



**HAL**  
open science

# Prise en charge pharmacologique de l'agitation psychiatrique chez l'adulte : une revue de la littérature

Vincent Guillemotonia

► **To cite this version:**

Vincent Guillemotonia. Prise en charge pharmacologique de l'agitation psychiatrique chez l'adulte : une revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01766801

**HAL Id: dumas-01766801**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01766801v1>**

Submitted on 14 Apr 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE BORDEAUX**

UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n°3003

Thèse pour l'obtention du

**DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 janvier 2018 par

**Vincent GUILLEMOTONIA**

Né le 8 avril 1990 à Montauban (82)

**PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE  
L'AGITATION PSYCHIATRIQUE CHEZ L'ADULTE**

**Une revue de la littérature**

Directeur de thèse

**Madame le Professeur Hélène VERDOUX**

Jury

**Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, Président**

**Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE, Juge**

**Madame le Professeur Marie TOURNIER, Juge**

**Madame le Docteur Chantal BERGEY, Rapporteur**

## REMERCIEMENTS:

- Merci à mes parents qui m'ont soutenu dans mes choix, à ma mère qui m'a montré que c'est en donnant de soi que l'on avance et à mon père qui m'a appris à garder les pieds sur terre.
- Merci à mes sœurs, pour votre influence et l'enrichissement trouvé dans nos différences.
- Merci à mes grands parents, mes racines, c'est à vous que je dédie ce travail. Vos enseignements et vos histoires à la fin des repas sont encore les guides de mes décisions.
- Merci à mon parrain et ma marraine pour votre générosité, merci à mes oncles et tante, cousins et cousines j'ai compris avec vous l'importance de la famille. Nous évoluons dans des mondes différents mais je suis fier de n'y voir point de frontière lors de nos réunions
- Merci à mes amis présents, et ceux éparpillés sur le globe. Je ne me risquerai pas à tous vous citer, mais les souvenirs passés ensemble, alimentent les projets de se revoir.
- Merci au petit bout pour m'avoir supporté lors de la rédaction de ce travail, croyez moi elle a du mérite.
- Merci à l'équipe de Morel, à Florian Giron, Fabrice Marseille et tous les autres. Vous avez accueilli un bébé interne, je vous dédie donc ces quelques mots maintenant qu'ils pensent que je peux venir jouer avec les grands.
- Merci à toute l'équipe du SECOP, médicale et infirmière, vous m'avez accompagné dans mes débuts, autour de "quelques" cigarettes j'ai appris à réfléchir agir et anticiper. Je sais que la situation devient de plus en plus difficile. J'espère par cette thèse apporter ma pierre, au travail formidable, mais si peu reconnu que vous réalisez chaque jour.
- Merci Dr Cazenave et toute l'équipe de carriere 4. Vous pratiquez encore une médecine humaine, qui s'intéresse au patient dans sa globalité et non à sa seule maladie. La pression administrative est forte mais la rentabilité et la DMS ne seront pas les critères d'évaluation de ma médecine.
- Au Dr Deloge, au Dr Lenoir et au Dr Delhaye, et à toute l'équipe de Ré(a)gis un grand merci. Un semestre haut en couleur, des patients que l'on ne voit nulle par ailleurs, et une manière de travailler, qui restera une source d'inspiration.
- Merci Dr Tchangoue et toute l'USAA. J'aimerais pouvoir citer un par un vos quinze noms. J'ai appris avec vous le savoir être, les mots devenant souvent futiles face à leur détresse. J'admire l'humanité avec laquelle vous accueillez ces ados avec leur complexité et le combat que vous menez face à la misère dans laquelle ils grandissent.
- Merci à toi Eléonore et à tous les infirmiers de secteur du pôle 5/6. C'est une autre médecine que d'accompagner les patients dans leurs difficultés du quotidien, et au combien plus gratifiante. Merci à vous infirmiers qui ont revu mes patients suicidaires et

m'ont permis d'éviter des insomnies. Un jour peut-être vous aurez une cuisine où l'on pourra tous manger en même temps.

- Merci à tous les médecins, les infirmiers et les autres professionnels avec qui j'ai pu travailler, c'est grâce à vous que je suis ici aujourd'hui.

.

.

.

.

.

.

.

.

.

## **AU RAPPORTEUR**

**Madame le Docteur Chantal BERGEY**

Docteur en Médecine, Psychiatre,

Praticien Hospitalier,

Chef de Pôle,

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je vous remercie d'avoir été le rapporteur de ce travail. Merci pour ce premier accueil dans la psychiatrie pour votre bienveillance et vos encouragements tout au long de mon cursus. Si cette discipline amène au doute et aux questionnements, vous m'avez montré qu'en restant authentique et vrai, on peut continuer à avancer et trouver des réponses. Vous êtes et resterez une source d'inspiration et de respect.

## **AUX MEMBRES DU JURY**

### **Madame le Professeur Marie TOURNIER**

Professeur en Psychiatrie,

Praticien Hospitalier,

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je vous suis infiniment reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai eu la chance de travailler à vos côtés et ainsi de profiter de votre expérience clinique et de vos enseignements. Je vous prie d'accepter l'expression de mon plus grand respect.

### **Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Chef de Pôle Universitaire,

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

C'est pour moi un grand honneur de vous compter parmi les membres de ce jury. J'ai pu constater à de nombreuses reprises, l'humanité et la pédagogie qui donne d'autant plus de relief à votre expertise. Elles m'ont donné goût à cette discipline depuis le début de mon cursus et n'ont fait que le renforcer lors de mon passage dans votre pôle. Veuillez accepter ces mots de reconnaissance et de respect.

## **AU DIRECTEUR DE THESE**

**Madame le Professeur Hélène VERDOUX**

Professeur de Psychiatrie,

Praticien Hospitalier,

Docteur en Epidémiologie,

Chef de Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte,

Coordinatrice du D.E.S. de Psychiatrie,

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Il existe peu de mots pour vous remercier de votre confiance et de votre disponibilité pour la réalisation de ce travail et lors de vos supervisions cliniques. Votre rigueur et votre expérience ont été d'une aide si infiniment précieuse. Je vous remercie aussi, pour l'investissement dont vous faites preuve auprès des internes, autant dans leurs difficultés que dans la réussite. Vous êtes un guide et un soutien sur ce chemin parfois semés d'embûches, et l'exemple que vous êtes nous poussent à nous surpasser. Je vous prie de croire à la franchise de ces mots, ils sont l'expression de ma gratitude et de mon plus grand respect.

