

Tableau clinique et mécanismes neurobiologiques lors d'une intoxication massive par l'olanzapine

Clinical and Neurophysiopathological Effects of an Olanzapine Overdose

Hafid Belhadj-Tahar¹, Nouredine Sadeg², Jack Richecoeur³, Bernard Frances⁴ et Michel Hamon⁵

1 Centre Antipoison et de Toxicovigilance, CHU Toulouse, France

2 Toxicologie Analytique, CHR Pontoise, France

3 Unité des Soins Continus, CHR Pontoise, France

4 UMR 5169 CNRS/UPS, Toulouse, France

5 UMR 677 Inserm/UPMC, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Texte reçu le 23 novembre 2009 ; accepté le 22 décembre 2009

Cas notifié au Centre AntiPoison de Toulouse le 2 juin 2008

Mots clés : olanzapine ; antipsychotique ; syndrome extrapyramidal ; récepteur 5HT₆

Keywords: olanzapine; antipsychotic; extrapyramidal syndrome; 5HT₆ receptor

1. Introduction

L'olanzapine (Zyprexa®) est un agent antipsychotique dit atypique ou de deuxième génération appartenant au groupe des thienobenzodiazépines (figure 1). Elle est indiquée en particulier pour le traitement des états maniaques, probablement en relation avec son activité antagoniste vis-à-vis des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT₃ et dopaminergiques D₂.^[1] Cependant, il convient de ne pas oublier que l'olanzapine agit en réalité sur des cibles multiples puisqu'elle est aussi un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, un antagoniste des récepteurs 5-HT₆ et qu'elle possède des propriétés anti-muscariniques, anti-histaminiques (H₁) et anti-adrénergiques (α₁).^[2,3] En raison de ces interactions multiples avec divers récepteurs, les

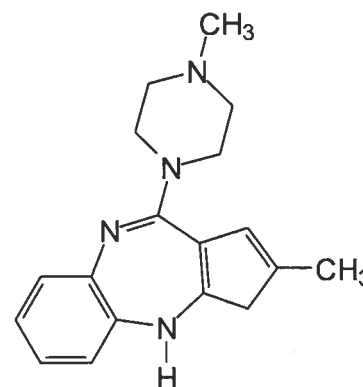


Fig. 1. Structure chimique de l'olanzapine.

mécanismes physiopathologiques observés lors d'une intoxication avec ce psychotrope ne sont pas clairement compris. En effet, la sémiologie décrite par différents auteurs semble contradictoire, sans doute parce que les cas d'intoxication rapportés dans la littérature sont, dans leur grande majorité, polymédicamenteux.^[4] Dans cet article, nous rapportons le cas clinique d'une intoxication massive non mortelle à l'olanzapine seule.

2. Cas clinique

Un homme de 36 ans a été admis aux urgences pour coma secondaire à une tentative d'autolyse par prise massive d'olanzapine. À l'anamnèse, on retrouvait une ingestion de 60 comprimés (cp) d'olanzapine (soit une dose totale de 600 mg) avec un délai de prise en charge qui a été estimé à 6 heures.

L'examen clinique révélait un score de Glasgow à 5/15 avec présence de mouvements anormaux, d'une hypertension des membres et des pupilles en mydriase réactive. La tension artérielle était chiffrée à 11/5 et le tracé d'électrocardiogramme mettait en évidence un rythme sinusal à 100 bat/min avec une durée du complexe QRS de 0,08 ms.

Le bilan biologique montrait les valeurs suivantes : pH : 7,51 ; pression partielle en gaz carbonique (PCO₂) : 26 mmHg ; réserve alcaline : 22 mmol/L (avec défaut de base calculé : -2,55 mmol/L) ; pression partielle en oxygène (PO₂) : 100 mmHg ; sodium plasmatique : 132 mEq et potassium plasmatique : 3,2 mEq.

Toxicologie analytique : l'olanzapinémie a été évaluée par technique LC/MS/MS (liquid chromatography/mass spectrometry) à 1416 ng/mL (figure 2).

Le dosage de l'olanzapine a été réalisé en deux étapes :

- extraction sur cartouche Oasis HLB en phase solide (Waters), puis séparation sur colonne C18 Xterra 3 μm (chaîne

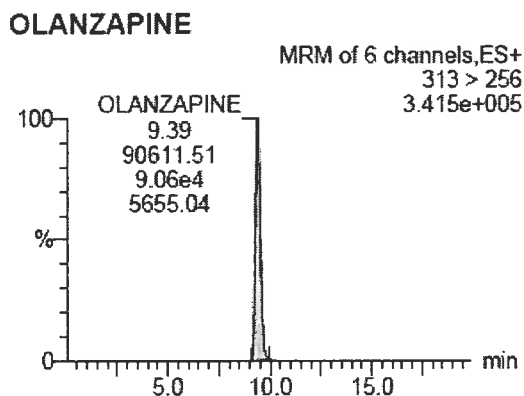


Fig. 2. Chromatogramme de l'olanzapine obtenu par une technique LC/MS/MS (liquid chromatography/mass spectrometry).

