptiques de seconde génération.

Tableau IV : Olanzapine - Études cliniques : efficacité et tolérance à court terme

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Olanzapine versus placebo : results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial (1996) (5).</i>		
<p>Objectif Comparer l'efficacité à court terme de deux doses d'olanzapine (1 mg/j et 10 mg/j) par rapport au placebo chez des patients schizophrènes.</p> <p>Méthodologie Étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle. 152 patients inclus.</p> <p>Schéma posologique * <u>Période de pré-inclusion</u> : 4 à 7 jours de placebo en simple aveugle. * <u>Exclusion des patients considérés comme répondeurs au placebo</u> en cas de diminution du score BPRS total de plus de 25 % ou en cas de score BPRS inférieur à 24. * <u>Randomisation en trois groupes</u> : - Grp 1 : olanzapine = 1 mg/j, - Grp 2 : olanzapine = 10 mg/j, - Grp 3 : placebo.</p> <p>6 semaines de traitement en double aveugle.</p> <p>Analyse statistique - Analyse en intention de traiter. - Analyse de covariance. - Test de Pearson.</p> <p>Durée de l'étude : 6 semaines.</p>	<p>Inclusion - Patients âgés de 18 à 65 ans, répondant aux critères DSM-III-R de schizophrénie. - Score BPRS minimum : 24. - Score CGI-SI > 4.</p> <p>Exclusion - Patients présentant un diagnostic de trouble mental d'origine organique tel que défini par le DSM-III-R. - Patients toxicomanes ou présentant un risque suicidaire important. - Patients présentant une pathologie médicale grave : maladie de Parkinson, myasthénie sévère, antécédents d'épilepsie, de neuropénie d'origine inconnue. - Patients présentant une anomalie du bilan biologique.</p> <p>Evaluation - Fréquence : évaluation à J0 puis à chaque visite hebdomadaire. - Instruments de mesure d'efficacité : · échelle PANSS, · échelle BPRS, · échelle CGI-SI. - Evaluation des effets indésirables : · échelle Simpson-Angus, · échelle d'akathisie de Barnes, · échelle AIMS.</p>	<p>Caractéristiques initiales des patients - Nombre de patients étudiés (n = 149) : Grp 1 = 51 ; Grp 2 = 49 ; Grp 3 = 49. - Moyenne d'âge = 38 ans. - Sous-type de schizophrénie : paranoïde = 53,3 % ; chronique = 98 % ; phase d'exacerbation aiguë = 65,1 %. - Score BPRS moyen : 38. - Score PANSS négatif moyen : 25. - Patients traités par antipsychotique avant l'étude : Grp 1 = 87 % ; Grp 2 = 72 % ; Grp 3 = 78 %. - Patients réfractaires au traitement conventionnel : G1 : 88 %, G2 : 74 %, G3 : 78 %. - Patients préalablement traités par clozapine : Grp 1 : 25 % ; Grp 2 : 22 % , Grp 3 : 24 %.</p> <p>Compliance et co-prescription : patients encore présents à S6 = 41 Grp : 23,1 % ; Grp : 38 % , Grp : 20 % (p = 0,094).</p> <p>Sorties d'étude : 108, essentiellement pour absence d'efficacité (p = 0,158).</p> <p>Efficacité à S6 * Scores - BPRS total : Grp 2 > Grp 3 (p < 0,05), - BPRS-positive : Grp 2 > Grp 3 (p < 0,010), - BPRS-négative : Grp 2 > Grp 3 (p = 0,190), - PANSS total : Grp 2 > Grp 3 (p < 0,10), - PANSS-positive : Grp 2 > Grp 3 (p < 0,010), - PANSS-négative : Grp 2 > Grp 3 (p < 0,05), - CGI-SI : Grp 2 > Grp 3 (p = 0,013). - Aucune différence statistiquement significative entre Grp 1 et Grp 3 sur ces scores. * Taux de répondeurs Grp 2 > Grp 1 et 3 sur les scores : - BPRS total : diminution de plus de 40 %, - BPRS final < 18). * Prescription d'anticholinergiques : pas de différence significative</p> <p>Tolérance - Effets indésirables les plus fréquents (hostilité, réaction paranoïde, agitation) : différence NS entre les groupes. - Scores des échelles AIMS, Barnes et Simpson-Angus : pas de différence significative. - Prise de poids : significativement plus importante dans le groupe 2.</p>
<p>Conclusion des auteurs : Cette étude réalisée chez des patients présentant une schizophrénie sévère, mixte, d'évolution chronique et résistante aux neuroleptiques conventionnels permet de montrer l'efficacité de l'olanzapine à la dose journalière de 10 mg avec une incidence d'effets indésirables comparable à celle du groupe placebo. L'efficacité de l'olanzapine à la dose de 1 mg/jour est comparable à celle du placebo.</p>		
<p>Conclusion du CNHIM : la population étudiée, d'âge moyen et à un stade évolué de la maladie, présente une bonne réponse à ce type de traitement. La proportion de patients ayant interrompu leur traitement est importante même dans le groupe traité par olanzapine, ce qui est classique pour ce type de patients.</p>		

AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders
CGI-SI : Clinical Global Impression-Severity of Illness

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale
NS : non significatif
PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

Tableau IV : Olanzapine - Études cliniques : efficacité et tolérance à court terme (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Olanzapine versus placebo and halopéridol : acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial (1996) (6).</i>		
<p>Objectif Comparer l'efficacité à court terme de trois fourchettes de doses d'olanzapine par rapport à l'halopéridol et au placebo chez des patients schizophrènes.</p> <p>Méthodologie Étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle. patients inclus : non renseigné.</p> <p>Schéma posologique * <u>Période de pré-inclusion</u> : 4 à 7 jours de placebo en simple aveugle. * <u>Exclusion des patients considérés comme répondeurs au placebo</u> en cas de diminution du score BPRS total de plus de 25 % ou en cas de score BPRS inférieur à 24. * <u>Randomisation en cinq groupes</u> : - Grp 1 : olanzapine = 5 ± 2,5 mg/j, - Grp 2 : olanzapine = 10 ± 2,5 mg/j, - Grp 3 : olanzapine = 15 ± 2,5 mg/j, - Grp 4 : halopéridol = 10, 15 ou 20 mg/j, - Grp 5 : placebo.</p> <p>Analyse statistique - Analyse en intention de traiter. - Analyse de covariance. - Test de Pearson.</p> <p>Durée de l'étude : 6 semaines (double aveugle).</p>	<p>Inclusion - Patients âgés de 18 à 65 ans, répondant aux critères DSM-III-R de schizophrénie. - Score BPRS minimum : 24. - Score CGI-SI > 4. - Interruption du traitement neuroleptique antérieur depuis au moins 2 jours (voie orale) ou 6 semaines (formes retard).</p> <p>Exclusion - Diagnostic de trouble mental d'origine organique (DSM-III-R). - Toxicomanie ou risque suicidaire important. - Pathologie médicale grave : maladie de Parkinson, myasthénie sévère, antécédents d'épilepsie, de neutropénie d'origine inconnue. - Anomalie du bilan biologique.</p> <p>Evaluation - Fréquence : évaluation à J0 puis à chaque visite hebdomadaire. - Prolactinémie à S2, S4 et S6 ainsi qu'en cas d'interruption prématurée du traitement. - Instruments de mesure d'efficacité : échelles PANSS, BPRS, CGI-SI, SANS. - Evaluation des effets indésirables : questionnaire, notification spontanée, examen clinique, échelles Simpson-Angus, Barnes, échelle AIMS.</p>	<p>Caractéristiques initiales des patients - Nombre de patients étudiés = 335. - Moyenne d'âge = 38 ans. - Sous-type paranoïde majoritaire. - Malades chroniques (en phase aiguë) : 91 %. - Score BPRS moyen : 42 ; SANS négatif moyen : 44 ; Simpson-Angus initial : Grp 4 > autres groupes (p = 0,002).</p> <p>Compliance et co-prescription - Prescription d'anticholinergiques : Grp 4 > Grp 3 > Grp 2 > Grp 1 > Grp 5 (p < 0,001). - Nombre de patients présents à S6 = 139.</p> <p>Sorties d'étude : inférieure dans Grp 3.</p> <p>Efficacité * <u>Scores</u> - BPRS total : Grp 2, 3, 4 > Grp 5 (p < 0,001), BPRS-positif, CGI-SI : Grp 2, 3, 4 > Grp 5 (S), Grp 3 > Grp 2 > Grp 1 (BPRS, SANS) Grp 3 vs Grp 4 : différence NS - SANS : Grp 3 > Grp 4 * <u>Analyse hebdomadaire</u> - Amélioration significative des symptômes à partir de S1 (sauf Grp 5). - Amélioration des symptômes positifs jusqu'à un plateau à S6 (sauf Grp 5). - Amélioration constante des symptômes négatifs avec Grp 1, 2 et 3 ; rechute des scores après une 1ère phase d'amélioration avec GRP 4. * <u>Taux de répondeurs</u> (diminution du score BPRS total de plus de 40% ou score BPRS final < 18) : pas de différence significative. * <u>Diminution BPRS de plus de 80 %</u> : Grp 3 > Grp 5 (p < 0,05).</p>
<p>Conclusion des auteurs L'olanzapine améliore les symptômes psychotiques de façon dose-dépendante : plus la dose est importante, meilleure est l'efficacité. Administrée à la dose de 15 ± 2,5 mg/jour, son efficacité sur les symptômes négatifs est supérieure à celle de l'halopéridol alors que les résultats sur la symptomatologie positive sont comparables à ceux de l'halopéridol. Le maintien de cette efficacité devra être confirmée par des études à plus long terme. Sa tolérance est bonne : elle n'entraîne pas de dystonies aiguës, réduit la survenue de syndromes extrapyramidaux alors que l'halopéridol les aggrave. Son effet sur la prolactinémie est minime.</p> <p>Conclusion du CNHIM Dans cette étude, les patients inclus sont sévèrement atteints et présentent une majorité de symptômes négatifs : ces critères sont favorables à la démonstration de l'efficacité de l'olanzapine. De plus, la proportion de patients répondeurs dans le groupe placebo est non négligeable (33,9 %) : elle s'explique par le fait que les patients inclus présentent un profil symptomatique instable (évolution chronique avec épisode d'exacerbation aiguë) particulièrement susceptible de répondre à un traitement. Les patients étaient hospitalisés pendant les 3 premières semaines de traitement et le facteur environnemental favorise la réponse. Enfin, certains patients ont reçu conjointement un traitement par benzodiazépines qui pourrait expliquer en partie la diminution du score BPRS observée dans ce groupe. Cette forte proportion de répondeurs sous placebo amène à reconsidérer les résultats obtenus dans les autres groupes. L'olanzapine a démontré une efficacité croissante avec la dose administrée : des études à doses supérieures pourraient être envisagées en fonction de la tolérance (effets anticholinergiques en particulier : constipation et sécheresse buccale).</p>		<p>Tolérance - <u>Effets indésirables</u> les plus fréquents (somnolence, asthénie, agitation) : pas de différence significative entre Grp 1, 2 et 3 et Grp 4. - <u>Effets anticholinergiques</u> (constipation, sécheresse buccale) plus fréquents avec Grp 3. - <u>Incidence de syndrome extrapyramidal</u> (akathisie, dystonie...) inférieure avec Grp 1, 2 et 3 qu'avec Grp 4 (p < 0,05). - <u>Score Simpson-Angus</u> : aggravation dans le groupe 4 (p < 0,05) - <u>Élévation des transaminases</u> plus importante dans Grp 1, 2 et 3 (asymptomatique). - <u>Prise de poids</u> : significativement plus importante dans 3. - <u>Élévation prolactinémie</u> : plus importante avec Grp 1, 2 et 3 qu'avec Grp 5 mais significativement moins importante qu'avec Grp 4 (p < 0,001).</p>
<p>AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale CGI-SI : Clinical Global Impression-Severity of Illness NS : non significatif PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms</p>		