## **AU PRESIDENT DU JURY**

**Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Chef de Pôle Universitaire de Pédopsychiatrie,

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Veillez croire à l'expression de mon immense reconnaissance d'avoir accepté de présider ce jury. J'ai eu la chance de profiter de vos enseignements et de la richesse clinique que représente ce semestre dans votre pôle. La pédopsychiatrie m'a permis d'élargir le champ de lecture de mes patients et d'améliorer ma pratique clinique quotidienne. Je vous prie d'accepter ce témoignage de mon plus grand respect.

# Sommaire

<b>1. Introduction.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Matériel et méthode.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Données de la littérature sur la prise en charge pharmacologique .....</b>	<b>12</b>
3.1. Benzodiazépines .....	12
3.1.1. Caractéristiques pharmacologiques de la molécule .....	12
3.1.1.1. Propriétés pharmacodynamiques .....	12
3.1.1.2. Propriétés pharmacocinétiques .....	13
3.1.2. Modalités d'utilisation clinique dans l'agitation .....	14
3.1.2.1. Indications dans le contexte de l'agitation.....	14
3.1.2.2. Posologie initiale et voie d'administration.....	19
3.1.2.3. Modalités de titration .....	19
3.1.2.4. Modalités de surveillance .....	20
3.2. Antipsychotiques de première génération.....	20
3.2.1. Caractéristiques pharmacologiques des molécules.....	20
3.2.1.1. Propriétés pharmacodynamiques .....	20
3.2.1.2. Propriétés pharmacocinétiques .....	21
3.2.2. Modalités d'utilisation clinique dans l'agitation .....	21
3.2.2.1. Indications dans le contexte de l'agitation.....	21
3.2.2.1.1. Les Phénothiazines .....	21
3.2.2.1.2. Les Butyrophénones .....	24
3.2.2.1.2.1. Dropéridol.....	24
3.2.2.1.2.2. Halopéridol.....	26
3.2.2.1.3. Loxapine.....	26
3.2.2.2. Posologie initiale et voie d'administration.....	28
3.2.2.3. Modalités de titration .....	28
3.2.2.4. Modalités de surveillance .....	29
3.3. Antipsychotiques de seconde génération .....	35
3.3.1. Caractéristiques pharmacologiques de la molécule .....	35
3.3.1.1. Propriétés pharmacodynamiques .....	35
3.3.1.2. Propriétés pharmacocinétiques .....	35
3.3.2. Modalités d'utilisation clinique dans l'agitation .....	36
3.3.3. Indications dans le contexte de l'agitation .....	36
3.3.3.1. Amisulpride .....	36

3.3.3.1.1.	Données issues des revue de la littérature.....	36
3.3.3.2.	Aripiprazole .....	36
3.3.3.2.1.	Données issues des essais thérapeutique .....	36
3.3.3.3.	Olanzapine .....	38
3.3.3.3.1.	Données issues des revues de la littérature .....	38
3.3.3.3.2.	Données issues des essais thérapeutiques.....	39
3.3.3.4.	Quétiapine.....	42
3.3.3.4.1.	Données issues des revues de la littérature .....	42
3.3.3.4.2.	Données issues des essais thérapeutiques.....	42
3.3.3.5.	Risperidone .....	43
3.3.3.6.	Posologie initiale et voie d'administration.....	45
3.3.3.7.	Modalités de titration .....	46
3.3.3.8.	Modalités de surveillance .....	47
3.5.	Prise en charge associée.....	55
3.5.1.	Traitement substitutif .....	55
3.5.1.1.	Nicotine.....	55
<b>4.</b>	<b>Recommandations internationales.....</b>	<b>56</b>
4.1.	Pathologies .....	56
4.1.1.	Troubles psychiatrique grave: "Severe mental illness".....	56
4.1.2.	Absence de symptôme psychiatrique grave .....	58
4.1.2.1.	Trouble du comportement induit par une lésion cérébrale.....	59
4.1.2.1.1.	Traumatisme crânien.....	59
4.1.3.	Intoxication aiguë par une substance et syndrome de sevrage .....	60
4.1.3.1.	Alcool.....	60
4.1.3.2.	Psychostimulant.....	61
4.2.	Cas Particuliers.....	61
4.2.1.	Adolescents.....	61
4.2.2.	Personnes Âgées.....	62
<b>5.</b>	<b>Synthèse.....</b>	<b>63</b>
<b>6.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>Serment d'Hippocrate .....</b>	<b>71</b>



# 1. Introduction

Un état d'agitation est défini par le DSM 5 comme une « activité motrice excessive associée à un état de tension intérieure. L'activité est en général improductive et stéréotypée. Elle se traduit par des comportements tels que la marche de long en large, le fait de gigoter, d'agiter ses mains, de triturer ses vêtements, et l'incapacité à rester assis». Cette situation représenterait 10 à 15% des consultations de psychiatrie aux urgences (Collège National des Universitaires de Psychiatrie, 2016). Elle nécessite une démarche rigoureuse de recueil d'informations le plus exhaustif possible afin d'éliminer une cause médicale non psychiatrique et une prise en charge rapide afin de prévenir toute mise en danger du patient ou des professionnels présents sur place.

Au cours de cette thèse, nous avons étudié la littérature internationale pour répondre aux questions suivantes: Quel est l'état des connaissances actuelles sur la prise en charge pharmacologique de l'agitation psychiatrique? Quelles sont les molécules ayant fait la preuve de leur efficacité et quels sont leurs risques en urgence? Quelles sont les pratiques de prescriptions dans les autres pays et quelles sont les stratégies pharmacologiques validées au niveau international? Cette recherche a donc pour objectif d'améliorer la prise en charge de l'urgence psychiatrique afin de permettre une meilleure alliance thérapeutique dans la poursuite des soins et montrer qu'une pharmacologie efficace peut être une alternative à la contention. Etudier la littérature internationale, sur un sujet de pharmacologie, nécessite rigueur et esprit critique pour la prise en compte de l'influence de l'industrie pharmaceutique dans les résultats et l'orientation des recherches. Nous avons donc, dans la mesure du possible, privilégié les études indépendantes et notifié la présence de financements des laboratoires lorsqu'ils étaient impliqués.