HPLC Alliance Waters) avec une élution par gradient binaire de tampon formiate pH 3 et acétonitrile auquel on a rajouté 0,5 % d'acide formique le tout à un débit de 0,2 mL/min ;

- détection MRM (Multiple Reaction Monitoring) sur Quatro-Micro (Waters) avec la transition suivante 313 à 84 pour la quantification et 313 à 256 pour la confirmation.^[6] La prise en charge du patient a nécessité une intubation en séquence rapide (ISR) avec administration de 40 mg d'étoimidate (Hypnomidate®) et de 80 mg de suxaméthonium (Celocurine®), puis le maintien de la ventilation spontanée avec aide inspiratoire (VSAI) et de la sédation par midazolam (Hypnovel®) délivré à la dose de 3 mg/h par seringue électrique.

L'évolution a été favorable dans les 24 heures avec une sortie après prise en charge psychiatrique.

3. Discussion

Il s'agit d'un cas d'intoxication isolée à l'olanzapine, comme l'a confirmé l'analyse chromatographique couplée à la spectroscopie de masse. L'absence d'autres toxiques a pu être vérifiée lors des criblages toxicologiques.

Certains auteurs ont avancé l'idée que l'effet atropinique à forte dose serait à l'origine du retard du pic plasmatique du psychotrope.^[5] En vue d'analyser les caractéristiques pharmacocinétiques de l'olanzapine, il nous paraît utile de rappeler ses propriétés physicochimiques. Il s'agit d'une base fixe faible (pKa : 7,37) ayant une masse moléculaire de 312 g. Sa forte liposolubilité à pH basique (maximum à pH 9) ajoutée à son effet tampon dans la lumière stomacale sont sans doute responsables du retard d'absorption observé lors de prises massives.^[6]

Bien que la dose ingérée supposée se situait au niveau de la dose minimum létale,^[4] l'évolution a été favorable sous traitement symptomatique. Il est intéressant de noter que la prise en charge a coïncidé avec le pic de concentration quantifié à 1416 ng/mL. Ce taux se situe bien au delà du seuil toxique estimé à 100 ng/mL et se rapproche des concentrations retrouvées dans les analyses *post mortem* (taux minimum : 660 ng/mL et taux moyen : 1810 ng/mL).^[7-9]

Le tableau I résume les détails sémiologiques et les mécanismes physiopathologiques recensés dans la littérature ainsi que les symptômes observés par notre équipe. Plusieurs points discordants méritent d'être discutés.

Ainsi, nous avons observé une mydriase et une hypotension accompagnée d'une tachycardie alors que dans la littérature un myosis (inconstant) et une hypotension avec tachyarythmie ont été le plus souvent rapportés.^[4] L'effet antagoniste alpha adrénergique explique très probablement la survenue de l'hypotension.^[10] Paradoxalement, Palenzona *et al.* ont émis l'hypothèse que le myosis était imputable à l'effet antagoniste alpha adrénergique,^[11] alors que d'autres auteurs ont décrit au contraire une mydriase liée à un syndrome anticholinergique.^[12] En l'occurrence, la mydriase que nous avons observée pourrait effectivement relever de l'effet anti-muscarinique de l'olanzapine.

Selon les données de la littérature, les mouvements anormaux et le syndrome extrapyramidal résulteraient respectivement des effets anticholinergiques et dopaminergiques de l'olanzapine.^[4] Il convient cependant d'intégrer d'autres éléments neurobiologiques d'acquisition plus récente si l'on veut tenter d'expliquer le plus complètement possible le tableau clinique observé. De fait, l'action antagoniste de l'olanzapine non seulement sur les récepteurs D₂ (à l'origine d'une inhibition du circuit frénateur pallido-sous-thalamique), mais aussi sur les récepteurs 5-HT_{2C}, 5-HT₆, et même 5-HT₃ (tous impliqués dans le contrôle des voies dopaminergiques par la sérotonine),^[13] en entraînant un déséquilibre entre les voies de régulation contrôlées par les noyaux gris centraux, pourrait jouer un rôle clé dans la survenue du syndrome extrapyramidal. Plus spécifiquement, l'action antagoniste de l'olanzapine sur les récepteurs 5-HT₆ au niveau du striatum entraîne une hyperactivité cholinergique présynaptique renforçant la transmission dopaminergique au niveau de la boucle nigro-striée.^[14,15] Ceci provoque l'activation des noyaux moteurs de la voie extrapyramidale, qui peut cependant être limitée du fait de l'action antagoniste directe de l'olanzapine sur les récepteurs cholinergiques muscariniques (comme l'atteste la mydriase pupillaire).

Enfin, le dysfonctionnement induit par l'olanzapine au niveau des structures thalamiques et sous-thalamiques motrices contribue aussi très probablement aux anomalies cliniques observées, tout particulièrement les mouvements anormaux.^[15]

Tableau 1. Comparaisons sémiologiques entre le cas observé et les données bibliographiques.