Tableau IV : Olanzapine - Études cliniques : efficacité et tolérance à court terme (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders : results of an international collaborative trial (1997) (81).</i>		
<p>Objectif Comparer le profil thérapeutique à court terme d'un neuroleptique de seconde génération, l'olanzapine, avec celui d'un neuroleptique conventionnel, l'halopéridol.</p> <p>Méthodologie Étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Patients inclus : non renseigné.</p> <p>Schéma posologique - Phase de screening : 2 à 9 jours - Randomisation en 2 groupes (ratio 2/1) : Grp 1 : Olanzapine 5 à 20 mg/jour Grp 2 : Halopéridol 5 à 20 mg/jour - 12 mois de traitement (6 semaines de traitement aigu puis phase d'extension de 46 semaines).</p> <p>Analyse statistique - Analyse en intention de traiter - Analyse de variance (ANOVA) - Test de Pearson</p> <p>Durée de l'étude : 6 + 46 semaines.</p>	<p>Inclusion - Patients âgés de 18 à 65 ans, répondant aux critères DSM-III-R de schizophrénie, de troubles schizophréniformes ou schizoaffectifs. - Score BPRS minimum : 18.</p> <p>Exclusion - Diagnostic de trouble mental d'origine organique (DSM-III-R), - Toxicomanie ou risque suicidaire important, - Pathologie médicale grave : maladie de Parkinson, myasthénie sévère, antécédents d'épilepsie, de neutropénie d'origine inconnue, - Anomalie du bilan biologique.</p> <p>Evaluation : efficacité à S6. - Critère principal : score BPRS. - Critères secondaires : évolution des scores PANSS, CGI-SI et MADRS. - Tolérance à S6 : Notification spontanée, examen clinique, questionnaire AMDP-5, échelles de Barnes, de Simpson-Angus et AIMS. - Evaluation hebdomadaire jusqu'à S6.</p>	<p>Caractéristiques initiales des patients - Nombre de patients étudiés = 1996 : Grp 1 : 1336 (posologie moyenne = 13,2 mg/j), Grp 2 : 660 (posologie moyenne = 11,8 mg/j). - Moyenne d'âge = 38,7 ans. - Sous-type paranoïde majoritaire - Malades chroniques : 86%. - Sévérité modérée de la pathologie. - Scores moyens initiaux plus élevés dans Grp 2 : BPRS ($p < 0,02$), PANSS ($p = 0,01$). - Score MADRS modéré (> 16) : 55% des patients. - Patients ayant interrompu ou en échec de leur traitement antérieur (à l'exception de l'halopéridol) : Grp 1 = 76,7 %; Grp 2 = 77,6 %.</p> <p>Compliance et co-prescription Patients ayant terminé les 6 semaines de traitement aigu = 1197 Grp 1 = 66,5 % ; Grp 2 = 46,8 % ($p < 0,001$).</p> <p>Sorties d'étude : - Effet indésirable : Grp 1 = 4,5 % ; Grp 2 = 7,3 % ($p = 0,01$) - Absence d'efficacité Grp 1 = 20,7 % ; Grp 2 = 32,1 % ($p = 0,01$)</p> <p>Efficacité * Scores - BPRS : Grp 1 > Grp 2 ($p < 0,02$), - PANSS : Grp 1 > Grp 2 ($p = 0,05$), - CGI-SI : Grp 1 > Grp 2 ($p < 0,03$) - MADRS : Grp 1 > Grp 2 ($p = 0,001$). * Taux de répondeurs (diminution du score BPRS total de plus de 40 % ou score BPRS final < 18) : Grp 1 > Grp 2 ($p < 0,001$).</p> <p>Tolérance - Effets indésirables significativement plus fréquents dans Grp 2. - Grp 2 : effets extra-pyramidaux, insomnie... - Grp 1 : sécheresse buccale, augmentation de l'appétit. - Score Simpson-Angus : Grp 1 = amélioration ; Grp 2 = aggravation ($p < 0,001$). - Score Barnes : Grp 1 = amélioration ; Grp 2 = aggravation ($p < 0,001$). - Score MADRS : Grp 1 = amélioration ($p = 0,001$). - Transaminases : Grp 1 = élévation asymptomatique. - Prise de poids : plus importante dans Grp 1 ($p < 0,001$). - Prolactinémie : élévation moins importante dans Grp 1 ($p < 0,001$).</p> <p>AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders CGI-SI : Clinical Global Impression-Severity of Illness MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) : échelle de mesure de l'évolution des symptômes dépressifs comptant 10 items cotés de 0 (aucun problème) à 6 (problème majeur). PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale</p>
<p>Conclusion des auteurs. L'olanzapine a montré sa supériorité sur l'halopéridol pour l'amélioration des symptômes psychotiques, en particulier chez les patients résistants aux neuroleptiques conventionnels. Elle est efficace sur les symptômes positifs, surtout négatifs, précocement et de façon prolongée. Cette étude apporte une notion supplémentaire en mettant en évidence une efficacité de l'olanzapine sur les symptômes dépressifs (probablement due à son antagonisme sur les récepteurs sérotoninergiques). Bien que non spécifiques des troubles schizophréniques, la fréquence de ces symptômes (25 à 57 % en fonction des études et des critères utilisés), leur influence sur le pronostic (ils sont associés à un risque élevé de rechutes et de suicide) et la qualité de vie des patients justifient leur prise en compte. Les résultats de cette étude ont montré que cette amélioration provient pour 57 % d'un effet direct de l'olanzapine sur la symptomatologie négative; l'effet indirect provient de la réduction des symptomatologie positive et extra-pyramidale (13 %). Cet effet est significativement supérieur à celui obtenu avec l'halopéridol ($p < 0,001$). La bonne tolérance de l'olanzapine est confirmée par le nombre moins important de sorties d'études dans ce groupe.</p> <p>Conclusion du CNHIM. La majorité des patients inclus étaient en échec de leur traitement neuroleptique antérieur (que l'on peut supposer être un traitement par neuroleptique conventionnel) : l'olanzapine semble être une alternative efficace chez les patients résistants aux autres traitements, mais les critères de résistance n'étant pas appliqués, il est difficile de parler <i>a priori</i> de schizophrénie résistante. La posologie de l'halopéridol n'est pas optimale pour traiter une forme purement déficitaire : elle aggraverait plutôt les symptômes déficitaires. Il n'y a pas d'analyse de l'interaction avec la symptomatologie extrapyramidale. Les patients inclus sont schizophréniques mais aussi schizophréniformes ou schizo-affectifs. La diminution de la symptomatologie positive peut être responsable de la diminution de la symptomatologie dépressive. D'autre part, les auteurs parlent d'effets directs de l'olanzapine sur la symptomatologie négative ; or il s'agit en fait d'une variance inexpliquée dans le modèle statistique utilisé. L'étude annoncée à 6 + 46 semaines n'est en fait évaluée qu'à 6 semaines.</p>		

Tableau IV : Olanzapine - Études cliniques : efficacité et tolérance à court terme (suite 3 et fin)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Olanzapine versus halopéridol : acute phase results of the international double-blind olanzapine trial (1997) (7).</i>		
<p>Objectif Comparer l'efficacité et la tolérance de doses croissantes d'olanzapine avec une dose fixe d'olanzapine et avec l'halopéridol.</p> <p>Méthodologie Étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle. 431 patients inclus.</p> <p>Schéma posologique * Période de pré-inclusion : 4 à 7 jours de placebo en simple aveugle. * Exclusion des patients considérés comme répondeurs au placebo en cas de diminution du score BPRS total de plus de 25 % ou si le score BPRS devient inférieur à 24. * Randomisation en cinq groupes : - Grp 1 : olanzapine = 1 mg/j. - Grp 2 : olanzapine = 5 ± 2,5 mg/j. - Grp 3 : olanzapine = 10 ± 2,5 mg/j. - Grp 4 : olanzapine = 15 ± 2,5 mg/j. - Grp 5 : halopéridol = 15 ± 5 mg/j.</p> <p>12 mois de traitement (6 semaines de traitement aigu puis phase d'extension de 46 semaines pour les patients répondeurs).</p> <p>Analyse statistique - Analyse en intention de traiter. - Analyse de variance (ANOVA). - Test de Pearson.</p> <p>Durée de l'étude : 6 + 46 semaines.</p> <p>Conclusion des auteurs Cette étude montre que la plus forte dose d'olanzapine (15 ± 2,5 mg/j) permet d'obtenir la meilleure efficacité sur les symptômes psychotiques (positifs, négatifs et spécifiques) avec un meilleur profil de tolérance par rapport à l'halopéridol (en particulier pour l'incidence des syndromes extrapyramidaux). La réponse dans le groupe olanzapine 1 mg/j est significativement inférieure à celle obtenue dans les trois autres groupes. Cette particularité la distingue des autres neuroleptiques de seconde génération, en particulier la rispéridone, dont la courbe dose-réponse est curvilinéaire avec une efficacité moindre aux faibles et aux fortes posologies (55). Le délai d'action de l'olanzapine est relativement court : une différence significative des scores est obtenue au bout de 1 à 2 semaines de traitement.</p> <p>Conclusion du CNHIM L'olanzapine a montré son efficacité chez ces patients d'âge moyen (35 ans), malades chroniques, sévèrement atteints et à un stade avancé de la maladie. Les patients ont été traités conjointement par benzodiazépines de façon beaucoup plus importante que dans d'autres études. De plus, un grand nombre de patients a reçu des neuroleptiques retards peu de temps avant leur entrée dans l'étude. Ces facteurs sont susceptibles d'avoir une influence sur la réponse observée. Enfin, il s'agit d'une étude à court terme et il est nécessaire d'envisager une étude à plus long terme pour évaluer l'efficacité de l'olanzapine à long terme dans cette pathologie chronique. Des doses encore supérieures d'olanzapine permettraient-elles d'obtenir une meilleure efficacité antipsychotique tout en conservant un bon profil de tolérance (50) ?</p>	<p>Inclusion - Patients âgés de 18 à 65 ans, répondant aux critères DSM-III-R de schizophrénie en cours d'épisode aigu. - Score BPRS minimum : 24 - Score CGI-SI > 4 - Interruption du traitement neuroleptique antérieur depuis au moins 2 jours (voie orale) ou 6 semaines (formes retard).</p> <p>Exclusion - Diagnostic de trouble mental d'origine organique tel que défini par le DSM-III-R, - Toxicomanie ou risque suicidaire important, - Pathologie médicale grave : maladie de Parkinson, myasthénie sévère, antécédents d'épilepsie, de neutropénie d'origine inconnue, - Anomalie du bilan biologique.</p> <p>Evaluation * Efficacité : BPRS, PANSS, CGI-SI. * Tolérance : - Notification spontanée, examen clinique, questionnaire AMDP-5, échelles de Barnes, de Simpson-Angus et AIMS. - Fréquence : 4 visites au cours de S1 puis visites hebdomadaires jusqu'à S6. - Prolactinémie : à J0, S2, S4 et S6 ou en cas d'interruption du traitement.</p>	<p>Caractéristiques initiales des patients - Nombre de patients étudiés = 415. - Taille des groupes comparable. - Moyenne d'âge = 38,7 ans. - Sous-type paranoïde : 57 %. - Malades chroniques : 74 %. - Score PANSS moyen : 103. - Score BPRS moyen : 40,7.</p> <p>Compliance et co-prescription Prescription d'anticholinergiques moindre avec Grp1, 2, 3 et 4 (p < 0,001).</p> <p>Sorties d'étude : Patients présents à S6 = 247 (différence de sorties d'études non significative entre les groupes).</p> <p>Efficacité * Scores - Amélioration des scores BPRS total, positif ou négatif, PANSS, CGI-SI entre les groupes olanzapine et halopéridol : pas de différence significative entre les groupes. - Amélioration à partir de S2 des scores : . BPRS positif : Grp 3 et 4 > 2 (p < 0,05), . PANSS positif : Grp 3 et 4 > 2 (p < 0,01), . CGI-SI : Grp 3 et 4 > 2 (p < 0,01). - Amélioration dose-dépendante de tous les scores avec olanzapine. * Taux de répondeurs (diminution du score BPRS total de plus de 40 % ou score BPRS final < 18) : NR.</p> <p>Tolérance - Effets indésirables globalement plus fréquents dans Grp 5, notamment extrapyramidaux (p < 0,05). - Score Simpson-Angus : Grp 1, 2, 3 et 4 = amélioration ; Grp 5 = aggravation (p < 0,001). - Score Barnes : Grp 1, 2, 3 et 4 = amélioration ; Grp 5 = aggravation (p < 0,001). - Score AIMS : Grp 1, 2, 3 et 4 = amélioration ; Grp 5 = aggravation. - Prise de poids : significativement plus importante dans le groupe Grp 4. - Prolactinémie : élévation moins importante dans Grp 1, 2, 3 et 4 (p < 0,001).</p> <p>BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale CGI-SI : Clinical Global Impression-Severity of Illness DSM-III : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders NR : non renseigné PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale</p>

Tableau V : Olanzapine - Études cliniques : efficacité à moyen terme

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses (1998) (86).</i>		
<p>Objectif Comparer l'efficacité de l'olanzapine et de l'halopéridol dans le traitement de maintenance de la schizophrénie.</p> <p>Méthodologie Étude multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle. Nombre de patients inclus = 834.</p> <p>Schéma posologique * <u>Phase d'extension</u> : 46 semaines pour les patients répondeurs à l'issue des 6 semaines de traitement aiguës.</p> <p>* <u>Deux groupes</u> : - Grp 1 : Olanzapine. - Grp 2 : halopéridol .</p> <p>Analyse statistique - Analyse en intention de traiter. - Méthode des courbes de survie de Kaplan-Meier. - Méta-analyse des essais référencés 64-65-66.</p> <p>Durée de l'étude : 46 + 6 semaines.</p>	<p>Inclusion - Patients inclus dans les études de phase aiguë référencées 6-81-7. - Patients répondeurs à l'issue des 6 semaines de traitement aiguës : . diminution du score BPRS total de plus de 40%; . ou diminution du score BPRS < 18. - Patients non hospitalisés à la fin de la phase aiguë.</p> <p>Exclusion Critères des études référencées 64-65-66.</p> <p>Evaluation - Fréquence : toutes les 2 semaines de S6 à S52. - Évaluation du pourcentage de rechute défini par le nombre de réhospitalisations dans chaque groupe.</p>	<p>Caractéristiques initiales des patients</p> <p>* <u>Étude [6]</u> Nombre de patients étudiés : 55. - Grp 1 : 45 dose moyenne : 12,1 mg/j. - Grp 2 : 10 dose moyenne : 14 mg/j. Pas de différence significative du risque de rechutes entre les deux groupes.</p> <p>* <u>Étude (81)</u> Nombre de patients inclus : 690. - Grp 1 : 534 dose moyenne : 13,9 mg/j. - Grp 2 : 156 dose moyenne : 13,2 mg/j. Risque de rechutes significativement plus important dans le Grp 2 (p = 0.047)</p> <p>* <u>Étude (7)</u> Nombre de patients inclus : 62. - Grp 1 : 48 dose moyenne : 11,5 mg/j. - Grp 2 : 14 dose moyenne : 16,4 mg/j. Pas de différence significative du risque de rechutes.</p> <p>- <u>Analyse globale</u> : Nombre de patients inclus : 807. - Grp 1 : 627 dose moyenne : 13,6 mg/j. - Grp 2 : 180 dose moyenne : 13,5 mg/j. Risque de rechutes significativement plus important dans le groupe halopéridol (p = 0,034) Maintien de la réponse à un an significativement plus important dans le Grp 1 (p < 0,034).</p>

Conclusion des auteurs

Chez les patients ayant répondu initialement au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette réponse au long cours.

Conclusion du CNHIM

La disproportion entre la taille des deux groupes est certainement à prendre en compte dans l'analyse des résultats.

Cette phase d'extension n'a pas comporté d'étude de la tolérance à long terme.

Il n'est pas tenu compte des arrêts de traitement pour mauvaise tolérance dans le groupe halopéridol.