Nous décrivons dans une première partie les trois familles de molécules couramment utilisées dans le traitement de l'agitation: les benzodiazépines, les antipsychotiques de première génération et les antipsychotiques de seconde génération, ces derniers, occupant à l'heure actuelle, une place de plus en plus importante dans les algorithmes décisionnels. Nous développerons dans une deuxième partie les dernières recommandations internationales. Une troisième partie sera consacrée aux situations particulières telles que la prise en charge de l'agitation chez la personne âgée et chez l'adolescent. Enfin, une synthèse que nous espérons la plus didactique possible regroupera les informations nécessaires aux praticiens amenés à prendre en charge certaines situations plus complexes, comme la présence de comorbidités médicales contre-indiquant les traitements recommandés en première intention, ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques possibles pour une même présentation syndromique.

## 2. Matériel et méthode

Pour la réalisation de cette revue de la littérature, une recherche sur les bases de données de Pubmed et Cochrane a été réalisée. Les articles cités ont été publiés sur une période allant de 1973 pour le plus ancien à 2017 pour les plus récents.

Les mots clefs utilisés étaient: "rapid tranquilisation", "agitation", "violent behavior", "antipsychotic", "benzodiazepines", "psychotic patient", "schizophrenia", "mania", "alcohol"

Nous avons privilégié dans la mesure du possible les essais thérapeutiques randomisés pour l'évaluation de l'effet pharmacologique de chaque molécule. Un des critères importants pour la sélection de ces essais était le temps pour la réévaluation du critère de jugement principal (l'état clinique du patient) après administration du traitement qui devait être de l'ordre de l'heure ou de la minute pour être compatible avec la chronologie de l'urgence. La question éthique est un autre point à souligner. En effet, traiter l'agitation revient souvent à traiter des patients non coopérants aux soins ou dont le jugement est altéré du fait de leur trouble. Ainsi, de nombreux auteurs, dans un souci de représentativité, ont fait le choix dans les protocoles d'inclusion de leurs essais thérapeutiques, de ne pas recueillir le consentement éclairé des patients à leur arrivée. Ce consentement était la plupart du temps recueilli a posteriori lorsque c'était possible ou auprès d'un tiers. Ainsi, les données extraites de ces échantillons ont pu être plus proches des situations cliniques rencontrées dans les services d'urgences psychiatriques. Ces protocoles ont été validés par des comités d'éthique.

Nous avons aussi utilisé les revues de la littérature les plus récentes ainsi que quelques études épidémiologiques qui s'intéressaient aux effets indésirables plus rares de certaines molécules. L'implication de l'industrie pharmaceutique dans les articles cités a été notifiée.

## 3. Données de la littérature sur la prise en charge pharmacologique

### 3.1. Benzodiazépines

#### 3.1.1. Caractéristiques pharmacologiques de la molécule

##### 3.1.1.1. Propriétés pharmacodynamiques

Dans la quatrième édition de son livre, en 2015, (Stahl) explique que l'effet anxiolytique des benzodiazépines est dû à leur action agoniste des récepteurs GABA au niveau de l'amygdale et du cortex préfrontal par l'intermédiaire des boucles cortico-striato-thalamo-

corticales. Elles ont aussi des propriétés sédatives, myorelaxantes, anticonvulsivantes et amnésiantes.

### 3.1.1.2. Propriétés pharmacocinétiques

Tableau 1: Propriétés pharmacocinétiques des principales benzodiazépines utilisées dans l'agitation selon le Vidal

	Diazépam	Clonazépam	Clorazépate	Lorazépam	Midazolam	Oxazépam
T1/2	32 à 47 h et 30 à 150h pour le métabolite actif	20 à 60 h	Identique au Diazépam, même métabolite actif : desméthyl diazepam puis oxazépam	10 à 20 h	1 h 30 à 2 h 30	8 h
Tmax (per os)	30 min à 1 h30	1 à 4 h	1 h	30 min à 4 h	Tmax IM: 30min	2 h
Biodisponibilité (per os)	80 à 100%	80%	80%	90%	-	90 à 95%
Biodisponibilité (IM)	Médiocre: partielle ou retardée	93% (Tmax de 3 h)	Valeur non précisée mais obtenue en 30 min à 1h	Identique à la voie per os	Rapide et complète (90%)	-
Liaison aux protéines	95 à 98%	85%	97%	93%		85%
Métabolisation	Foie	Foie principalement	Foie	Foie	Foie et rein	Foie

Liste des abréviations: *T1/2*: demi-vie d'élimination, *Tmax*: temps d'obtention du pic de concentration sanguine. *h*: heure, *min*: minute, *IM*: intramusculaire

Le choix de présenter ces molécules est dicté par l'existence d'une littérature plus récente et d'une meilleure qualité méthodologique. En effet, le Lorazépam étant commercialisé par voie intra musculaire dans plusieurs pays notamment aux Etats Unis, il est un des traitements de première ligne, dans le contexte de l'urgence psychiatrique en association à l'Halopéridol, ou seul lors d'une suspicion d'intoxication aux psychostimulants (Wilson and MacDonald, 2012a). Le Midazolam possède aussi l'AMM dans l'agitation dans plusieurs pays du monde et est un traitement de première intention au Brésil dans ce contexte (TREC Collaborative Group, 2003). Le Clonazépam est considéré en France comme une benzodiazépine anticonvulsivante, (A.N.S.M., 2013), cependant sa bonne biodisponibilité par voie intramusculaire et sa forme galénique en solution buvable, rendent son utilisation

intéressante dans ce contexte. Le Clorazépate et le Diazépam ont l'AMMen France pour le traitement des manifestations anxieuses et sévères ainsi que l'agitation d'origine neuropsychiatrique. Cependant le diazépam a une mauvaise biodisponibilité par voie intramusculaire, et la voie per os en solution buvable doit être privilégiée. Enfin l'Oxazépam est présenté ici car il est le dernier métabolite actif du Clorazépate et du Diazépam. Son utilisation en urgence reste limitée en raison de sa forme galénique uniquement en comprimé. Cependant, il reste le traitement de choix chez l'insuffisant hépatique. Sa demi-vie d'élimination est aussi une des plus courtes.

Une revue de la littérature (Weintraub, 2017) rappelait qu'une des caractéristiques importantes des benzodiazépines est leur lipophilie. Même si le Diazépam a une mauvaise biodisponibilité par voie IM, il est le traitement ayant l'efficacité clinique la plus rapide par voie IV. Ainsi, comme cela sera développé dans la partie correspondante, il est le traitement de choix chez le patient coopérant présentant un syndrome de sevrage. Si le patient est non coopérant, le Midazolam IM doit être utilisé en raison d'une bonne lipophilie au PH sanguin. Le Lorazépam, bien qu'ayant une absorption rapide et complète, a un effet clinique différé par rapport à sa Tmax.