Observé	Décrit	Mode d'action proposé	Commentaires
Mydriase	Myosis	Agoniste α_2 -adrénergique ^[12]	Inconstant 8 cas /26 ^[4]
Hypotension avec tachycardie avec tachycardie	Hypotension avec tachycardie	Antagoniste $\alpha_{1/2}$ adrénergique ^[10]	Hypotension transitoire liée à la vasodilatation accompagnée de tachycardie compensatrice
Syndrome extrapyramidal	Syndrome extrapyramidal	Antagoniste dopaminergique ^[4]	
Mouvements anormaux	Mouvements anormaux	Antagoniste muscarinique ^[4]	Absence de syndrome extrapyramidal sous action anticholinergique

La connaissance de ces mécanismes physiopathologiques a contribué en grande partie à la mise en œuvre de la prise en charge thérapeutique adéquate de ce cas d'intoxication. En effet, étant donné que les effets toxiques liés à l'olanzapine sont principalement centraux sans risque d'impact pharmacologique direct sur l'appareil cardiovasculaire, le recours à des correcteurs ne nous a pas semblé nécessaire. Ceci rejoint les observations de certains auteurs qui ont noté que devant une hypotension importante, seul le remplissage vasculaire pouvait être utile et que l'utilisation d'agents sympathicomimétiques avait pour effet paradoxal de majorer la défaillance cardiovasculaire en présence de benzodiazépines.^[4]

Ainsi, l'utilisation de midazolam qui est une benzodiazépine à demi-vie brève avait permis d'obtenir la sédation en ciblant les récepteurs GABA_A présents sur la majorité des inter-neurons connectés aux voies cortico-sous corticales sérotoninergiques et noradrénergiques.^[16] Ceci a probablement eu pour effet escompté le rétablissement de l'équilibre de la boucle frénatrice GABAergique pallido-sous- thalamique.

4. Conclusion

La connaissance des cibles moléculaire et des mécanismes physiopathologiques engendrés par leur blocage ou leur activation par l'olanzapine est indispensable pour expliquer le tableau clinique et proposer un traitement adéquat devant une intoxication grave par cet antipsychotique atypique. Dans ce contexte, l'intoxication massive par l'olanzapine (jusqu'à 600 mg) peut être de bon pronostic si elle est précocément prise en charge avec un traitement symptomatique adapté.

Références

1. Sweetman S. Olanzapine. Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. London [internet version]. Provided by Micromedex® Healthcare Series (Internet database), Greenwood Village, Co <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>

2. Schreiber R, Vivian J, Hedley L, *et al.* Effects of the novel 5-HT(6) receptor antagonist RO4368554 in rat models for cognition and sensorimotor gating. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17: 277-88
3. Dupuis DS, Mannoury la Cour C, Chaput C, *et al.* Actions of novel agonists, antagonists and antipsychotic agents at recombinant rat 5-HT6 receptors: a comparative study of coupling to G alpha s. *Eur J Pharmacol* 2008; 588: 170-7
4. Poinindex, Editorial Staff, Olanzapine, in: L.L. Toll, K.M. Hurlbut (Eds.), Poinindex System, Micromedex, Greenwood Village, Colorado, 2008 <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>
5. Bosch RF, Baumbach A, Bitzer M. Intoxication with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 304-5
6. Sadeg N, Richecoeur J, Belhadj-Tahar H. Intoxication massive par l'olanzapine chez un patient bipolaire. *Annales de Toxicologie Analytique* 2009; 21: 89 (abstract)
7. Lennestål R, Asplund C, Nilsson M, *et al.* Serum levels of olanzapine in a non-fatal overdose. *J Anal Toxicol* 2007; 31: 119-21
8. Robertson MD, McMullin MM. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens - when does therapeutic become toxic? *J Forensic Sci* 2000; 45: 418-21
9. Chue P, Singer P. A review of olanzapine-associated toxicity and fatality in overdose. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 253-61
10. Chambers RA, Caracansi A, Weiss G. Olanzapine overdose cause of acute extrapyramidal symptoms. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1630-1
11. O'Malley GF, Seifert S, Heard K. Pupillary effects of olanzapine overdose mimic opiate and α_2 agonists. *J Tox-Clin Tox* 1998; 36: 523 (abstract)
12. Mazzola JL, Bird SB, Brush DE, *et al.* Anticholinergic syndrome after isolated olanzapine overdose. *J Tox Clin Tox* 2003; 41: 472 (abstract)
13. Filip M, Bader M. Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 761-77
14. De Belleruche JS, Gardiner IM. Cholinergic action in the nucleus accumbens: modulation of dopamine and acetylcholine release. *Br J Pharmacol* 1982; 75: 359-65
15. Garcia-Cabezas MA, Rico B, Sanchez-Gonzalez MA, *et al.* Distribution of the dopamine innervation in the macaque and human thalamus. *Neuroimage* 2007; 34: 965-84
16. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 1-27

Correspondance et offprints : *Hafid Belhadj Tahar*, Centre Antipoison et de Toxicovigilance, Place Baylac, 31059 Toulouse, France.
E-mail : belhadj-tahar@afpremed.org