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders

Tableau VI : Olanzapine - Études cliniques : efficacité dans les schizophrénies résistantes aux autres neuroleptiques (conventionnels et de seconde génération)

<i>Études prospectives, contrôlées, en double aveugle.</i>							
Réf	Méthodologie	Effectif	Durée	Description	Efficacité	Tolérance	Conclusion
20	Étude randomisée, multicentrique, double aveugle vs CHL. Randomisation en deux groupes : - OLZ : 25 mg/j, - CHL : 1200 mg/j.	84	8 semaines	Patients résistants à au moins deux antipsychotiques au cours des 5 années précédentes à l'exception de l'halopéridol.	Patients répondeurs : - OLZ : 7 %, - CHL : 0 %. Pas de différence significative entre les groupes (p = 0,24).	L'OLZ est mieux tolérée mais la différence est non significative (syndrome extrapyramidal...)	Pas de différence significative entre les groupes.
11	Étude randomisée, multicentrique, double aveugle vs HAL.	526	6 semaines	Patients résistants à au moins un neuroleptique et ayant un score BPRS > 24. Réponse définie par une diminution du score BPRS d'au moins 20% et un score BPRS final de 24.	Patients répondeurs : - OLZ 47,4 % - HAL 34,9 % (p = 0,008).	L'OLZ significativement mieux tolérée que l'HAL.	Réponse significative avec OLZ (p = 0,008).
83	Étude randomisée, multicentrique, double aveugle vs CLZ. Etude visant à montrer la non-infériorité de l'OLZ. Randomisation (ratio1/1) en deux groupes : - OLZ : 15 à 25 mg/j - CLZ : 200 à 600 mg/j.	180	18 semaines	- Patients présentant les critères DSM-IV de schizophrénie, un score BPRS > 45. - Patients résistants à au moins deux neuroleptiques de deux classes distinctes. - Patients n'ayant pas été préalablement traités par OLZ ou CLZ.	Amélioration significative dans chaque groupe des scores BPRS, PANSS et CGI-SI. Pas de différence significative entre les groupes.	Sorties d'études pour effets indésirables significativement inférieures dans le groupe OLZ (p = 0,002)	L'OLZ n'est pas moins efficace que la CLZ et serait mieux tolérée.

Conclusion des auteurs

L'olanzapine a montré une efficacité comparable à celle de la chlorpromazine et de la clozapine dans les schizophrénies résistantes aux neuroleptiques avec un meilleur profil de tolérance. De plus, son efficacité est supérieure à celle de l'halopéridol chez les patients résistants.

Conclusion du CNHIM

La méthodologie de ces études conduit à interpréter avec prudence les résultats de ces études : la notion de résistance au traitement n'est pas clairement définie, les études n'ont pas une puissance suffisante (petit nombre de patients, durée de traitement relativement courte).

L'étude de Conley (20) est négative pour l'olanzapine.

De plus, la dose moyenne de clozapine (300 mg/j) est en pratique une posologie faible.

- CHL : chlorpromazine

- CLZ : clozapine

- HAL : halopéridol

- OLZ : olanzapine

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

CGI-SI : Clinical Global Impression-Severity of Illness

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

Tableau VII : Olanzapine - Études cliniques : efficacité et tolérance versus rispéridone

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. (1997) (85).</i>		
<p>Objectif</p> <p>Comparer les caractéristiques d'efficacité ou de tolérance de l'olanzapine et de la rispéridone dans le traitement de la schizophrénie, des troubles schizophréniformes et des troubles schizoaffectifs</p> <p>Méthodologie</p> <p>Étude prospective, multicentrique, internationale, en double insu, à groupes parallèles.</p> <p>Schéma posologique</p> <p>* <u>Période de sevrage des précédents antipsychotiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 à 9 jours pour les antipsychotiques oraux, - au moins un cycle d'injection pour les neuroleptiques à action prolongée. <p>* <u>Période de traitement</u></p> <p>28 semaines avec une répartition des patients selon un rapport de randomisation 1:1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grp 1: 10 à 20 mg d'olanzapine par jour. - Grp 2 : 4 à 12 mg de rispéridone par jour. <p>* <u>Ajustement posologique</u> : hebdomadaire en fonction de la réponse individuelle.</p> <p>* <u>Période optionnelle de sevrage</u> : progressif de 1 à 6 jours en fin de traitement.</p> <p>Analyse statistique</p> <p>Analyse en intention de traiter.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients de 18 à 65 ans, répondant aux critères DSM-IV de : <ul style="list-style-type: none"> . schizophrénie, . de troubles schizophréniformes . ou schizoaffectifs. - Score minimum sur l'échelle BPRS : 42. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etat comorbide ou autre trouble majeur récent de l'axe I. - Administration concomitante de produits psychotropes à l'exception : <ul style="list-style-type: none"> . des benzodiazépines si agitation, . de l'hydrate de chloral si insomnie, . et du bipéridène ou de la benzatropine en cas d'apparition de syndrome extrapyramidal. - Utilisation prophylactique de médicaments anticholinergiques - Patients n'ayant pas répondu, de façon même minime, à au moins trois antipsychotiques de trois classes chimiques différentes à des doses \geq 800 équivalents chlorpromazine par jour ou à la clozapine à une dose \geq 400 mg par jour pendant au moins 6 semaines. 	<p>Caractéristiques initiales des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de patients étudiés : 339. <ul style="list-style-type: none"> . Grp 1 : 172 (17,2 \pm 3,6 mg/j). . Grp 2 : 167 (7,2 \pm 2,7 mg/j). - Diagnostic de schizophrénie : 81,7% des patients, dont 55,5% de sous-type paranoïde. - Symptomatologie négative prédominante : 80,2% des patients. - Pathologie sévère, mixte et ancienne : tous les patients. - Score SANS résumé, significativement ($p = 0,044$) plus élevé dans Grp 1 (seule différence initiale entre les deux groupes). <p>Evolution des patients</p> <p>178 patients (52,5%) ont terminé l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Grp 1 = 57,6 %, . Grp 2 = 47,3 % <p>($p = 0,059$).</p> <p>Sorties d'étude</p> <p>Motifs comparables entre les deux groupes : effets indésirables, manque d'efficacité.</p> <p>Compliance et co-prescription</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'observance identiques <ul style="list-style-type: none"> . Grp 1 = 84,1 %, . Grp 2 = 81,8 %. - Consommation moyenne journalière d'anticholinergiques significativement plus faible dans Grp 1 que dans Grp 2 ($p = 0,001$).

Tableau VII : Olanzapine - Études cliniques : efficacité et tolérance versus rispéridone
(suite de la page 25)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. (1997) (85).</i>		
Evaluation	Efficacité	
<ul style="list-style-type: none"> - Fréquence : lors de la visite de sélection, toutes les semaines pendant les 8 premières semaines de traitement, puis toutes les 4 semaines jusqu'à S28. - Dosage de la prolactinémie : lors de la visite initiale, à la fin des 8 semaines de traitement, en cas de survenue d'effet indésirable, à l'arrêt ou à la fin du traitement - ECG : lors de la visite de sélection, à S4, S8 et S28 ou lors de l'arrêt prématuré du traitement. - Instruments de mesure d'efficacité : échelle PANSS total et sous-échelles PANSS (positive, négative, psychopathologie totale); item de la dépression de l'échelle PANSS, échelle BPRS, échelle CGI-SI, échelle SANS. - Evaluation des effets indésirables : évaluation clinique, notification spontanée, questionnaire AMDP-5 rempli à J0, S1, S4 puis toutes les 4 semaines, échelle de Simpson-Angus, échelle d'akathisie de Barnes et l'échelle AIMS. - Echelle de qualité de vie. - Patients répondeurs : amélioration de plus de 40% du score PANSS total. 	<ul style="list-style-type: none"> * Scores <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration significative dans chaque groupe des scores de toutes les échelles d'efficacité ($p < 0,001$) mais pas de différence significative entre les groupes. - Score SANS : <ul style="list-style-type: none"> . amélioration de l'affect : Grp 1 > Grp 2 ($p = 0,011$), . apathie : Grp 1 > Grp 2 ($p = 0,015$), . anhédonie : Grp 1 > Grp 2 ($p = 0,003$). * Taux de répondeurs <ul style="list-style-type: none"> - Grp 1 > Grp 2 ($p = 0,049$). - Maintien de la réponse clinique à S12 et S28 : Grp 1 > Grp 2 ($p = 0,001$). Tolérance <ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables les plus fréquemment décrits : somnolence, anxiété, prise de poids, insomnie, céphalées, nausées. - Prise de poids : <ul style="list-style-type: none"> Grp 1 = $4,1 \pm 5,9$ kg ; Grp 2 = $2,3 \pm 4,8$ kg ($p = 0,015$). - Syndrome parkinsonien (échelle Simpson-Angus) : moins fréquent dans Grp 1 ($p = 0,034$). - Akathisie moindre (échelle de Barnes) dans le groupe olanzapine ($p=0.023$). - Survenue de dyskinésies (échelle AIMS) : moins fréquent dans Grp 1 ($p = 0,049$). - Allongement de l'intervalle QTC : plus important dans Grp 2 ($p = 0,019$). - Élévation du taux de prolactine plasmatique : moins importante dans le groupe olanzapine ($p < 0,001$). - score QLS : amélioration significative dans chaque groupe mais pas de différence significative entre les groupes. 	

Conclusion des auteurs :

L'olanzapine (10 à 20 mg/jour) et la rispéridone (4 à 12 mg/jour) ont montré leur efficacité dans la diminution de la sévérité des symptômes psychotiques globaux. Cependant, l'olanzapine possède une efficacité significativement supérieure sur l'amélioration des symptômes négatifs et sur les taux de réponse (proportion de patients répondeurs et maintien de la réponse clinique à 28 semaines). L'incidence des effets extrapyramidaux, des dyskinésies tardives est plus importante avec la rispéridone (et s'expliquerait par son absence d'affinité pour les récepteurs muscariniques). Cependant, l'absence de standardisation dans la définition des dyskinésies tardives doit faire interpréter avec prudence ces résultats. De même, la notification spontanée est moins fiable que l'évaluation des effets indésirables par les échelles standardisées. L'incidence de l'hyperprolactinémie et des troubles sexuels est statistiquement plus faible avec l'olanzapine. En revanche, la prise de poids est plus fréquente avec l'olanzapine. Cette étude a fait l'objet d'une étude pharmaco-économique portant sur les 150 patients des centres américains (de façon à limiter le biais lié aux différences de pratique clinique, de coût de traitement entre les pays). Même si le coût de l'olanzapine à l'achat est supérieur à celui de la rispéridone, l'économie réalisée dans le groupe olanzapine en matière d'hospitalisation et d'effets secondaires contrebalance la dépense initiale (29).

Conclusion du CNHIM

La formation des investigateurs quant à l'utilisation des différentes échelles est basée sur la visualisation de cassettes-vidéos : la reproductibilité des résultats des évaluations n'a pas été étudiée et il n'a pas été pris en compte le biais pouvant en résulter. L'échelle SANS a été spécifiquement conçue pour évaluer les symptômes négatifs et le score SANS initial était supérieur dans le groupe olanzapine : la différence observée pour ce score en faveur de l'olanzapine pourrait correspondre à une régression aléatoire plus importante dans ce groupe. Cette étude démontre donc une efficacité comparable entre ces deux neuroleptiques atypiques mais, un meilleur profil de tolérance avec l'olanzapine. Cependant, elle porte sur un nombre relativement réduit de patients sélectionnés selon des critères stricts (population peu hétérogène) et l'évaluation n'est qu'à moyen terme.

AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale
 DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders
 PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale
 SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale
 CGI-SI : Clinical Global Impression-Severity of Illness
 QLS : Quality of Life Scale

Tableau VII : Olanzapine - Études cliniques : efficacité et tolérance versus rispéridone (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia (1999) (9).</i>		
<p>Objectif</p> <p>Comparer directement l'olanzapine et la rispéridone de façon à évaluer leur efficacité relative ainsi que les avantages et les inconvénients de chacun en pratique clinique.</p> <p>Méthodologie</p> <p>Étude ouverte réalisée dans un seul centre.</p> <p>Schéma posologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inclusion dans l'un des deux groupes en fonction du choix du psychiatre : <ul style="list-style-type: none"> . Grp 1 = olanzapine, . Grp 2 = rispéridone. - Suivi de 6 mois. <p>Analyse statistique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse des différences inter-groupes : tests de Fisher et de Student indépendants. - Analyse des différences intra-groupes : tests de Student appariés - Analyse de covariance 	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients hospitalisés répondant aux critères du DSM-IV de schizophrénie. - Patients non traités par neuroleptiques au moment de leur admission soit parce qu'il s'agit de leur 1^{er} épisode psychotique ou parce qu'ils ont interrompu leur traitement avant leur hospitalisation. <p>Exclusion Non renseigné.</p> <p>Évaluation</p> <p>* Fréquence : évaluation hebdomadaire du niveau des symptômes au cours de la semaine précédente et de la qualité de vie au cours du mois précédent, pendant la durée de l'hospitalisation.</p> <p>* Instruments de mesure d'efficacité : - échelles CASH (Comprehensive assessment of Symptoms and History), et PSYCH-BASE (Psychiatric status You Currently Have-Baseline Version), instrument évaluant la qualité de vie, les traitements antérieurs et l'évolution de la maladie, - échelles SANS, SAPS, BPRS, GAS et échelles de qualité de vie.</p> <p>* Évaluation des effets indésirables : échelle Simpson-Angus et échelle d'akathisie de Barnes.</p>	<p>Caractéristiques initiales des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de patients étudiés : 42. Grp olanzapine : 21 (13,7 ± 4.85 mg/j); Grp rispéridone : 21 (6,0 ± 1.15 mg/j). - Posologies adaptées par le psychiatre en fonction de la réponse du patient, de la tolérance et des recommandations de l'AMM. - Prescription d'anticholinergiques si EPS. - Caractéristiques démographiques et psychopathologiques de base comparables entre les deux groupes. <p>Évolution des patients</p> <p>L'évaluation au bout des 6 mois de traitement n'a pu être réalisée que chez les 2/3 de la population de départ.</p> <p>Compliance et co-prescription</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'observance identiques : Grp 1 = 84,1 % ; Grp 2 = 81,8 %. - Prescription d'anticholinergiques : statistiquement plus fréquente dans Grp 2. <p>Efficacité</p> <p>* Scores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration significative dans chaque groupe des scores de toutes les échelles d'efficacité mais pas de différence significative entre les groupes. - Réduction des symptômes négatifs : pas de différence significative - Symptômes psychotiques et désorganisés : réduction significative dans Grp 2 (non significative dans Grp 1). <p>Tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survenue d'akathisie : significativement plus importante dans Grp 2 (p = 0,009) - Survenue de syndrome parkinsonien : pas de différence significative.

Conclusion des auteurs :

Cette étude rejoint l'étude précédente : olanzapine et rispéridone ont une efficacité comparable sur la réduction des symptômes négatifs, psychotiques et désorganisés. De plus ils induisent peu d'effets indésirables parkinsoniens, même si la rispéridone induit plus d'akathisie.

Cependant, la rispéridone semble plus efficace que l'olanzapine sur les symptômes psychotiques de la schizophrénie : elle serait donc préférable chez les patients présentant des hallucinations et des délires importants.