### 3.1.2. Modalités d'utilisation clinique dans l'agitation

#### 3.1.2.1. Indications dans le contexte de l'agitation

##### 3.1.2.1.1. Données issues des revues de la littérature

En 2012, Wilson et al rappelaient que leur indication privilégiée dans l'agitation était l'intoxication aigue par les psychostimulant ainsi que le sevrage en alcool. En revanche en cas d'agitation induite par un trouble psychotique, leur effet est uniquement sédatif, elles ne doivent donc pas être utilisées en première intention. Le risque de dépression respiratoire et d'hypotension est plus important par voie intra musculaire notamment en cas d'association à d'autre dépresseur du système nerveux central.

Une revue Cochrane (Gillies, 2013) concluait que le niveau de preuve de l'efficacité des benzodiazépines en monothérapie pour traiter l'agitation chez des patients souffrant d'un trouble psychotique était faible. Les études comportaient trop peu de participants. Les études étudiant l'association benzodiazépine - antipsychotique de première génération montraient une efficacité supérieure de l'association par rapport à la molécule seule et une moindre incidence d'effets secondaires extrapyramidaux. L'association aux antipsychotiques de seconde génération comme l'Olanzapine peut être source d'effet indésirable (dépression respiratoire, hypotension) ; cette association est contre-indiquée si l'olanzapine est administrée par voie IM.

Une revue de la littérature (Kousgaard, 2017) étudiaient les niveaux de preuve du Midazolam IM et du Lorazepam IM. Ils ont inclus 16 études, soit 575 patients sous monothérapie et 331 patients recevant une association avec un antipsychotique IM de première génération (Halopéridol ou Dropéridol). Le niveau méthodologique des études était hétérogène et l'utilisation non systématique d'outils d'évaluation rendait une méta-analyse impossible. En monothérapie, le Lorazepam a été comparé à un antipsychotique dans 4 études. Deux études montraient une supériorité de l'antipsychotique auquel il était comparé. Deux autres ne montraient pas de différence significative concernant l'efficacité. L'association du Lorazepam à l'antipsychotique était plus efficace que les deux molécules seules dans les deux études. Sur les quatre études comparant le Midazolam à un antipsychotique de première génération, le Midazolam était plus efficace dans 3 études l'absence de différence significative a été retrouvée dans la quatrième étude. L'association Midazolam-Dropéridol était plus efficace que l'association à la Prométhazine. Une seule étude comparait directement le Midazolam et le Lorazepam, aucune différence significative n'a été mise en évidence. Cependant en comparant de manière indirecte les résultats des études où ils sont évalués face au même comparateur, Les auteurs notaient une efficacité supérieure du Midazolam. Les auteurs rappelaient que les caractéristiques pharmacodynamiques des benzodiazépines sont identiques mais que leurs effets diffèrent essentiellement en fonction de leur pharmacocinétique et de la posologie utilisée. Les auteurs notaient que la plupart des études excluaient les patients de plus de 65 ans, il semble donc difficile d'utiliser ces deux molécules chez les patients âgés. En conclusion, les benzodiazépines n'ont pas montré une supériorité face aux antipsychotiques. Cependant elles provoquent une moindre incidence d'effets secondaires. Elles sont recommandées chez les patients agités de moins de 65 ans en association à un antipsychotique de première génération ; cette association permet de prescrire l'antipsychotique à plus faible dose et ainsi potentialiser son efficacité et diminuer l'incidence des effets secondaires. L'association des benzodiazépines aux antipsychotiques de seconde génération est encore trop peu étudiée dans le contexte de l'agitation. Des études ont montré que l'association benzodiazépine et Olanzapine IM était associée à un risque accru de dépression respiratoire.

#### 3.1.2.1.2. Données issues des essais thérapeutiques

Dans un essai thérapeutique multicentrique randomisé en double aveugle réalisé aux États-Unis,(Battaglia, 1997) étudiaient trois bras 1) Lorazepam 2 mg IM, 2) Halopéridol 5 mg IM, 3) l'association des deux molécules. Ont été inclus 98 patients souffrant d'un syndrome psychotique aigu et d'une agitation à leur arrivée. Les patients présentant au moins 2 symptômes psychotiques positifs ou de désorganisation suite à la consommation de

substances étaient inclus. Les patients ayant consommé de l'alcool étaient exclus en raison du risque de dépression respiratoire en cas d'association aux benzodiazépines. Les autres critères d'exclusion décrits sont en lien avec le risque de complications liées aux traitements (confusion, antécédent de syndrome malin des neuroleptiques, femmes enceintes...). L'agitation était définie par un score d'au moins 5 à trois items de la MBPRS (Modified Brief Psychiatric Scale). Le consentement du patient était recherché. Dans les situations où il était impossible, le patient était tout de même inclus car on considérait qu'il nécessitait des soins en urgence et que les traitements proposés dans l'étude étaient des traitements standards et recommandés. Les critères de jugement principaux étaient l'évolution des scores à la MBPRS et la ABS (Agitation Behavior Scale) qui étaient évalués toutes les heures. Les patients non évaluables étaient considérés endormis. L'évolution du score était évaluée en analyse univariée de la covariance (ANCOVA). Concernant le score à l'ABS, ils observaient sa décroissance significative dans les 3 bras mais une supériorité significative de l'association dans la première heure. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients recevant l'Halopéridol et ceux recevant le Lorazépam. Ils observaient une courbe similaire pour le score à la MBPRS, et une supériorité significative de l'association à 2 h et 3 h. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de patients recevant les monothérapies. La proportion de patients endormis à partir de la troisième heure était significativement plus élevée chez les patients recevant l'association (61%) et ceux recevant le Lorazepam seul (65%) versus ceux recevant l'Halopéridol seul (32%). La rémanence de cet effet était plus durable pour l'association : En effet à 6h, 70% des patients recevant l'association étaient endormis versus moins de 60% dans chacun des autres groupes. La proportion d'effets secondaires était plus élevée dans le groupe Halopéridol seul avec notamment 20% de syndrome extrapyramidaux contre 6% dans le groupe de l'association et 2% dans le groupe Lorazépam.

