FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2018

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine) et syndrome post-injection

Le Centre belge de pharmacovigilance a récemment été informé d'un cas probable de syndrome post-injection après administration d'une préparation d'olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine, suspension injectable (i.m.) à libération prolongée: Zypadhera®). Il s'agissait d'une patiente de 66 ans qui, deux heures après l'injection, a présenté de l'hypertension, de l'agitation et des vertiges et a dû être hospitalisée; son niveau de conscience était normal. Les symptômes ont persisté pendant environ 12 heures. La patiente était déjà traitée depuis deux ans par Zypadhera® (posologie: 300 mg toutes les quatre semaines) et n'avait jamais eu de tels symptômes.

Le syndrome post-injection (*post injection delirium/sedation syndrome*) est un effet indésirable connu après administration d'olanzapine à libération prolongée (pamoate d'olanzapine). En cas de syndrome post-injection, la dose totale, prévue pour une période de 2 à 4 semaines, est libérée peu après l'injection et une intoxication aiguë (surdosage) à l'olanzapine apparaît. Les symptômes de surdosage peuvent être: somnolence, diminution de la conscience, désorientation, hyperactivité, symptômes extrapyramidaux, parkinsonisme, agitation, délire, hypo-ou hypertension, tachycardie, hypothermie, allongement de l'intervalle QT; dans un cas décrit dans le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*[1] on parlait aussi de saturation en oxygène diminuée. Les symptômes apparaissent généralement dans l'heure suivant l'injection, rarement 1 à 3 heures après l'injection et très rarement après plus de 3 heures. Le traitement est symptomatique et le rétablissement survient dans les 12 à 72 heures.[1]

- Le syndrome post-injection est causé par une libération accélérée, mais non voulue, de pamoate d'olanzapine dans la circulation générale. Ceci peut survenir quand par exemple un vaisseau sanguin est endommagé au cours de l'injection, avec pour conséquence une fuite du pamoate d'olanzapine du tissu musculaire vers la circulation générale. Vu que le pamoate d'olanzapine (un sel) se dissout beaucoup mieux et plus rapidement dans le sang que dans le tissu musculaire, des concentrations plasmatiques élevées seront rapidement atteintes en cas de contact avec le sang.
- Les symptômes de surdosage de l'olanzapine ne surviennent pas immédiatement après l'injection de la préparation dépôt, étant donné que l'olanzapine doit encore d'abord être libérée à partir du pamoate d'olanzapine, et ceci contrairement au surdosage à l'olanzapine à action rapide dans lequel les symptômes surviennent très rapidement et le risque de dépression respiratoire est supérieur.[2]
- L'analyse des données disponibles ne montre pour l'instant pas un risque de syndrome post-injection avec les autres antipsychotiques en préparation dépôt, mais des études complémentaires sont nécessaires pour avoir une réponse définitive.[3]

Selon le RCP de Zypadhera®, le syndrome post-injection survient dans < 0,1% des injections et chez 2% des patients (incidence estimée sur base d'études cliniques); cependant, aussi bien une incidence supérieure[1] qu'une incidence inférieure[4] est suggérée. Dans une étude post-marketing, l'incidence était supérieure chez les hommes et en cas de dose élevée (> 350 mg).[4]

Pour limiter ou détecter rapidement le risque de syndrome post-injection après administration de pamoate d'olanzapine (Zypadhera®), un certain nombre de **mesures de précaution** sont proposées.[1,5]

- Utilisation de la bonne technique d'injection, au cours de laquelle on contrôle par aspiration si l'aiguille n'est pas positionnée en intravasculaire.
- Après chaque injection, le patient doit être surveillé (c'est-à-dire contrôle, au moins une fois par heure, des signes d'un éventuel syndrome post-injection) pendant au moins 3 heures, par du personnel qualifié, et ceci sur place, dans une institution de soins.
- Après avoir quitté l'institution de soins, le patient (ou le superviseur) doit rester attentif aux symptômes de syndrome post-injection, et le patient doit savoir où il peut trouver de l'aide si des symptômes surviennent. Le patient ne devra pas

conduire de véhicule ou manipuler une machine pour le reste de la journée.

Commentaire du CBIP

Dans les Folia de mars 2013, on attirait l'attention sur le traitement à long terme par des antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie. On y concluait que les préparations dépôt peuvent s'avérer avantageuses en termes d'observance thérapeutique, mais qu'il n'est pas clair si elles aboutissent également à de meilleurs résultats cliniques (p.ex. moins de récidives), et qu'il n'y a pas de preuves solides permettant de préconiser une préparation dépôt en particulier. On y précisait que l'administration d'une forme dépôt est à envisager lorsque telle est la préférence du patient atteint de schizophrénie ou en cas de problèmes évidents d'observance thérapeutique avec la préparation orale quotidienne.
La recommandation du *National Institute for Health and Care Excellence*[6] britannique revue depuis lors, continue à soutenir cette conclusion. Le choix de l'antipsychotique reposera surtout sur la réponse individuelle, les effets indésirables (notamment les symptômes extrapyramidaux, les effets métaboliques tels que la prise de poids, les troubles sexuels, la sédation…), l'observance thérapeutique et le coût du traitement.

Sources spécifiques

1 Wilms EB, van der Velden MT, van Essen FH en ten Brink C. Postinjectiesyndroom na depotinjectie met olanzapine. Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A7885

2 McDonnell et al., Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism BMC Psychiatry 2010, 10:45 (doi: 10.1186/1471-244X-10-45)

3 Novakovic V et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics and the Development of Postinjection Delirium/Sedation Syndrome (PDSS). Clinical Neuropharmacology 2013; 36: 59-62 (doi: 10.1097/WNF.0b013e3182854f70)

4 Meyers et al. Postinjection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia receiving olanzapine long-acting injection: results from a large observational study. BJPsych Open 2017; 3; 186-192. (doi: 10.1192/bjpo.bp.116.004382)

5 RCP Zypadhera® + les mesures additionnelles de minimisation de risque qui peuvent être consultées via le symbole au niveau de la spécialité Zypadhera® sur le site du CBIP (ou directement via ce lien)

6 NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline CG178. Viahttps://www.nice.org.uk/guidance/cg178

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.