Conclusion du CNHIM :

La méthodologie de cette étude est très discutable : il s'agit d'un petit échantillon, d'une étude ouverte, non-randomisée et la durée de traitement des patients est réduite. Les résultats de cette étude sont donc très discutables.

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale
SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders

5. Effets indésirables

5.1. Généralités

(relation entre les principales propriétés neuropharmacologiques des neuroleptiques et leurs effets indésirables)

Étant donnée l'influence majeure des effets indésirables - neurologiques, hématologiques, hépatiques, cardiaques, épileptogènes, visuels, sexuels, cutanés... - sur l'observance au traitement (principale cause d'échec des traitements antipsychotiques), l'objectif actuel est d'améliorer le profil de tolérance des médicaments.

5.1.1. Blocage des récepteurs dopaminergiques

Le blocage des récepteurs dopaminergiques peut induire différents types d'effets.

5.1.1.1. Effets neurologiques

Les effets neurologiques sont la conséquence du blocage dopaminergique au niveau de la voie nigrostriée.

* Effets précoces

Les effets précoces sont :

- *les dystonies aiguës* qui apparaissent en général très précocement, souvent lors de la première prise ; elles sont le plus souvent localisées au niveau de la langue, de la face et de la bouche,
- *le syndrome parkinsonien* associe une akinésie, une hypertonie et un tremblement ; c'est un des effets indésirables les plus gênants et les plus fréquents des neuroleptiques dont l'intensité et la fréquence semblent très liées à la dose ; il apparaît plus tardivement que les dystonies aiguës,
- *l'akathisie*, chez environ la moitié des patients ; elle peut être tardive.

* Effets tardifs

Les effets tardifs désignent essentiellement les dyskinesies tardives (pourcentage variable) dont la physiopathologie est encore mal définie.

Il y aurait un lien entre une capacité à induire un syndrome extrapyramidal à court terme et des dyskinesies tardives à long terme.

5.1.1.2. Effets endocriniens

En tant qu'antagonistes D2, l'olanzapine induit une hyperprolactinémie, susceptible d'entraîner une gynécomastie, une galactorrhée, une aménorrhée ou une impuissance.

5.1.1.3. Syndrome malin des neuroleptiques

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques est un effet rare et grave des neuroleptiques dû à un trouble de la thermorégulation.

5.1.2. Blocage des récepteurs cholinergiques

Le blocage des récepteurs cholinergiques peut conduire à des effets "atropiniques" centraux et périphériques : confusion, bouche sèche, constipation, dysurie, troubles de l'accommodation.

5.1.3. Blocage des récepteurs adrénergiques

Le blocage des récepteurs adrénergiques a pour conséquence essentielle une diminution de la pression artérielle qui génère des hypotensions orthostatiques.

5.1.4. Blocage des récepteurs histaminiques

Le blocage des récepteurs histaminiques entraîne un effet sédatif et donc une somnolence parfois gênante.

5.1.5. Blocage des récepteurs sérotoninergiques

Le blocage des récepteurs 5HT2 pourrait, en partie, expliquer la prise de poids.

5.2. Profil global de tolérance de l'olanzapine

5.2.1. Généralités

5.2.1.1. Étude olanzapine versus placebo

Dans les études *versus placebo* (5, 6), les effets indésirables les plus couramment rapportés (chez plus de 10 % des patients) avec l'olanzapine ont été : somnolence, agitation, nervosité, hostilité, réaction paranoïde.

Les effets indésirables plus fréquemment rapportés avec l'olanzapine qu'avec le *placebo* (différence statistiquement significative) ont été la somnolence (12 à 39 %), la constipation (6 à 15 %) et la prise de poids (cf page 30).

Les effets anticholinergiques, telles que sécheresse buccale ou constipation, augmentent de façon dose-dépendante. Leur incidence est inférieure à 15 %, même à doses fortes.

5.2.1.2. Étude olanzapine versus halopéridol

Dans les études olanzapine *versus* halopéridol, la fréquence des effets indésirables neurologiques est globalement inférieure dans le groupe traité par olanzapine.

Dans le groupe olanzapine, il est rapporté le plus souvent une sécheresse buccale, une prise de poids et une augmentation de l'appétit alors que dans le groupe halopéridol, effets extrapyramidaux, vomissements, anorexie et perte de poids sont les plus fréquents (8).

5.2.2. Tolérance neurologique

Trois échelles principales sont utilisées pour évaluer les effets extrapyramidaux : l'échelle Simpson-Angus (syndrome parkinsonien), l'échelle de Barnes (akathisie), l'échelle AIMS (dyskinésies).

5.2.2.1. Études globales

* Olanzapine versus placebo

Dans un essai clinique *versus placebo* (5), il n'a pas été mis en évidence plus d'événements neurologiques indésirables (syndrome parkinsonien, akathisie et dyskinésies) sous olanzapine que sous *placebo* (8).

* Olanzapine versus halopéridol

Les résultats des études olanzapine *versus* halopéridol (6, 7, 81) ont fait l'objet d'une méta-analyse (87) regroupant 2606 patients.

A doses thérapeutiques comparables, les effets extrapyramidaux observés sous olanzapine sont significativement moins fréquents et moins sévères que ceux observés sous halopéridol (halopéridol = 46,5 % ; olanzapine = 18 % ; $p < 0,001$).

Le groupe olanzapine a également montré une incidence significativement moindre de :

- dystonies ($p < 0,001$),
- syndrome parkinsonien ($p < 0,001$),
- akathisie ($p < 0,001$),
- dyskinésies ($p = 0,014$).

Ces données ont été confirmées par la consommation significativement moindre d'anticholinergiques dans le groupe olanzapine ($p < 0,001$).

5.2.2.2. Dyskinésies tardives

* Olanzapine versus placebo

Selon une étude (5), il n'y aurait pas de différence significative au niveau des dyskinésies tardives entre olanzapine et *placebo* (5). Toutefois, il faut remarquer que cette étude n'a duré que 6 semaines.

* Olanzapine versus halopéridol

Une analyse globale des études (6, 7, 82) a montré que l'incidence des dyskinésies (score AIMS) à la visite finale est inférieure dans le groupe olanzapine (2,3 %) à celle du groupe halopéridol (7,6 %) ($p = 0,001$) (84). Cependant, le risque de survenue de dyskinésies tardives augmente avec la durée d'exposition.

Remarque : les études n'étant réalisées que sur une durée maximale de 1 an, le recul nécessaire pour évaluer la survenue des dyskinésies tardives est insuffisant.

5.2.2.3. Akathisie

L'olanzapine s'est révélée supérieure à l'halopéridol pour les scores de Barnes ($p = 0,009$) et Simpson-Angus ($p = 0,042$).

5.2.2.4. Syndrome parkinsonien

L'olanzapine s'est révélée supérieure à l'halopéridol pour le score Simpson-Angus ($p = 0,042$).

5.2.2.5. Conclusion

Le profil pharmacologique de l'olanzapine - moindre affinité pour les récepteurs D2 striataux et plus forte affinité pour les récepteurs 5HT_{2A} que pour les D₂ - expliquerait ses caractéristiques neurologiques.

5.2.3. Tolérance hématologique

Des modifications hématologiques telles que leucopénie ou thrombocytopénie ont été occasionnellement rapportées avec l'olanzapine.

Lors d'une étude réalisée chez des patients ayant des antécédents de neutropénie ou d'agranulocytose en relation avec la prise de clozapine, l'olanzapine n'a pas diminué le nombre de neutrophiles (27).

Une surveillance biologique hématologique systématique n'est donc pas nécessaire.

5.2.4. Tolérance cardiovasculaire

Quelques cas d'hypotension orthostatique ont été rapportés chez des sujets âgés au cours des études cliniques.

L'olanzapine a été rarement associée à un allongement de l'intervalle QT. Les cas rapportés ne se sont pas accompagnés de manifestation clinique (une méta-analyse réalisée sur 1342 patients inclus dans des essais et ayant reçu 5 à 20 mg/j d'olanzapine a montré un QT compris entre 450 et 500 ms chez seulement 3 % des patients et aucun allongement supérieur à 500 ms). Cet effet est moindre qu'avec la rispéridone. Cependant, la co-prescription avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT doit être prise en compte (36).

5.2.5. Tolérance endocrinienne

Lors des études olanzapine *versus* halopéridol, l'élévation moyenne de la prolactinémie, notamment chez les patients de sexe masculin, a été statistiquement inférieure avec l'olanzapine qu'avec l'halopéridol ($p < 0,001$).

Si l'élévation de la prolactinémie est supérieure dans les groupes traités par olanzapine (en particulier pour les posologies les plus élevées), en début de traitement (S1 à S4), elle devient comparable à celle du groupe *placebo* à la 4^{ème} semaine et à plus long terme (23).

Cette augmentation de la prolactinémie ne s'accompagne pas de manifestations cliniques.

5.2.6. Divers

5.2.6.1. Effets anticholinergiques

Constipation et sécheresse buccale sont observées assez fréquemment avec l'olanzapine (en général plus souvent qu'avec l'halopéridol).

5.2.6.2. Effet sédatif

La moindre affinité de l'olanzapine pour les récepteurs α_2 (en particulier par rapport à la clozapine) explique qu'elle entraîne des effets sédatifs moindres que l'halopéridol.

5.2.6.3. Variation pondérale

Une prise de poids importante et dose-dépendante a été décrite.

Globalement, lors d'une étude, 41 % des patients recevant de l'olanzapine ont eu une prise de poids supérieure à 7 % de leur poids initial *versus* 12 % sous halopéridol et 3 % sous *placebo* (7).

Dans le groupe recevant de l'olanzapine à forte dose, la prise de poids est continue et à la semaine 52, la prise de poids moyenne est de 12 kg. Cette prise de poids est souvent observée chez des patients présentant à l'inclusion une faible masse corporelle et recevant des doses journalières supérieures à 15 mg/jour. Elle est significativement plus importante que celle observée chez les patients traités par halopéridol.

5.2.6.4. Troubles métaboliques

Plusieurs cas de diabète de type II et d'hypertriglycéridémies consécutifs à la prise d'olanzapine ont été rapportés : une surveillance régulière est recommandée chez les patients en particulier lorsqu'ils présentent des antécédents d'obésité ou de troubles métaboliques familiaux (10).

La survenue d'un diabète de type II est un facteur de risque cardiovasculaire et il importe donc de dépister ces diabètes chez tout patient traité par neuroleptiques de seconde génération, notamment par olanzapine.

5.2.6.5. Tolérance biologique

Une élévation transitoire et asymptomatique des transaminases peut être observée en début de traitement.

5.2.6.6. Conclusion

Le problème rencontré en pratique clinique réside dans les prises de poids qui nécessitent une prise en charge adaptée.

L'impact des désordres métaboliques observés (insulino-résistance, hypertriglycéridémie) demandera à être analysé à l'avenir en terme de facteur de risque cardiovasculaire potentiel.

6. Renseignements thérapeutiques (AMM)

6.1. Indications

Traitement de la schizophrénie

Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.

Informations complémentaires sur les essais cliniques

Dans un essai international, comparatif en double aveugle ayant inclus 1481 patients présentant des troubles schizophréniques associés à des symptômes dépressifs d'intensités variables (score initial à l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg de 16,6), l'analyse d'un des critères secondaires de jugement (évolution de la symptomatologie dépressive avant/après traitement) a mis en évidence une amélioration statistiquement plus importante ($p = 0,001$) dans le groupe olanzapine (- 6) que dans le groupe halopéridol (- 3,1) (81).

6.2. Posologies et mode d'administration

L'olanzapine est administrée en une prise unique quotidienne à tout moment de la journée, sans influence de l'alimentation.

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 10 mg par jour en une seule prise, avant, pendant ou après les repas. La posologie journalière peut, par la suite, être adaptée en fonction de l'état clinique du patient entre 5 et 20 mg par jour (par paliers hebdomadaires de 5 mg). Au-delà de 10 mg par jour, l'augmentation des doses n'est recommandée qu'après une réévaluation clinique appropriée. La tolérance des doses supérieures à 20 mg par jour n'a pas encore été évaluée.

Enfants

L'olanzapine n'a pas été étudiée chez le sujet de moins de 18 ans.

Terrains particuliers

Une dose initiale plus faible (5 mg par jour) et une augmentation posologique éventuelle prudente sont recommandées chez les sujets de plus de 65 ans, les insuffisants rénaux ou hépatiques ou présentant plus d'un facteur pouvant ralentir le métabolisme (sexe féminin, sujet de plus de 65 ans, non-fumeur).

En effet, chez le sujet sain âgé de plus de 65 ans, la demi-vie moyenne d'élimination est prolongée de façon significative par rapport à celle du sujet sain jeune (51,8 *versus* 33,8 heures) et la clairance est réduite (17,5 *versus* 18,2 l/heure).

Chez la femme par rapport à l'homme, la demi-vie est significativement plus longue (36,7 *versus* 32,4 heures).

Chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (hommes et femmes), la demi-vie est plus courte (30,4 *versus* 38,6 heures) et la clairance est augmentée (27,7 *versus* 18,6 l/h).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (Cl créat < 10 ml/min), il n'y a pas de différence significative de la demi-vie (37,7 *versus* 32,4 heures) ni de la clairance (21,2 *versus* 25 l/h).

6.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à tout constituant du produit.
- Risque connu de glaucome à angle fermé.

6.4. Précautions d'emploi

- **Pathologies associées** : l'olanzapine a montré une activité anticholinergique *in vitro*, la prudence est donc recommandée chez les patients présentant des symptômes d'hypertrophie prostatique, d'iléus paralytique, de glaucome à angle fermé ou de tout autre pathologie en rapport avec le système cholinergique.
- **Surveillance clinique étroite** des patients pendant les premières semaines de traitement.
- **Présence de lactose**.
- Des **élévations transitoires et asymptomatiques des ASAT et des ALAT** ont été observées occasionnellement notamment en début de traitement. La prudence s'impose donc chez les patients présentant une élévation des transaminases, chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique pré-traitement ou traités par des produits potentiellement hépatotoxiques. En cas de survenue d'une élévation des transaminases en cours de traitement, un suivi et une éventuelle réduction posologique doivent être envisagés.
- **Prudence chez les patients ayant des taux de neutrophiles et/ou de leucocytes faibles** quelle qu'en soit la cause (dépression médullaire, myélotoxicité médicamenteuse...).
- **Survenue de signes ou de symptômes évoquant un SMN** : arrêt immédiat de l'olanzapine et de tout autre médicament antipsychotique.
- **Antécédents de convulsions** ou conditions susceptibles d'abaisser leur seuil convulsif : utilisation prudente.
- **Médicaments à action centrale, alcool** : association prudente.
- **Surveillance périodique de la pression artérielle** chez les sujets de plus de 65 ans.
- **Surveillance de l'intervalle QT**, en particulier lorsqu'il y a co-prescription avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.
- **Diabète ou facteurs de risques de troubles endocriniens** : surveillance clinique appropriée.