Un essai thérapeutique randomisé multicentrique réalisé au service des urgences de Sao Paulo au Brésil, (TREC Collaborative Group, 2003) comparait le Midazolam IM 15 mg à l'Halopéridol 5 mg IM associé à la Prométhazine 50 mg IM. 301 patients ont été randomisés, le critère d'inclusion était la présence d'une agitation nécessitant un traitement intramusculaire. L'indication était posée par le clinicien. Le seul critère d'exclusion décrit était la décision du médecin de ne pas inclure le patient en raison d'un risque de complications en cas de l'administration du traitement. Le consentement était recueilli chez les proches dans la mesure du possible, cependant les auteurs expliquaient que la plupart des patients étaient amenés par la police et n'étaient pas en mesure de donner leur consentement. Ils étaient donc inclus en raison de deux principes: il n'existait pas d'autre alternative viable à ce moment et les deux traitements proposés pouvaient apporter un bénéfice réel. Ce protocole a été validé par un comité d'éthique. Le critère de jugement principal était la proportion de patients calmes ou

endormis à 20 min. Les auteurs retrouvaient dans leur échantillon 219 patients souffrant de trouble psychotique et 51 patients ayant consommé des substances. Ils observaient une supériorité significative du Midazolam à 20 min avec 89% de patients endormis ou calmes versus 67% dans l'autre groupe. Cet avantage se maintenait à 40 min de manière significative soit 93% patients endormis ou calmes (dont 78% endormis) dans le groupe Midazolam versus 83% dans l'autre groupe (dont 46% endormis). Plus de 90% des patients dans chaque groupe étaient endormis ou calmes à 2 h. Le Midazolam restait significativement supérieur jusqu'à cette évaluation. Il n'y avait pas de différence significative dans la proportion d'injections supplémentaires dans les 2 h (1% dans le groupe Midazolam contre 5% dans l'autre) ni dans la proportion de contentions (12% pour le groupe Midazolam versus 17% dans l'autre). Ils ne détaillaient pas la proportion d'effets secondaires dans chaque groupe. Ils citaient juste la survenue d'une complication dans chaque groupe: une crise convulsive chez une patiente avec des antécédents connus d'épilepsie dans le groupe Halopéridol plus Prométhazine et la survenue d'une dépression respiratoire chez un patient alcoolisé ayant reçu le Midazolam.

Dans un essai thérapeutique randomisé en double aveugle réalisé, aux Etats Unis, (Nobay et al., 2004) ont comparé l'efficacité de 1) L'Halopéridol 5 mg IM, 2) du Midazolam 5 mg IM, 3) Lorazépam 2 mg IM. 111 patients ont été inclus sur une période de 4 ans dans un service recevant annuellement 64000 patients. Le critère d'inclusion était la présence d'une agitation importante entraînant une violence verbale et physique (Violent and Severly Agitated Patient). Les femmes enceintes, les mineurs, et les patients présentant une allergie à un des produits, une hypotension préalable ou un risque de dépression respiratoire étaient exclus. Tous les patients de l'étude étaient contenus au préalable avant de recevoir le traitement. Un consentement écrit était recherché chez le patient ou la famille quand cela était possible. Le refus du patient ne constituait pas un critère d'exclusion, on considérait que le patient avait besoin de soins en urgence et les traitements proposés étaient des traitements de routine ayant fait leurs preuves. Le protocole a été approuvé par un comité d'éthique. Le critère de jugement principal était le temps avant sédation. Si le patient présentait encore une agitation à 20 min nécessitant une administration supplémentaire, la prise en charge était considérée comme un échec et les données n'étaient pas incluses dans l'analyse. Lors de l'analyse intermédiaire le Lorazépam a montré une efficacité moindre avec un temps avant sédation significativement inférieur, il a donc été retiré de la randomisation par la suite. La moyenne de temps avant sédation était de 32,2 min (+/- 20 min) pour le groupe Lorazépam et elle était de 28,3 min (+/- 25 min) pour le groupe Halopéridol. Il n'y avait pas de différence significative entre L'Halopéridol et le Lorazépam. La moyenne de temps avant sédation était significativement moins élevée dans le groupe Midazolam par rapport aux deux autres groupes: 18,3 min (+/- 14 min). Ils ont aussi étudié le temps nécessaire pour que le patient se réveille qui était significativement plus bas pour le Midazolam, suivi de l'Halopéridol pour qui

le temps avant réveil est aussi significativement plus court qu'avec le Lorazépam. Il n'y avait pas de différence significative dans la survenue d'effets secondaires (hypotension, dépression respiratoire) entre les groupes.

Un essai randomisé et pragmatique a été réalisé en Inde dans le cadre du programme TREC-India (Alexander, 2004). Il comparait le Lorazépam 4 mg IM à l'Halopéridol 10 mg IM + Prométhazine 25 à 50 mg. Une population de 200 patients présentant une agitation quelle que soit son étiologie a été incluse. Les seuls critères d'exclusion étaient une contre-indication à l'un des deux traitements et l'absence de représentant légal pour signer le consentement. Les auteurs expliquaient que ces traitements sont couramment utilisés en Inde et le but était de réaliser un essai dans les conditions les plus proches possible de la pratique quotidienne dans les services d'urgence. Le critère de jugement principal était la proportion de patients endormis ou calmes lors des évaluations réalisées à 15, 30, 60, 120 et 240 min. Dès les 15 premières minutes, 89% des patients recevant l'association sont calmes ou apaisés versus 78% dans le bras Lorazépam. Cette proportion restait supérieure ou égale à 95% chez les patients recevant l'association lors des autres temps d'évaluations. De plus dès les 15 premières minutes l'association était significativement plus sédative avec 45% de patients endormis versus 5% dans le bras Lorazépam. Cette proportion de patients endormis restait significativement supérieure chez les patients recevant l'association à tous les temps d'évaluation pour atteindre 69% à 30 min et 76 % à 240 min. Seuls 22% des patients du groupe Lorazépam étaient endormis à 30 min et 45% à 240 min. La proportion de patients contenus était de 11% chez les patients recevant l'association et de 20% dans le groupe Lorazepam. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Les auteurs ne relevaient pas de différence dans la proportion d'effets secondaires, aucun cas de dyskinésie n'était rapporté. Les auteurs concluaient que les deux traitements sont efficaces à 240 min, mais dans le cas où une sédation rapide est nécessaire, l'association doit être privilégiée. Les auteurs ne déclaraient aucun conflit d'intérêts.

### 3.1.2.2. Posologie initiale et voie d'administration

Tableau 2: Posologies et voies d'administrations des benzodiazépines dans le contexte de l'agitation psychiatrique

	Diazépam	Clonazépam	Clorazépate	Lorazépam	Midazolam	Oxazépam
Equivalence	10 mg	0,5 mg	15 mg	1 mg		20 mg
Solution buvable	1 mg = 3 gouttes	1 mg = 10 gouttes	-	-	-	-
Voie IM	10mg	1 mg	20 ou 50 mg	4 mg (ATU)	1 ou 5 mg	-
Voie IV	0,1 à 0,2 mg/kg/ inj			-	Sédation vigile chez l'adulte de plus de 60ans : 2 à 2,5 mg en dose initiale	-

Liste des abréviations: *ATU: autorisation temporaire d'utilisation, IM: intramusculaire, IV: intraveineuse*

### 3.1.2.3. Modalités de titration

#### 3.1.2.3.1. Données issues des lettres à l'éditeur

Une lettre à l'éditeur, (Benazzi, 1994) commentait l'étude de Chouinard et ses collègues réalisée en 1993, qui comparait sur 16 patients présentant une agitation et souffrant de symptômes maniaques et psychotiques, l'Halopéridol 5 mg IM au Clonazépam 1 mg IM. La deuxième administration était faite ensuite à 30 min puis 1h si nécessaire; Seuls 63% des patients recevant le Clonazépam avait une diminution de plus de 50% des symptômes maniaques à 2 h versus 75% dans le groupe Halopéridol. Ils évoquaient ainsi une moindre rapidité d'action du Clonazépam. Les auteurs de cette lettre abordaient ensuite deux études qu'ils ont réalisées sur 28 patients agités souffrant de troubles psychotiques. La première étude consistait en l'administration de Clonazépam 2 à 3 mg IM toutes les 30 min pendant 1 h sur 16 patients. La deuxième suivait le même protocole mais utilisait directement des posologies de Clonazépam 4 à 5 mg IM sur 12 patients. Dans la première étude 44% des patients étaient calmes à 1 h, cette proportion s'élevait à 81% à 2 h. Dans la deuxième étude, 92% étaient calmes à 1 h, cette proportion était de 100% à 2 h. Ils ne rapportaient pas d'effet secondaire dans leurs deux études. Ils expliquaient ainsi qu'une posologie initiale élevée de Clonazépam IM était plus efficace mais ne déclenchait pas plus d'effets secondaires.

Dans le chapitre des antipsychotiques de seconde génération est détaillée l'étude de (Mantovani, 2013), réalisée en 2013 au Brésil. Le but de cette étude était d'évaluer si de faibles posologies sont aussi efficaces que les posologies usuelles.

### 3.1.2.4. Modalités de surveillance

#### 3.1.2.4.1. Effets indésirables et complications

##### 3.1.2.4.1.1. Dépression respiratoire

En 2012, Wilson et al. rappelaient dans une revue de la littérature que le risque de dépression respiratoire et d'hypotension est plus important par voie IM notamment en cas d'association à d'autres dépresseurs du système nerveux central.

Une revue de la littérature (Kousgaard, 2017) rapportait qu'aucune étude ne faisait mention de dépression respiratoire ou de désaturation chez les patients traités par Lorazépam quel que soit sa voie d'administration. La désaturation était par contre plus fréquente chez les patients traités par Midazolam, un cas de détresse respiratoire aigüe aussi été relevé. Ils rappelaient que la fréquence de cet effet indésirable augmentait avec la posologie, et ce risque devait être évalué en fonction du terrain et des autres traitements associés.

## 3.2. Antipsychotiques de première génération

### 3.2.1. Caractéristiques pharmacologiques des molécules

#### 3.2.1.1. Propriétés pharmacodynamiques

Dans la quatrième édition de son livre: Psychopharmacologie Essentielle (Stahl), Stahl décompose les antipsychotiques de première génération en 2 groupes:

L'Halopéridol et Dropéridol appartiennent à la famille des Butyrophénones. Leur affinité importante des récepteurs D2 les rendent efficaces sur les symptômes psychotiques mais sont aussi à l'origine d'effets extrapyramidaux fréquents. Ces molécules possèdent un effet adrénolytique par antagonisme modéré du récepteur alpha 1, responsable d'hypotension orthostatique.

La Chlorpromazine, la Cyamémazine et la Lévomépromazine appartiennent à la famille des Phénothiazines. Leur activité anti-dopaminergique est d'importance moyenne. Les effets extrapyramidaux sont moins fréquents. Ces molécules possèdent également des propriétés antihistaminiques responsables de leur effet sédatif. Elles possèdent de plus des propriétés adrénolytiques et anti cholinergiques marquées pouvant expliquer leurs nombreux effets secondaires.

La Loxapine fait partie de la famille des Dibenzo-oxazépines. Elle est traditionnellement rangée dans la famille des antipsychotiques de première génération, mais un nombre important d'études soulignent son profil pharmacodynamique proche des antipsychotiques de

deuxième génération (De Berardis, 2017). Son efficacité résulterait d'un antagonisme de forte affinité avec les récepteurs D2 de la dopamine et 5-HT<sub>2A</sub> de la sérotonine. La Loxapine aurait une forte affinité sur les récepteurs H<sub>1</sub>, alpha 1 et 2 adrénergique et dans une moindre importance pour le récepteur muscariniques M<sub>1</sub>.

### 3.2.1.2. Propriétés pharmacocinétiques

Tableau 3: Principales propriétés pharmacocinétique des antipsychotiques de première génération selon le Vidal.

	Halopéridol	Dropéridol	Cyamémazine	Lévomépromazine	Chlorpromazine	Loxapine
Biodisponibilité	60 à 70%	75%		50%	10 à 69%	
T 1/2	12h à 38h		10h	variable 15 à 80h	30h	6 à 8h
T max per os	2 à 6h	30 min à 2h		1 à 3h		1h30
Tmax IM	35 min	20 min		15 à 30 min	15 à 30 min	-
Autre voie d'administration	IV	IV	-	-	-	10 mg Inhalée Tmax:2min

Liste des abréviations: *IM: intramusculaire, h:heures, min: minutes, T1/2: demi-vie d'élimination, Tmax: temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale dans le sang, IV: intraveineuse*

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la Loxapine inhalée sont décrites dans une revue de la littérature: (De Berardis, 2017). Son absorption est rapide (Tmax à 2min), sa fixation aux protéines est de 96,6% Sa T1/2 est identique à la forme orale. La molécule est métabolisée par le foie puis éliminée principalement par le rein et dans une plus faible proportion dans les selles.