6.5. Interactions médicamenteuses

6.5.1. Interactions AMM

Stimulation du métabolisme de l'olanzapine par la carbamazépine : augmentation de la clairance de 44 %.

6.5.2. Interactions pharmacocinétiques

Les médicaments qui provoquent une induction du système enzymatique à cytochrome P450-CYP1A2 (carbamazépine par exemple) peuvent entraîner une augmentation de la clairance de l'olanzapine (30).

A l'inverse, des inhibiteurs du système enzymatique CYP1A2, comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, peuvent diminuer l'élimination de l'olanzapine.

L'éthanol inhibe l'ensemble du CYP450, ralentit le métabolisme de l'olanzapine et peut donc augmenter les taux sanguins. De même, la cimétidine peut augmenter les concentrations sériques de l'olanzapine.

L'olanzapine inhibe le CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19 *in vitro*, mais faiblement (< 0,3 %) de telle sorte qu'elle possède un faible pouvoir pour interagir avec les médicaments métabolisés par cette voie (67).

6.6. Grossesse et allaitement

Grossesse : aucune étude spécifique n'a été réalisée chez la femme enceinte.

L'administration chez la femme enceinte doit être évitée sauf si les bénéfices potentiels justifient les risques fœtaux potentiels.

Allaitement : en l'absence de données sur le passage de l'olanzapine dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé chez les femmes en cours de traitement.

6.7. Surdosage

L'expérience est limitée. Chez les patients étudiés (ayant reçu jusqu'à 300 mg d'olanzapine), aucune perturbation des constantes biologiques ou de l'ECG n'a été observée.

En se fiant aux données animales, les symptômes attendus d'un surdosage correspondent à une exagération des effets pharmacologiques du médicament : somnolence, mydriase, vision floue, dépression respiratoire, hypotension et éventuels troubles extrapyramidaux.

Il n'y a pas d'antidote spécifique de l'olanzapine. Seuls des traitements symptomatiques peuvent être mis en œuvre.

En cas de surdosage aigu, il est nécessaire d'assurer et de maintenir la perméabilité des voies respiratoires et d'assurer une oxygénation et une ventilation adaptées. L'utilisation de charbon activé peut être envisagée car il a été démontré que l'administration concomitante de charbon activé réduisait la biodisponibilité orale de l'olanzapine de 50 à 60 %. Le lavage gastrique peut également être envisagé. L'hémodialyse est peu efficace.

L'hypotension et le collapsus circulatoires doivent être traités par un remplissage liquidien intraveineux et/ou l'administration de noradrénaline.

La dopamine, l'adrénaline et les bêta-sympathomimétiques ne devront pas être utilisés car la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques peut aggraver l'hypotension induite par l'action inhibitrice de l'olanzapine sur les récepteurs α -adrénergiques. Une surveillance étroite pour détecter d'éventuelles arythmies doit être poursuivie.

7. Stratégie - évaluation

Efficacité

L'olanzapine démontre une réelle efficacité sur les symptômes productifs de la schizophrénie et dans une moindre mesure sur les symptômes négatifs. Cette dernière propriété la démarque toutefois des neuroleptiques conventionnels dont l'intérêt reste très limité sur cette symptomatologie déficitaire et en fait une alternative intéressante en cas d'échecs de ces derniers dans les situations où ces symptômes prédominent.

L'efficacité sur les symptômes positifs s'accompagne, en pratique clinique, d'une moindre sédation des patients à l'origine parfois de difficultés pour les équipes soignantes à accepter cette nouvelle approche de la prise en charge des épisodes aigus.

L'olanzapine peut être prescrite en monothérapie en particulier lors du traitement d'entretien. Toutefois, le traitement des épisodes aigus peut nécessiter la coprescription d'un neuroleptique à visée sédative et anxiolytique, tel que la cyamémazine, mais qui sera régulièrement réévaluée pour permettre dès que possible le retour à la monothérapie.

Dans le cas de la substitution d'un neuroleptique conventionnel par l'olanzapine, le consensus actuel préconise de commencer l'olanzapine à la posologie standard de 10 mg/jour et de diminuer celle de l'autre antipsychotique par pallier jusqu'à l'arrêt complet de ce dernier au bout de quelques semaines.

Tolérance

Les neuroleptiques de seconde génération diminuent de manière considérable la survenue des effets neurologiques mais ce n'est pas nécessairement le cas des autres effets indésirables (prise de poids, effets cardiovasculaires, effets endocriniens...).

Le profil de tolérance de l'olanzapine peut justifier un traitement de première intention. Elle présente, en effet, beaucoup moins d'effets secondaires neurologiques que les neuroleptiques conventionnels mais également que certains neuroleptiques de seconde génération.

L'olanzapine présente donc une bonne tolérance et une bonne maniabilité qui devraient garantir une meilleure observance par rapport aux neuroleptiques conventionnels.

Un des problèmes rencontrés en pratique clinique est la prise de poids qui nécessite une prise en charge adaptée.

L'impact des désordres métaboliques observés (insulino-résistance, hypertriglycéridémie) demandera à être analysé à l'avenir en terme de facteur de risque cardiovasculaire potentiel.

Cependant, les études cliniques rapportées ne sont réalisées que sur une durée maximale de 1 an et la tolérance à plus long terme n'a pas été évaluée.

8. Conclusion

L'olanzapine n'est pas considérée en pratique clinique comme un traitement des schizophrénies résistantes : seule la clozapine a fait la preuve de son efficacité dans ce domaine. Cependant, étant donné les effets indésirables hématologiques de la clozapine et la surveillance qu'elle impose, l'olanzapine pourrait constituer une alternative en cas de neutro-leucopénie de par son bon profil de tolérance hématologique.

En termes d'efficacité et de tolérance, l'amélioration du service médical rendu est importante (de niveau II) par rapport à l'halopéridol et mineure (de niveau IV) par rapport à la rispéridone car l'amélioration de l'efficacité n'a été observée que pour certains sous-groupes de répondants.

Cependant, l'émergence de nouveaux effets indésirables (en particulier métaboliques) rend nécessaires des études de tolérance à plus long terme, de façon à préciser la sécurité cardio-vasculaire de cette molécule.

9. Glossaire

Akathisie ou acathisie :

impossibilité pour certains malades, notamment sous neuroleptique, de rester immobile et de conserver d'une manière prolongée une position, même confortable, des membres inférieurs.

Akinésie :

trouble caractérisé par une diminution ou une disparition des mouvements spontanés et automatiques et une lenteur du mouvement volontaire, en l'absence de lésion de la voie motrice principale.

Aménorrhée :

absence de menstruation ; l'aménorrhée peut être physiologique (avant la puberté, durant la grossesse, après la ménopause), mais ce mot comporte plutôt un sens pathologique ; l'absence de règle est généralement transitoire, liée à un trouble hormonal ou psychique ; elle peut être constante.

Anergie :

retrait affectif, ralentissement moteur, désorientation.

Anhédonie :

absence de plaisir.

Apathie :

absence ou baisse de l'affectivité avec indifférence, absence de réaction aux stimulations psychiques, et inertie physique, absence de désir et d'intérêt.

Apragmatisme :

impossibilité d'entreprendre des actions efficaces en vue d'un but, même si celui-ci est défini et apparemment souhaité par le sujet.

Bradykinésie :

lenteur des mouvements automatiques ou volontaires en l'absence de trouble de la vigilance, observée, notamment, dans certains troubles psychiques.

Catalepsie :

trouble psychomoteur caractérisé par un état de plasticité motrice anormalement prolongé, permettant la conservation d'attitudes imposées.

Catatonie :

syndrome psychiatrique associant un négativisme psychomoteur, une perte de l'initiative, une opposition à toute sollicitation ou une passivité avec résistance musculaire plastique (flexibilité cirreuse) et des troubles neurovégétatifs.

Chorée :

syndrome caractérisé par l'existence de mouvements unilatéraux (hémichorée) ou bilatéraux anormaux involontaires spontanés, brusques et brefs, irréguliers et de grande amplitude, prédominant à la racine des membres, variables dans leur distribution, leur fréquence et leur intensité, associée à une hypotonie et à une incoordination motrice.

Dyskinésie :

difficulté des mouvements quelle qu'en soit la cause (incoordination, spasme, parésie,...).

Dystonie :

contraction tonique, involontaire et incoercible, de survenue intermittente et localisée à certains groupes musculaires, sans aucune systématisation fonctionnelle. Ce terme est appliqué avant tout aux dystonies d'attitude, c'est à dire aux cas où le trouble tonique, absent au repos, n'apparaît que dans certaines positions du corps et des membres ; la dystonie réalise alors une contraction permanente, forte, d'un ensemble de groupes musculaires, ne déclenchant qu'un mouvement lent (sinon on parle de dyskinésie), mais provoquant une attitude très anormale.

Galactorrhée :

écoulement de lait en dehors des conditions ordinaires de la lactation.

Hébéphrénocatatonique :

forme de la schizophrénie caractérisée par un syndrome psychomoteur fait de la perte de l'initiative, avec inertie, tension musculaire, parfois mouvements paradoxaux et de troubles mentaux (stupeur et négativisme).

Références bibliographiques

- 1 - American Psychiatric Association – DSM-IV – Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Quatrième édition 1994, MASSON.
- 2 - Andreasen NC et al. Negative symptoms in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1982 ; **39** :784-8.
- 3 - Aravagi M et al. Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia : determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. Therapeutic drug monitoring 1997 ; **19** :307-13.
- 4 - Baldwin DS, Montgomery SA. First clinical experience with olanzapine (LY170053) : results of an open-label safety and dose-ranging study in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 1995 ; **10** : 239-44.
- 5 - Beasley CM, Sanger T, Satterlee W et al. Olanzapine versus placebo : results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. Psychopharmacology 1996 ; **124** : 159-67.
- 6 - Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton SH and the Olanzapine HGAD Study Group. Olanzapine versus placebo and halopéridol : acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. Neuropsychopharmacology 1996 ; **14** : 105-18.
- 7 - Beasley CM, Hamilton SH, Crawford AM et al. Olanzapine versus haloperidol : acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. European Neuropsychopharmacology 1997 ; **7** : 125-37.
- 8 - Beasley CM, Tollefson GD, Tran V et al. Safety of olanzapine. J Clin Psychiatry 1997 ; **58** (suppl.10).
- 9 - Beng-Choon H, Del Miller, Nopoulos P et al. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. J.Clin. Psychiatry 1999 ; **60** : 10.
- 10 - Bonanno GD, Davydou L, Botts SR. Olanzapine-induced diabetes mellitus. Ann Pharmacotherapy 2001 ; **35** : 563-5.
- 11 - Breier AF, Hamilton SH. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. Biol. Psychiatry 1999 ; **45** : 403-11.
- 12 - Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. Neuropsychopharmacology 1996 ; **14** : 87-96.
- 13 - Carlsson A, Lindquist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3H-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol Toxicol 1963 ; **20** : 140-4.
- 14 - Casey DE, Keepers GA. Neuroleptic side effects : acute extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia. In : Psychopharmacology : current trends (DE, A. Vibeke Christensen, eds) Berlin : Springer 1988 pp.74-93.
- 15 - Casey DE. What makes a neuroleptic atypical ? Novel antipsychotic drugs. Edited by Meltzer H.Y. New-York, Raven press 1992, p.241-251.
- 16 - Cheramy A, Romo R, Godeheu G et al. In vivo presynaptic control of dopamine release in the cat caudate nucleus. II. Facilitatory or inhibitory influence of L-glutamate. Neuroscience 1986 ; **19** : 1081-90.
- 17 - Chiolo LA, Bunney BS. Typical and atypical neuroleptics : Differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. J Neurosci 1983 ; **3** : 1607-19.
- 18 - Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK et al. Molecular biology of the dopamine receptors. Eur J Pharmacology 1991 ; **207** : 277-86.
- 19 - Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. Schizophrenia Bull 1997 ; **23** (4) : 663-4.
- 20 - Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 1998 ; **155** :7.
- 21 - Connell PH. Amphetamine psychosis – Chapman and Hall, London 1958.