## 3.2.2. Modalités d'utilisation clinique dans l'agitation

### 3.2.2.1. Indications dans le contexte de l'agitation

#### 3.2.2.1.1. Les Phénothiazines

##### 3.2.2.1.1.1. Données issues des revues de la littérature

Les indications dans le contexte de l'agitation sont hétérogènes au sein des neuroleptiques de première génération. En effet, concernant la famille des Phénothiazines, qui sont dit « low potency » (faible puissance) en raison de leur plus faible affinité sur le récepteur D<sub>2</sub>, (Citrome and Volavka, 1999) rappelaient déjà dans une revue de la littérature qu'elle devrait être évitée en raison du risque plus important d'effets anti cholinergiques, d'hypotension et d'abaissement du seuil épiléptogène. Cette recommandation est reprise par

Wilson, et al. en 2012, ils s'accordent aussi sur le fait que les Phénothiazines ne sont pas à privilégier.

Plus récemment, une revue de la littérature (Garriga, 2016) expliquait que le niveau de preuve pour la voie orale des neuroleptiques de première génération dit "low potency" restait faible en raison de l'absence d'essai thérapeutique randomisé en double aveugle ou dont la méthodologie d'étude évaluant l'efficacité thérapeutique sur une échelle de temps appropriée à l'urgence (minute, heure).

Concernant la voie intramusculaire (IM), la revue de la littérature Cochrane étudiait l'indication de la Chlorpromazine dans le contexte de l'agitation (Ahmed, 2010). Les auteurs ne retenaient que l'étude de Man et ses associés réalisée en 1973 comparant la Chlorpromazine IM à l'Halopéridol IM (qui sera développée dans le sous chapitre suivant). Cette revue Cochrane conclue que la Chlorpromazine a un trop faible niveau de preuve et ces données sont trop anciennes pour que cette molécule soit indiquée en urgence dans l'agitation.

#### 3.2.2.1.1.2. Donnée issues des essais thérapeutique

Dans un essai randomisé en double aveugle, en 1973 Man and Chen étudiaient 30 patients présentant une agitation dans un contexte d'épisode psychotique aiguë ou une exacerbation de leur trouble psychotique chronique. Ils comparent l'administration de Chlorpromazine 50 mg par voie IM à l'Halopéridol 5mg par voie IM. Le nombre d'injections supplémentaires est le critère d'évaluation principal. L'évaluation de la nécessité d'une nouvelle administration s'est faite toutes les 30 min. L'évaluation clinique est basée sur l'échelle de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Les patients du groupe Chlorpromazine ont une décroissance du score de la BPRS de 42,8% contre 45,3% dans l'autre groupe. La moyenne de temps pour la réduction du score est de 148,8 min contre 123,9 min dans le groupe Halopéridol. Il n'y a pas de différence significative dans le nombre d'injections supplémentaires. Cependant le risque relatif d'hypotension grave serait multiplié par 5 avec la Chlorpromazine. Les auteurs concluent donc que l'Halopéridol posséderait donc une meilleure sécurité d'utilisation.

Dans un essai clinique observationnel ouvert, en conditions réelles, réalisé au Japon en 2013, Suzuki et al. comparaient l'efficacité et la sécurité d'utilisation de la Lévomépromazine 25 mg IM à l'Olanzapine 5 à 10 mg IM. La population de l'étude se composait de 52 patients âgés de plus de 60 ans et souffrant d'une schizophrénie, présentant une agitation nécessitant l'administration d'un traitement parentéral en adjonction de leur traitement habituel. Les patients devaient présenter une agitation avec un score supérieur à 14 à l'échelle de la PANSS (dont au moins un item > 4), ils devaient pouvoir signer le consentement ou exprimer leur

accord et enfin devaient avoir déjà été traités pendant au moins 3 mois par un antipsychotique. Les critères d'exclusion concernaient essentiellement la présence de maladies organiques ou des antécédents médicaux mettant en danger la vie du patient en cas d'inclusion dans l'étude. Le critère de jugement principal était l'évolution du score à la PANSS -EC évaluée à 2 h. Cette évaluation ne se faisait pas en aveugle. Les constantes vitales, la glycémie ainsi que la survenue de symptômes extrapyramidaux étaient relevées. Enfin parmi les critères de jugement secondaires figurait l'évolution du score de la PANSS classique. Les auteurs retrouvaient une diminution significative à 2 h du score de la PANSS-EC dans les deux bras sans différence significative entre les deux molécules: -6,4 ( $\pm$  2,1) dans le groupe Olanzapine versus -6,4 ( $\pm$  1,8) dans l'autre groupe. L'impact sur les constantes vitales n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Cependant 24% des patients traités par Lévomépromazine ont présenté une hypotension. Les auteurs ne donnaient pas cette proportion dans le groupe Olanzapine. La survenue d'effets secondaires était évaluée par la DIEPSS (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale) comportant les items suivants : la marche, la bradykinésie, la sialorrhée, la rigidité musculaire, le tremblement, l'akathisie et la dyskinésie. Le score total dans le groupe Olanzapine diminuait de -0.3 ( $\pm$  0.6) mais ne variait pas dans le groupe Lévomépromazine. Ce qui signifiait que l'Olanzapine était mieux tolérée que la Lévomépromazine. La diminution du score de la PANSS était significativement plus importante dans le groupe Olanzapine: -8,5 ( $\pm$  2,9) versus -6,5 ( $\pm$  2,1). Les auteurs expliquaient que l'absence de randomisation et de lecture des résultats en aveugles pouvaient induire des biais. De plus le faible échantillon apportait une faible puissance statistique et pouvait être à l'origine de l'absence de différence significative sur le résultat principal et de la faible différence concernant les effets secondaires. Les auteurs ne rapportaient pas de conflit d'intérêts pour cet article. Le Dr Suzuki déclarait avoir reçu des financements des laboratoires pharmaceutiques Janssen et Ostuka mais pas du laboratoire Lilly.