- 22** - Corbett R, Camacho F, Woods AT et al. Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. *Psychopharmacology (Berl)* 1995 ; **120** : 67-74.
- 23** - Crawford AM, Beasley CM, Tollefson GD et al. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and halopéridol on serum prolactin concentration. *Schizophrenia Research* 1997 ; **26** : 41-54.
- 24** - Crow TJ. The two syndrome concept : origins and current status. *Schizophr. Bull* 1985 ; **11** : 471-86.
- 25** - Dalery J, D'Amato T. La schizophrénie : recherches actuelles et perspectives - 2ème édition - MASSON - Médecine et psychothérapie.
- 26** - Di Chira G, Morelli M, Consolo S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum : Ach/dopamine/NMDA interactions. *Trends in Neurosciences* 1994 ; **17** : 228-33.
- 27** - Dossenbach MR, Beuzen JN, Aumon M et al. The effectiveness of olanzapine in treatment refractory schizophrenia when patients are non responsive to or unable to tolerate clozapine. *Clinical therapeutics* 2000 ; **22** (9) : 1021-34.
- 28** - Ecdeu GW. Assessment manual for psychopharmacology, revised version - Bethesda, MD, US Department of Health, Education and Welfare, 1976.
- 29** - Edgell ET, Andersen SW, Johnstone BM. Olanzapine versus risperidone : a prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 2000 ; **18** (6) : 567-9.
- 30** - Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions : update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996 ; **57** (suppl.11) : 12-24.
- 31** - Fulton B, Goa KL. Olanzapine : a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 1997 ; **53** (2) : 281-98.
- 32** - Glazer WM. Olanzapine and the New Generation of Antipsychotic Agents : Patterns of use. *J Clin Psychiatry* 1997 ; **58** (suppl.10).
- 33** - Gomez UCR, Shankey BC, Potgieter L et al. Noradrenergic overactivity in chronic schizophrenia : evidence based on cerebrospinal fluid and cyclic nucleotide concentrations. *Brit J Psychiatry* 1980 ; **137** : 346-51.
- 34** - Grace AA. Phasis versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity : a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991 ; **41** : 1-24.
- 35** - Guelfi JD, Bobon D. Echelles d'évaluation en psychiatrie. *Encycl Méd Chir* , 37200 A10/10/1989-10 p.
- 36** - Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotiques et sécurité cardio-vasculaire : données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. *L'Encéphale* 2000 ; **XXVI** : 62-72.
- 37** - Guy W (ed) : ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology : Publication ADM 76-338. Rockville, Md, US Department of Health, Education, and Welfare, 1976, pp 217-222.
- 38** - Guy W, Ban TA, eds *The AMDP system*. Berlin : Springer, 1982.
- 39** - Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. *Schizophrenia Bull* 1997 ; **23** (4) : 567-82.
- 40** - Hardy-Bayle MC. Approches contemporaines de la clinique des troubles schizophréniques - EMC, Psychiatrie 1996 ; 37-282-A-2, p.36.
- 41** - Heinrichs DW et al. The Quality of Life Scale : an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull* 1984 ; **10** : 388-398.
- 42** - Herve D, Tassin JP. Dopamine et lobe frontal. *Neuro-Psy* 1986 ; **7** : 9-22.
- 43** - Herve D, Trovero F, Blanc G et al. Non-dopaminergic prefronto-cortical efferent fibers modulate D1 receptor denervation supersensitivity in specific regions on the rat striatum. *J Neuroscience* 1989 ; **9** : 3699-708.
- 44** - Hillert A, Maier W, Wetzel H et al. Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrom. *Pharmacopsychiatry* 1992 ; **25** : 213-7.
- 45** - Huber G, Gross G. Conventional and newer neuroleptics in the treatment of schizophrenia spectrum disorders. *Neurology, Psychiatry and Brain research* 1999 ; **7** : 15-26.
- 46** - Ichikawa J, Ischii H, Bonaccorso S et al. 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation : a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001 ; **76** (5) : 1521-31.
- 47** - Jackson DM, Mohell N, Bengtsson A et al. What are atypical neuroleptics and how do they work ? New Generation of Antipsychotic drugs : Novel Mechanisms of Action. *Int Acad Biomed Drug Res (Basel)* 1993 ; **4** : 27-38.
- 48** - Joyce JN. The dopamine hypothesis of schizophrenia : limbic interactions with serotonin and norepinephrine. *Psychopharmacology* 1993 ; **112** : S16-S34.
- 49** - Kane J, Hanigfeld G, Singer J, Meltzer H and the Clozaril Collaborative Study Group (1998). Clozapine for the treatment resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* ; **45** : 789-96.
- 50** - Kasper S. Risperidone and olanzapine : optimal dosing for efficacy and tolerability in patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 1998 ; **13** : 253-62.
- 51** - Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Manual. North Tonawanda, NY, Multi-Health Systems 1986.
- 52** - Keabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979 ; **277** : 93-6.
- 53** - Kershavan MS, Schoolern R. First-episode studies in schizophrenia : criteria and characterization. *Schizophr. Bull* 1992 ; **18** : 491-513.
- 54** - Lépine JP. Evaluation de la symptomatologie psychotique. Les échelles actuelles, des outils performants. *Actual Neuro-Psychiatr Halopsy* 1992 ; **7** : 10-4.
- 55** - Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994 ; **151** : 825-35.
- 56** - Martin RL, Cloninger CR, Guze SB et al. Frequency and differential diagnosis of depressive syndroms on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1985 ; **46** : 9-13.
- 57** - Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine : the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1989 ; **99** : 18-27.
- 58** - Meltzer HY, Matsubara S, Lee J-C. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ and serotonin pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989 ; **251** : 238-46.
- 59** - Möller HJ. Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients : efficacy problems and methodological difficulties. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993 ; **3** : 1-11.
- 60** - Moore NA, Tye NC, Axton MS et al. The behavioral pharmacology of olanzapine, a novel "atypical" antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; **262** : 545-51.
- 61** - Murray AM, Hyde TN, Knable MB et al. Distribution of putative D₄ dopamine receptors in post mortem striatum from patients with schizophrenia. *J Neurosci* 1995 ; **15** : 2186-91.
- 62** - Nyberg S, Farde L, Halldin C. A PET study of 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. *Psychopharmacology* 1996.
- 63** - Petit M, Dollfus S. Effets biochimiques des neuroleptiques. *L'Encéphale* 1990 ; **XVI** : 11-38.
- 64** - Pylowski LS, Busatto GF, Taylor M et al. Dopamine D₂ receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine-a 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology* 1996 ; **124** : 148-53.
- 65** - Randrup A, Munkvad I. Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man. *Psychopharmacologia* 1967 ; **11** : 300-10.

- 66** - Richelson E. Preclinical Pharmacology of Neuroleptics : Focus on New Generation Compounds. *J Clin Psychiatry* 1996 ; **57** (suppl 11).
- 67** - Ring BJ, Binkley SN, Vandenbranden M et al. In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. *Br. J Clin Pharmacol* 1996 ; **41** : 181-6.
- 68** - Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS et al. Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 ; **268** (3) : 1403-10.
- 69** - Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs : in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996 ; **124** : 57-73.
- 70** - Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, WONG K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature (London)* 1976 ; **261** : 717-9.
- 71** - Seeman P, Van Tol HMM. Dopamine receptor pharmacology. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993 ; **6** : 602-8.
- 72** - Seeman P, GUAN HC, Van-Tol HMM. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. *Nature* 1993 ; **365** : 441-5.
- 73** - Sesack SR, Pickel VM. Prefrontal cortical efferent in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neurol* 1992 ; **320** : 145-60.
- 74** - Simon H, Le Moal M. ; Mesocorticolimbic dopaminergic network functional and regulatory roles. *Physiol Rev* 1991 ; 155-233.
- 75** - Skarsfeldt T. Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995 ; **281** : 289-94.
- 76** - Stahl SM. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Second Edition.* Cambridge University Press. Chap. 10, Psychosis and Schizophrenia.
- 77** - Stockton ME, Rasmussen K. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* 1996 ; **14** : 97-104.
- 78** - Stockton ME, Rasmussen K. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* 1996 ; **14** : 97-104.
- 79** - Street J, Tamura R, Sanger T et al. Long-term treatment-emergent dyskinesic symptoms in patients treated with olanzapine and halopéridol. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996 ; **6** (Suppl.3) : 132.
- 80** - Tassin JP. NE/DA interactions in prefrontal cortex and their possible roles as neuromodulators in schizophrenia. *J Neurol Transm* 1992 ; **36** (suppl.) : 135-62.
- 81** - Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV et al. Olanzapine versus Halopéridol in the Treatment of Schizophrenia and Schizoaffective and Schizophreniform Disorders : Results of an International Collaborative Trial. *Am J Psychiatry* 1997 ; **154** : 457-65.
- 82** - Tollefson GD, Sanger T et al. Negative symptoms : a path analytic approach to a double-blind, placebo- and halopéridol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997 ; **154** : 466-74.
- 83** - Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* **2001** ; **49** : 52-63.
- 84** - Tollefson GD, Beasley CM, Tamura RN et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997 ; **154** : 9.
- 85** - Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997 ; **17** (5) : 407-18.
- 86** - Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD et al. Oral olanzapine versus oral halopéridol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psych* 1998 ; **172** : 499-505.
- 87** - Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD et al. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997 ; **58** : 5.
- 88** - Vendelin Olesen O et al. Determination of olanzapine in serum by high performance liquid chromatography using ultraviolet detection considering the easy oxydability of the compound and the presence of other psychotropic drugs. *J Chromatography* 1998 ; **174** (B) : 309-15.
- 89** - Vezina P, Blanc G, Glowinski J et al. Opposed behavioral outputs of increased dopamine transmission in prefrontocortical and subcortical areas : a role for cortical D1 receptor. *Eur J Neurosci* 1991 ; **3** : 1001-7.
- 90** - White FJ, Wang RY. Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on A9 and A10 dopamine neurons. *Science* 1983 ; **221** : 1054-7.
- 91** - Woerner MG, Mannuzza S, Kane JM. Anchoring the BPRS : an aid to improved reliability. *Psychopharmacol Bull* 1988 ; **24** : 112-7.
- 92** - Wolf MA, Viilleneuve A. Les effets indésirables des neuroleptiques. *Encéphale* 1990 ; **16** : 111-24.
- 93** - Wyatt RC. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991 ; **17** : 325-51.
- 94** - Documentation des Laboratoire Lilly.

Olanzapine dans le traitement de la schizophrénie

Évaluation pharmaco-économique

Samuel Limat¹, Marie-Christine Woronoff-Lemsi¹
et la participation du comité de rédaction

1. Service Pharmacie - CHU Besançon - Bld Fleming, 25 030 Besançon cedex

1. Introduction

Le développement de nouveaux médicaments antipsychotiques, dits neuroleptiques "atypiques" ou "de seconde génération", a modifié la prise en charge de la schizophrénie.

Si les études cliniques ont montré une amélioration significative des composantes cliniques et fonctionnelles de la maladie, le coût de traitement par olanzapine est nettement plus important que celui des anciennes stratégies.

Les approches thérapeutiques et économiques de ces nouvelles stratégies doivent être confrontées (1).

Le traitement des schizophrénies réfractaires n'est pas abordé dans cet article (2).

2. Approche méthodologique

De nombreuses études économiques ont été réalisées au sujet des neuroleptiques de seconde génération, et en particulier de l'olanzapine (3).

Certaines se limitent à une comparaison des coûts de traitement (4, 5). Cette approche est trop restrictive. Selon une étude française réalisée sur 477 patients, le médicament ne représente en moyenne que 5 % des coûts directs annuels de prise en charge de la schizophrénie (6). L'évaluation économique doit donc être élargie aux différents types de ressources mobilisées, en particulier l'hospitalisation.

Dans les études publiées, l'olanzapine est comparée à l'halopéridol et/ou à la rispéridone. Les critères de jugement utilisés dans les études cliniques (échelles ou scores) ne permettent pas directement une réelle approche coût-efficacité ou coût-utilité. Par exemple, dans une étude comparant l'olanzapine et l'halopéridol, le résultat est exprimé en coût incrémental par unité gagnée sur les composantes physiques, fonctionnelles et mentales de l'échelle SF36 (7). Si la qualité de vie est à l'évidence un paramètre important, ce type de ratio coût-efficacité n'est pas interprétable (quelle est la valeur accordée à une unité d'échelle ?) et s'avère inapproprié pour l'aide à la décision.

Les études pharmaco-économiques réalisées dans le cadre d'essais thérapeutiques, sur des périodes limitées, sont des analyses coûts-conséquences. La question est de savoir si la supériorité thérapeutique de l'olanzapine permet la réduction de certaines ressources et compense le surcoût médicamenteux engendré. L'impact clinique des stratégies comparées est présenté en parallèle des résultats économiques dans ce type d'analyse. Il n'y a pas de ratio coût-efficacité (ex : coût par année de vie gagnée) calculé.

La modélisation permet d'élargir les perspectives de l'analyse, notamment de prendre en compte des complications directes de la maladie (suicide), sur une durée plus importante. Cette approche est incontournable dans les pathologies chroniques. Elle offre également la possibilité d'utiliser des résultats cliniques finaux (décès évités, années de vie sans maladie...) plus pertinents que les critères intermédiaires (évolutions de scores...).

3. Analyses réalisées dans le cadre des essais thérapeutiques

Plusieurs études médico-économiques ont été réalisées en parallèle des essais thérapeutiques randomisés comparant l'olanzapine à l'halopéridol ou la rispéridone.

3.1. Olanzapine versus halopéridol

Deux analyses sont réalisées à partir d'une même thérapeutique comparant olanzapine (5 à 20 mg/jour) et halopéridol (5 à 20 mg/jour) chez des patients présentant un score BPRS supérieur ou égal à 18 (8).

3.1.1. Étude portant sur les patients américains

Sur les 1996 patients inclus dans cet essai multicentrique (174 centres, 17 pays), 817 patients américains (66 centres) ont été inclus dans une étude économique (9). Cf Tableau I pages 38-39.

Le traitement antipsychotique est administré pendant 6 semaines (phase aiguë) et poursuivi durant 46 semaines chez les patients répondeurs (phase de maintenance). Les non-répondeurs sont donc exclus de l'analyse économique sur la phase de maintenance. Le point de vue du système de santé est retenu. L'analyse prend en compte uniquement des coûts médicaux directs : médicaments antipsychotiques (coûts modélisés à partir d'une dose moyenne journalière), autres médicaments, hospitalisation (recours aux urgences, classique, hospitalisation de jour) et les visites (hôpital, ambulatoires ou au domicile).

Sur la phase aiguë, le coût moyen par patient est inférieur de 388 US\$ dans le groupe olanzapine (6 114 *versus* 6 502 dollars US, $p = 0,03$), malgré un surcoût important en médicament (326 *versus* 15 dollars US, $p < 0,001$).

L'olanzapine permet une réduction significative de la durée d'hospitalisation (- 1,2 jours, - 670 dollars US, $p=0,04$) et des visites ambulatoires (663 *versus* 692 dollars US, $p = 0,001$).

Sur la phase de maintenance, l'analyse est réalisée sur un nombre plus restreint de patients ($n = 342$). Elle est également en faveur de l'olanzapine (- 636 dollars US par patient) mais les résultats ne sont pas significatifs.

Aucune analyse de sensibilité n'est conduite. Sur les patients inclus dans cette analyse, l'olanzapine est plus efficace puisque les taux de réponse définis comme cliniquement importants (scores BPRS et échelle de qualité de vie) sont significativement supérieurs sur la phase aiguë (38,5 % *versus* 26,8 %, 32,7 % *versus* 24,8 %). La différence n'est pas significative durant la phase de maintenance (manque de puissance ?).

Globalement, la stratégie olanzapine s'avère dominante, puisque plus efficace et moins coûteuse.

3.1.2. Étude portant sur les patients français

Une analyse française est également réalisée sur la base de ce même essai thérapeutique, incluant les 275 patients français (10). Cf Tableau I pages 38-39.

Le point de vue retenu est celui du payeur (assurance maladie).

Les coûts médicaux directs étudiés sont les traitements médicamenteux, l'hospitalisation (psychiatrie, autres hospitalisations classiques) et les dépenses ambulatoires (consultations spécialistes, généralistes, visites à domicile...).

L'analyse est réalisée pour chaque patient sur la période de traitement (52 semaines au maximum). Cette dernière est significativement supérieure chez les patients traités par olanzapine (205 *versus* 132 jours, $p < 0,001$). L'allongement de la durée de traitement s'explique par un taux de réponse supérieur observé avec l'olanzapine (54 % *versus* 40 %, $p = 0,03$). Afin de tenir compte de la différence de durée de traitement, les auteurs expriment les résultats en coût moyen journalier par patient. Ce dernier est globalement inférieur chez les patients traités par olanzapine (618 *versus* 756 francs par jour, $p = 0,03$). Le surcoût important en médicament (37,6 *versus* 1,8 francs par jour, $p < 0,001$) est entièrement compensé par une réduction significative des coûts d'hospitalisation (570 *versus* 744 francs par jour, $p = 0,007$).

Les paramètres ambulatoires étudiés sont comparables dans les deux groupes. Comme dans l'analyse précédente, la stratégie olanzapine apparaît dominante. Aucune analyse de sensibilité n'est conduite.

3.2. Olanzapine *versus* rispéridone

Dans le cadre d'un essai randomisé comparant olanzapine (10 à 20 mg/jour) et rispéridone (4 à 12 mg/jour) chez des patients présentant un score PANSS supérieur à 42, Edgell réalise une étude similaire à celle d'Hamilton précédemment décrite (11, 12). Cf Tableau I pages 38-39.

Sur les 339 patients inclus dans l'étude clinique (38 centres, 9 pays), 150 patients (13 centres américains) sont inclus dans l'analyse économique.

L'étude est limitée à une période de 28 semaines. Elle est réalisée selon le point de vue du système de santé.

Les paramètres économiques pris en compte sont les mêmes que dans l'étude d'Hamilton (9). La différence de coût médian par patient est en faveur du groupe olanzapine (5 141 *versus* 7 984 dollars US), mais non significative. Le surcoût significatif de traitement par olanzapine (2 513 *versus* 1 581 dollars US, $p < 0,001$) est intégralement compensé par une réduction des dépenses hospitalières et ambulatoires (3 516 *versus* 7 291 dollars US, NS).

Compte-tenu de la distribution des coûts observés (non normale), plusieurs analyses " trimées, excluant dans chaque groupe les valeurs extrêmes (10 %, 15 % puis 20 %), sont conduites.

Une analyse de sensibilité fait également varier les dosages d'antipsychotiques. Les résultats demeurent inchangés.

Aucune différence n'est observée entre les deux stratégies en terme de réponse mesurée sur le score PANSS (critère de jugement principal de l'étude). Seul un critère secondaire (maintenance de la réponse) est significativement en faveur du groupe olanzapine ($p = 0,048$).

4. Modélisation

4.1. Olanzapine *versus* halopéridol

Pour comparer l'olanzapine et l'halopéridol, Almond propose un modèle de Markov très complexe sur une période totale de 5 ans, divisée en 20 périodes successives de 3 mois (13). Ce découpage permet de tenir compte des changements d'états successifs (amélioration, régression...) dans le temps.

L'étude est conduite selon le point de vue du système de santé anglais. Pour chaque période de 3 mois, le modèle fait intervenir plusieurs paramètres : évolution de la maladie, poursuite du traitement ou switch pour un autre antipsychotique, arrêt en cours de traitement, symptomatologie (symptômes positifs, négatifs), taux de rechute, risque de suicide en cas de rechute.

Pour la première période, le taux de suicide avant mise en route d'un traitement est également intégré.

Des coûts directs médicaux sont associés à chaque branche, et pour chaque période : hospitalisation, visites et médicaments.

Tableau I : Olanzapine - Études pharmaco-économiques

Auteur (Référence)	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Hamilton (9)	Système de santé (US)	Coût-conséquences	<p>olanzapine (5 à 20 mg/j)</p> <p><i>versus</i></p> <p>halopéridol (5 à 20 mg/j)</p>	<p>Analyse économique basée sur la cohorte américaine d'un essai randomisé international (817 patients US sur 1996 patients inclus).</p>	<p>Coûts directs</p> <p>médicaux uniquement : médicaments (antipsychotiques et autres) hospitalisation (classique, urgences, hospitalisation de jour) visites (hôpital, ambulatoires, domicile).</p> <p>Phase aiguë (6 semaines) chez tous les patients</p> <p>phase de maintenance (46 semaines maximum) chez les patients répondeurs.</p>
Le Pen (10)	Assurance maladie (française)	Coût-conséquences	<p>olanzapine (5 à 20 mg/j)</p> <p><i>versus</i></p> <p>halopéridol (5 à 20 mg/j)</p>	<p>Analyse économique basée sur la cohorte française d'un essai randomisé international (275 patients français sur 1996 patients inclus).</p>	<p>Coûts directs</p> <p>médicaux uniquement : médicaments (antipsychotiques et autres) hospitalisation (psychiatrie, autres) ambulatoires (consultations spécialisées, généralistes, visites au domicile).</p> <p>Analyse sur la durée de traitement (52 semaines au maximum).</p>
Edgell (12)	Système de santé (US)	Coût-conséquences	<p>Olanzapine (10 à 20 mg/j)</p> <p><i>versus</i></p> <p>Risperidone (4 à 12 mg/j)</p>	<p>Analyse économique basée sur la cohorte américaine d'un essai randomisé international (150 patients US sur 339 patients inclus).</p>	<p>Coûts directs</p> <p>médicaux uniquement : médicaments (antipsychotiques et autres) hospitalisation (classique, urgences, hospitalisation de jour) visites (hôpital, ambulatoires, domicile).</p> <p>Analyse limitée à une période de 28 semaines au maximum.</p>

Critères d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Conclusion CNHIM
<p>Analysé sur la cohorte US, en marge de l'analyse économique :</p> <p>Taux de réponse aux scores BPRS et échelles de qualité de vie</p>	<p>Sur la phase aiguë Le coût global de prise en charge est significativement inférieur dans le groupe olanzapine (-388 dollars US par patient, $p = 0,03$).</p> <p>Le coût plus important en médicament (+311 dollars US, $p < 0,001$) est compensé par une réduction de l'hospitalisation (- 670 dollars US, $p = 0,04$).</p> <p>Taux de réponse BPRS (38,5 versus 26,8 %) et Qualité de Vie (32,7 versus 24,8%) significativement supérieurs dans le groupe olanzapine.</p> <p>Sur la phase chronique Absence de différences significatives (cliniques et économiques).</p>	<p>Non réalisé</p>	<p>Les analyses économiques réalisées dans le cadre d'essais thérapeutiques ne sont pas toujours représentatives de la pratique quotidienne.</p> <p>La réduction du coût global par olanzapine étant liée au seul critère hospitalisation, la robustesse des résultats devrait être testée par une analyse de sensibilité.</p> <p>Malgré ces réserves, bon profil médico-économique de l'olanzapine comparée à l'halopéridol : stratégie moins ou pas plus coûteuse, et plus efficace.</p>
<p>Analysé sur la cohorte française, en marge de l'analyse économique :</p> <p>Taux de réponse mesuré sur le score BPRS</p>	<p>Le coût moyen journalier par patient est significativement inférieur dans le groupe olanzapine (-138 francs, $p = 0,03$).</p> <p>Le coût plus important en médicament (+36 francs par jour, $p < 0,001$) est compensé par une réduction de l'hospitalisation (-174 francs par jour, $p = 0,007$).</p> <p>Taux de réponse BPRS (54 versus 40%) significativement supérieur dans le groupe olanzapine.</p>	<p>Non réalisé</p>	<p>Les analyses économiques réalisées dans le cadre d'essais thérapeutiques ne sont pas toujours représentatives de la pratique quotidienne.</p> <p>La réduction du coût global par olanzapine étant liée au seul critère hospitalisation, la robustesse des résultats devrait être testée par une analyse de sensibilité.</p> <p>Malgré ces réserves, bon profil médico-économique de l'olanzapine comparée à l'halopéridol : stratégie moins ou pas plus coûteuse, et plus efficace.</p>
<p>Analysé sur la cohorte US, en marge de l'analyse économique :</p> <p>Taux de réponse mesuré sur le score PANSS</p>	<p>Le coût global médian par patient est en faveur du groupe olanzapine (5 141 dollars US versus 7 984 dollars US), mais la différence n'est pas significative.</p> <p>Le surcoût en médicament (+ 1 932 dollars US, $p < 0,001$) est intégralement compensé par une réduction des dépenses hospitalières et ambulatoires (- 3 375 dollars US, NS).</p> <p>Taux de réponse non différents entre les deux groupes.</p>	<p>Analyses trimées (10, 15 et 20 %)</p> <p>Dosages d'antipsychotiques</p>	<p>Les analyses économiques réalisées dans le cadre d'essais thérapeutiques ne sont pas toujours représentatives de la pratique quotidienne.</p> <p>L'analyse met en évidence une neutralité des coûts et des effets.</p> <p>Il est donc impossible de trancher entre les deux stratégies sur ces seules données.</p>

Les coûts sont actualisés avec un taux initial de 6 %. L'efficacité des deux stratégies est également modélisée sur 5 ans : fraction de l'échantillon avec un score BPRS inférieur à 18 (démarche identique aux paquets-années pour l'exposition tabagique ; un patient avec un score BPRS < 18 durant 5 ans équivaut à deux patients avec un score BPRS < 18 durant 2,5 ans, etc...), pourcentage de patients sans rechute sur la période de 5 ans. Les résultats cliniques sont étudiés parallèlement aux données économiques, mais non combinés : approche coût-conséquences.

Les probabilités utilisées pour construire le modèle proviennent d'essais thérapeutiques et de données épidémiologiques. Le coût par patient cumulé à cinq ans est inférieur chez les patients traités par olanzapine (34 668 £ *versus* 35 484 £).

L'analyse de sensibilité teste de nombreuses combinaisons, faisant varier les différents paramètres du modèle. Sur la période de 5 ans, la différence de coût observée avec l'olanzapine varie de -816£ à + 289£. Les auteurs concluent à la neutralité (absence de différence) entre les deux stratégies.

En parallèle, les critères cliniques modélisés sont en faveur de l'olanzapine : fraction globale des patients présentant un score BPRS < 18 durant cinq ans (63 *versus* 52 %), patients sans rechute durant cinq ans (32 *versus* 19%). La stratégie olanzapine est jugée plus coût-efficace que l'halopéridol.

Cf Tableau I pages 42-43..

4.2. Olanzapine *versus* rispéridone, *versus* halopéridol

Ce même modèle est complété d'une stratégie rispéridone par Almond (14). Les trois traitements (olanzapine, rispéridone et halopéridol) sont comparés selon une méthodologie est strictement équivalente.

Le coût global cumulé par patient à cinq ans reste légèrement en faveur de l'olanzapine : 35 701 £ *versus* 36 590 £ avec la rispéridone et 36 653 £ avec l'halopéridol. Ces différences sont relativement sensibles aux variations opérées dans le cadre de l'analyse de sensibilité. Dans ce cas également, les auteurs concluent à une neutralité de coûts entre les 3 stratégies comparées. Compte-tenu du manque de données comparant l'olanzapine et la rispéridone, l'efficacité des stratégies n'est pas intégrée dans ce modèle (approche minimisation de coûts). Cf Tableau I pages 42-43.

Un modèle identique compare les trois stratégies avec le point de vue du système de santé américain (15). Il est également construit sur cinq années, divisées en 20 périodes de 3 mois, et repose sur les mêmes changements d'états que le précédent modèle (concepteurs identiques ?).

En revanche, l'efficacité est modélisée dans cette analyse, reposant sur trois paramètres distincts : temps avec absence de maladie calculé soit à partir des scores BPRS, soit à partir de données d'utilité (QALY) disponibles dans la littérature, et absence de rechute. Les coûts pris en compte sont identiques à ceux des autres modèles.

Le taux annuel d'actualisation retenu est de 5 %. Les données sont principalement issues d'essais thérapeutiques randomisés.

Dans l'analyse primaire, le coût moyen par patient sur cinq ans s'élève respectivement à 92 593 dollars US avec l'olanzapine, 94 132 dollars US avec l'halopéridol et 94 468 dollars US avec la rispéridone. La modélisation met en évidence un gain cumulé d'efficacité obtenu avec l'olanzapine comparée respectivement à l'halopéridol et à la rispéridone : + 6,8 mois et + 1,6 semaines sans maladie avec l'approche BPRS, + 2,3 mois et + 0,8 mois avec l'approche QALY, -13 % et -2 % de taux de rechute (critères non testés statistiquement). L'analyse de sensibilité fait varier le taux d'actualisation, les taux de suicide, la durée d'hospitalisation et les posologies des antipsychotiques. Si les paramètres d'efficacité restent stables, le coût global par stratégie est relativement sensible à ces variations ; dans certains cas, l'olanzapine devient la stratégie la plus coûteuse, même si les différences restent minimales au regard de la période étudiée.

Ces résultats sont globalement comparables à ceux du modèle précédent. Le coût global est en faveur d'olanzapine mais reste sensible aux variations des paramètres essentiels du modèle ; il est plus prudent de conclure à un coût global comparable entre les trois stratégies. La supériorité clinique à long terme de l'olanzapine, mesurée uniquement à partir de deux essais randomisés à court terme, apparaît plus nettement avec l'halopéridol qu'avec la rispéridone. Cf Tableau I pages 42-43.

5. Discussion

La validité des études économiques réalisées dans le cadre des essais thérapeutiques fait de façon générale l'objet de nombreuses questions et controverses. Le domaine de la psychiatrie est souvent utilisé pour illustrer cette problématique (16).

Les résultats sont souvent peu transposables à la pratique médicale quotidienne.

D'une part, l'efficacité et la tolérance du nouveau traitement sont mesurées dans des conditions optimales : sélection et suivi des patients, sélection des centres et des praticiens, conditions d'administration et d'observance du traitement optimales.

D'autre part, les coûts observés sont en partie liés au schéma et à l'organisation de l'étude (17).

Enfin, l'implication des laboratoires pharmaceutiques dans l'analyse économique est une source potentielle de biais, en particulier pour la présentation et/ou la publication des résultats (18, 19).

Ainsi, toutes les études économiques présentées dans ce dossier, y compris les modélisations, sont soutenues et/ou sponsorisées.

Les essais thérapeutiques sont conduits sur des périodes limitées (52 semaines) et reposent sur des critères de jugement intermédiaires (scores ou échelles). La modélisation est la seule technique disponible permettant d'élargir l'horizon temporel de l'analyse économique et d'y intégrer des éléments de morbi-mortalité à partir de données épidémiologiques. Cette approche est parfaitement justifiée et intéressante dans le cadre de la schizophrénie. Néanmoins, la modélisation est compliquée en raison de la diversité clinique de la pathologie et des nombreux changements d'états successifs possibles sur une période de cinq ans.

Si la méthodologie et les choix sont parfaitement décrits et justifiés par les auteurs, ils conduisent à des modèles très complexes, qui peuvent être discutés. Il est également important de noter que les modèles reposent en majeure partie sur des probabilités de base provenant des mêmes essais thérapeutiques. Les nombreuses analyses de sensibilité réalisées confirment toutefois la robustesse des résultats obtenus.

Les analyses réalisées dans le cadre des essais thérapeutiques montrent une réduction significative des coûts de prise en charge avec l'olanzapine comparée à l'halopéridol (9, 10). Ces résultats doivent être en partie pondérés, puisque cette différence repose uniquement sur l'hospitalisation, dont les paramètres essentiels (durée, coût unitaire) ne sont pas soumis à analyse de sensibilité. La modélisation sur cinq ans met en évidence des coûts comparables entre les deux stratégies (13, 15). Ces résultats, obtenus avec différentes approches et dans trois systèmes de santé distincts, montrent que la stratégie olanzapine n'est globalement pas plus coûteuse que l'halopéridol, malgré un coût de traitement nettement plus élevé. Elle peut être considérée comme dominante, au regard de sa supériorité thérapeutique démontrée à court terme et modélisée à plus long terme.

Les études comparant olanzapine et rispéridone avec des approches différentes ne permettent pour l'heure que de conclure une neutralité des coûts entre les deux stratégies, même si les résultats sont légèrement en faveur de l'olanzapine. Les données cliniques et économiques sont pour l'heure trop limitées pour déterminer si une stratégie est plus coût-efficace que l'autre.

Néanmoins, les coûts indirects de la maladie ne sont inclus dans aucune des études présentées ci-dessus. Il s'agit d'une limite essentielle quant aux conclusions générales qui peuvent être tirées des articles disponibles (20). Les coûts indirects sont très importants dans la schizophrénie (allocations spécifiques, perte de travail...). La possibilité d'obtenir une resocialisation rapide du patient a sans doute des conséquences économiques importantes.

6. Conclusion

Même si les données actuellement disponibles doivent être validées par une approche pragmatique, le profil médico-économique de l'olanzapine apparaît intéressant par rapport à l'halopéridol, et ce malgré un coût d'acquisition beaucoup plus élevé. Son positionnement économique reste à définir par rapport aux autres antipsychotiques atypiques.

Plus généralement, il faut encourager les évaluations pragmatiques et indépendantes, complémentaires de celles réalisées en marge des essais thérapeutiques (16). Dans le domaine de la schizophrénie, il est également essentiel d'intégrer les coûts indirects aux évaluations médico-économiques. Ils doivent être pris en compte dans les futures analyses, même si cet exercice est souvent délicat et complexe (20).

Références bibliographiques

- 1 - Revicki D. Cost-effectiveness of the newer atypical antipsychotics: a review of the pharmacoeconomic research evidence. *Curr Opin Invest Drugs* 2001 ; **2** (1) : 110-7.
- 2 - Sacristan J, Gomez J, Martin J, Garcia-Bernardo E, Peralta V, Alvarez E et al. Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study. *Clin Drug Invest* 1998 ; **15** (1) : 29-35.
- 3 - Revicki D. Pharmacoeconomic studies of atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Res* 1999 ; **35** : s101-9.
- 4 - Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z. Comparison of cost, dosage and clinical preference for rispéridone and olanzapine. *Schizophrenia Res* 2000 ; **46** : 91-6.
- 5 - Kasper S, Jones M, Duchesne I. rispéridone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): health economic results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 ; **16** (4) : 189-96.
- 6 - Rouillon F, Toumi M, Dansette G-Y, Benyaya J, Auquier P. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 1997 ; **11** (6) : 578-94.
- 7 - Tunis S, Johnstone B, Gibson P, Loosbrock D, Dulisse B. Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999 ; **60** : 38-45.
- 8 - Tollefson G, Beasley C, Tran P et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997 ; **154** : 457-65.
- 9 - Hamilton S, Revicki D, Edgell E, Genduso L, Tollefson G. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomized clinical trial. *Pharmacoeconomics* 1999 ; **15** (5) : 469-80.
- 10 - Le Pen C, Lilliu H, Allicar M, Olivier V, Gregor K. Comparaison économique de l'olanzapine versus halopéridol dans le traitement de la schizophrénie en France. *Encéphale* 1999 ; **25** : 281-6.
- 11 - Tran P, Hamilton S, Kuntz A et al. Double-blind comparison of olanzapine versus rispéridone in the treatment of schizophrenia and others psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997 ; **17** : 407-18.
- 12 - Edgell E, Andersen S, Johnstone B, Dulisse B, Revicki D, Breier A. Olanzapine versus rispéridone. A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 2000 ; **18** (6) : 567-79.
- 13 - Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A comparison of olanzapine and haloperidol. *Pharmacoeconomics* 1998 ; **13** (5 Pt 2) : 575-88.
- 14 - Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A simulation model comparing olanzapine, rispéridone and haloperidol. *Pharmacoeconomics* 2000 ; **17** (4) : 383-9.
- 15 - Palmer C, Revicki D, Genduso L, Hamilton S, Brown R. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia. *Am J Man Care* 1998, **4** : 345-55.
- 16 - Revicki A, Franck L. Pharmacoeconomic evaluation in the real world. Effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics* 1999 ; **15** (5) : 423-34.
- 17 - Coyle D, Lee K. The problem of protocol driven costs in pharmacoeconomic analysis. *Pharmacoeconomics* 1998 ; **14** (4) : 357-363.
- 18 - Drummond M. A reappraisal of economic evaluation of pharmaceuticals. Science or marketing ? *Pharmacoeconomics* 1998 ; **14** (1) : 1-9.
- 19 - Sacristan J. Publication bias in health economic studies. *Pharmacoeconomics* 1997 ; **11** (3) : 289-91.
- 20 - Foster R, Goa K. Olanzapine. A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1999 ; **15** (6) : 611-40.

Tableau I : Olanzapine - Études pharmaco-économiques (suite)

Auteur (Référence)	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Almond (13)	Système de santé (GB)	Coût-conséquences	olanzapine <i>versus</i> halopéridol	Modélisation économique sur une période de 5 ans, divisée en 20 périodes de 3 mois. Paramètres intégrés au modèle : poursuite du traitement, switch, arrêt du traitement, type de symptômes, taux de rechute, risque de suicide. Les probabilités sont issues d'essais thérapeutiques ou de données épidémiologiques.	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : médicaments, hospitalisation, visites. Taux annuel d'actualisation = 6 %.
Almond (14)	Système de santé (GB)	Non précisée, mais <i>a priori</i> minimisation de coûts puisque l'efficacité n'est pas intégrée dans le modèle.	Olanzapine <i>versus</i> Risperidone <i>versus</i> Halopéridol	Modélisation identique à la précédente , sur une période de 5 ans, divisée en 20 périodes de 3 mois. Paramètres intégrés au modèle : poursuite du traitement, switch, arrêt du traitement, type de symptômes, taux de rechute, risque de suicide. Les probabilités sont issues d'essais thérapeutiques ou de données épidémiologiques.	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : médicaments, hospitalisation, visites. Taux annuel d'actualisation de 6 %
Palmer (15)	Système de santé (US)	Coût-efficacité selon les auteurs. Les ratios présentés étant peu explicites, l'étude est analysée avec une approche coût-conséquences .	Olanzapine <i>versus</i> Risperidone <i>versus</i> Halopéridol	Modélisation identique à la précédente , sur une période de 5 ans, divisée en 20 périodes de 3 mois. Paramètres intégrés au modèle : poursuite du traitement, switch, arrêt du traitement, type de symptômes, taux de rechute, risque de suicide. Les probabilités sont issues d'essais thérapeutiques ou de données épidémiologiques.	Coûts directs médicaux associés à chaque branche du modèle : médicaments, hospitalisation, visites. Taux annuel d'actualisation de 5 %

Critères d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Conclusion CNHIM
<p>Modélisée sur 5 ans :</p> <p>% échantillon en équivalent - 5 ans avec score BPRS < 18</p> <p>% patients sans rechute sur la période de 5 ans.</p> <p>Taux de réponse mesuré sur le score PANSS.</p>	<p>Le coût global par patient sur 5 ans est légèrement inférieur dans le groupe olanzapine (34 668£ <i>versus</i> 35 484£)..</p> <p>Les critères cliniques sont en faveur de l'olanzapine :</p> <p>Score BPRS < 18 sur 5 ans (63 <i>versus</i> 52 %).</p> <p>Absence de rechute sur 5 ans (32 <i>versus</i> 19 %).</p> <p>Ces différences ne peuvent faire l'objet de tests statistiques compte-tenu de la modélisation</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux d'hospitalisation en cas de rechute, - coûts en fonction de la symptomatologie, - durée d'hospitalisation, - coûts des médicaments, - taux d'arrêt ou de switch. <p>Combinaisons multi-variées.</p> <p>Au total, la différence de coût observée avec l'olanzapine varie de -816 £ à + 289 £ sur cinq ans.</p>	<p>Le modèle est très complexe, et peut en conséquence être discutable.</p> <p>Néanmoins, les auteurs justifient leurs choix et l'approche intègre des paramètres importants de la maladie : chronicité, risque de suicide, observance.</p> <p>L'analyse de sensibilité montre la robustesse des données économiques. Elle permet de conclure à une neutralité des coûts entre les deux stratégies.</p> <p>Compte-tenu de sa supériorité clinique, démontrée à court terme et modélisée à long terme, la stratégie olanzapine peut être considérée comme dominante.</p>
<p>Non étudié.</p>	<p>Le coût global par patient sur 5 ans est légèrement inférieur dans le groupe olanzapine par rapport à la rispéridone et l'halopéridol (35 701£ <i>versus</i> 36 590£ <i>versus</i> 36 653£)..</p>	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - posologies des médicaments, - taux d'arrêt ou de switch, - taux de transition des symptômes. <p>Combinaisons multivariées.</p> <p>Les différences observées sont relativement sensibles aux variations opérées. En revanche, les coûts globaux des trois stratégies restent relativement comparables entre eux à chaque scénario envisagé.</p>	<p>Le modèle est très complexe, et peut en conséquence être discutable.</p> <p>Néanmoins, les auteurs justifient leurs choix et l'approche intègre des paramètres importants de la maladie : chronicité, risque de suicide, observance.</p> <p>L'analyse de sensibilité met en évidence la neutralité des coûts entre les stratégies, en particulier entre olanzapine et rispéridone..</p> <p>C'est la seule conclusion à pouvoir être tirée de cette étude.</p>
<p>Temps sans maladie gagné modélisé avec deux approches différentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - score BPRS, - utilité (QALY). <p>Taux de patients sans rechute.</p>	<p>Le coût global par patient sur 5 ans est légèrement inférieur dans le groupe olanzapine par rapport à l'halopéridol et la rispéridone (92 593 dollars US <i>versus</i> 94 132 dollars US <i>versus</i> 94 468 dollars US).</p> <p>Efficacité de l'olanzapine supérieure à l'halopéridol :</p> <ul style="list-style-type: none"> + 6,8 mois (BPRS), + 2,3 mois (QALY) sans maladie, +13 % patients sans rechute. <p>Les différences sont moins importantes avec la rispéridone :</p> <ul style="list-style-type: none"> + 1,6 semaine (BPRS), + 0,8 mois (QALY), + 2 % de patients sans rechute. 	<p>Elle fait varier les paramètres du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux d'actualisation - durée d'hospitalisation, - taux de suicide - posologies des médicaments, <p>Les différences observées sont relativement sensibles aux variations opérées. L'olanzapine peut être la stratégie la plus coûteuse. En revanche, les coûts globaux des trois stratégies restent relativement comparables entre eux à chaque scénario envisagé.</p>	<p>Le modèle est très complexe, et peut en conséquence être discutable.</p> <p>Néanmoins, les auteurs justifient leurs choix et l'approche intègre des paramètres importants de la maladie : chronicité, risque de suicide, observance.</p> <p>Même si l'analyse primaire est en faveur de l'olanzapine, l'analyse de sensibilité conduit à conclure à la neutralité des coûts entre les trois stratégies. La modélisation à long terme de l'efficacité confirme la supériorité de l'olanzapine sur l'halopéridol. La différence est moins marquée avec la rispéridone.</p>

Abstract**Olanzapine in the schizophrenia treatment**

Schizophrenia is a chronic and a very heterogeneous psychosis. It is characterised by three main syndromes: the positive syndrome (paranoid delusion, reluctance, active negativism), the negative syndrome (blunted affect apathy, a pragmatism, anhedonia, anenergy) and the disorganization syndrome (behavioural disorders). It presents several subtypes as paranoid, disorganised, catatonic, undifferentiated and residual types.

Neurobiological dysfunctions in schizophrenia involve a lot of neurotransmitters – dopaminergic (D2 receptors) glutaminergic, noradrenergic and serotonergic ones.

The treatment groups together pharmacotherapeutics, a supportive psychotherapy, a cognitive therapy and a group psychotherapy.

Classical neuroleptics - butyrophenones (haloperidol) and phenothiazines (thioridazine, chlorpromazine, pimozide) block the D2 receptors.

Atypical neuroleptics - amisulpride clozapine, risperidone, olanzapine – reduce the dopaminergic activity in the mesolimbic pathway, increase it simultaneously at the mesocortical level, and has no effect on the nigrostriatal and tuberoinfundibular pathways.

They seem to be the first treatment of schizophrenic troubles and present a favourable risk benefit assessment.

They are similar in efficacy on the productive syndromes to haloperidol. Neurological tolerance is clearly increased.

Olanzapine is the most recently commercialised drug in this pharmacotherapeutic class. It is not indicated in resistant-schizophrenia (in this trouble only clozapine has proved its efficacy).

Its efficacy and its tolerance compared to haloperidol are increased. However other studies must be now conducted to clarify its metabolic and cardiovascular side effects.

The olanzapine pharmaco-economic benefit has to be assessed especially in comparison with the other atypical neuroleptics.

Key words : antipsychotic, clozapine, dopamine, haloperidol, neuroleptic, olanzapine, pharmaco-economy, review, risperidone, schizophrenia, therapeutics.

www.theriaque.org

www.cnhim.org