Un essai thérapeutique utilisant une méthodologie similaire a été réalisé par les mêmes auteurs (Suzuki et Gen, 2014) Il n'y avait pas de randomisation ni d'évaluation en aveugle. Cet essai comparait l'administration intramusculaire d'Olanzapine 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg, d'Halopéridol 2,5 mg ou 5 mg, et de Lévomépromazine 25 mg. Les 122 patients qui ont été inclus souffraient d'une schizophrénie et présentaient une agitation évaluée par un score d'au moins 14 à la PANSS-EC et au moins un item de ce score devait être supérieur ou égal à 4. Les critères d'exclusion concernaient la présence d'une pathologie médicale non psychiatrique non stable, l'existence d'une allergie ou l'administration d'une benzodiazépine ou l'une des trois molécules évaluées dans les 4 h précédant l'inclusion. Un consentement écrit était recueilli chez tous les participants une fois que leur état clinique le permettait. Les critères de jugement principaux évalués à 2 h étaient la diminution des scores des échelles de la PANSS-EC, de l'ACES et de la PANSS. La diminution du score de l'ACES était significativement

supérieure dans le groupe Olanzapine  $-1,3(\pm 0,7)$  et dans le groupe Lévomépromazine  $-1,2(\pm 0,7)$  versus Halopéridol  $-0,6(\pm 0,5)$ . La diminution du score de la PANSS EC était significativement plus importante dans le groupe Olanzapine  $-5,7(\pm 2,4)$  et Lévomépromazine  $-5,1(\pm 2,1)$  par rapport au groupe Halopéridol  $-3,2(\pm 1,5)$ . En revanche la diminution du score de la PANSS était significativement supérieure dans le groupe Olanzapine  $-7,5(\pm 2,8)$  par rapport aux groupes Lévomépromazine  $-5,3(\pm 2,4)$  et Halopéridol  $-6,1(\pm 2,3)$ . La diminution des symptômes positifs évalués par la PANSS était significativement plus importante dans le groupe Olanzapine  $-4(\pm 1,8)$  et Halopéridol  $-3,8(\pm 1,8)$  versus le groupe Lévomépromazine  $-2,7(\pm 1,2)$ . La proportion d'effets indésirables extrapyramidaux était plus élevée dans le groupe Halopéridol 14,6% des patients ont souffert de dyskinésie et 12,2% de tremblement versus 0% dans les deux autres groupes. Seuls 2,3% des patients traités par Olanzapine ont présenté une akathisie versus 8,1% dans le groupe Lévomépromazine et 12,2% dans le groupe Halopéridol. Les hypotensions définies par une tension artérielle systolique inférieure à 100 mmHg étaient plus fréquentes dans le groupe Lévomépromazine: 16,2% versus 7,3% dans le groupe Halopéridol et 0% dans le groupe Olanzapine. Seuls les patients du groupe Lévomépromazine ont souffert de vertige soit 10,8%. Les auteurs ne rapportaient pas de conflit d'intérêts pour cet article. Le Dr Suzuki déclare avoir reçu des financements des laboratoires pharmaceutiques Janssen et Ostuka mais pas du laboratoire Lilly. Pour interpréter ces résultats il semblait important de porter attention aux posologies utilisées. En effet l'Olanzapine et l'Halopéridol étaient à des posologies inférieures à celles utilisées dans la plupart des études, ce qui expliquait en partie une telle efficacité de la Lévomépromazine dans cette étude. De plus le score de PANSS-EC initiale de la population était peu élevé par rapport aux études du programme T.R.E.C. On retrouvait cependant ici une forte proportion de patients traités par Lévomépromazine qui ont expérimenté une modification grave des constantes cardiovasculaires. On peut donc remettre en question l'interprétation des auteurs qui concluaient à une efficacité similaire de la Lévomépromazine et de l'Olanzapine. On s'accorde cependant avec la deuxième partie de la conclusion où les auteurs évoquaient un meilleur profil de tolérance de l'Olanzapine par rapport à la Lévomépromazine.

### 3.2.2.1.2. Les Butyrophénones

#### 3.2.2.1.2.1. Dropéridol

##### 3.2.2.1.2.1.1. Données issues des revues de la littérature

Concernant les neuroleptiques à forte affinité pour le récepteur D2, dit «high potency» (forte puissance), le Dropéridol est intégré à la Black Box en 2007 par la Food Drug Administration (FDA) en raison de son allongement important du QT corrigé (Qtc). Cette décision reste controversée et basée sur des études de cas. Une revue de la littérature sur le

sujet (Jackson et al., 2007). Les auteurs retrouvaient que sur les 65 cas attribuables au Dropéridol, seul 2 seraient survenues avec les posologies recommandées aux Etats Unis (0.625–1.25mg une fois par voie Intraveineuse). L'allongement du Qtc est dose dépendant, ils estiment donc que d'autres études seraient nécessaires pour évaluer la sécurité d'utilisation du Dropéridol en le comparant éventuellement aux antagonistes du récepteur 5HT-3 dits antipsychotiques seconde génération.

Plus tard, une revue de la littérature Cochrane (Khokhar, 2016) a conclu que le Dropéridol reste une option thérapeutique dans le traitement de l'agitation ayant pour origine des symptômes psychotiques. Ils ajoutent concernant les risques cardiaques, l'absence d'un niveau de preuve suffisant justifiant les inquiétudes comparativement aux autres molécules. Le risque respiratoire est enfin bien moindre qu'avec le Midazolam.

### 3.2.2.1.2.1.2. Données issues des essais thérapeutiques

Une revue de la littérature (Garriga, 2016) décrivait cet essai thérapeutique randomisé en double aveugle sur 27 patients souffrant de trouble psychotique non spécifié réalisé en 1984 par Resnick et Burton . Ils comparaient à 30 min la réduction du score à la BPRS après une injection de 5mg d'Halopéridol ou de Dropéridol. La réduction du score est significativement plus importante dans le bras Dropéridol. De plus 81% des patients du groupe Halopéridol nécessitent une 2e injection contre 36% dans l'autre bras.

En 2015, en Australie, un essai contrôlé randomisé a été réalisé sur 228 patients. Calver et al. comparaient l'administration de l'Halopéridol 10mg IM au Dropéridol 10mg IM. Les critères d'inclusion étaient larges: Le patient devait présenter une agitation (quelle que soit son étiologie) nécessitant une administration parentérale en raison de son refus du traitement per os. Les patients qui refusaient de signer le consentement étaient tout de même inclus. Le patient devait avoir plus de 18 ans. Il n'était pas fait état d'une limite d'âge supérieure. Les auteurs retrouvaient que 92% des patients étaient endormis à 120 min. La médiane de temps pour obtenir une sédation était non significative entre les 2 bras (20 min pour le Dropéridol contre 25 min dans l'autre bras). Le nombre d'injections supplémentaires était plus important à 30 min, dans le bras Halopéridol (13%) que dans le bras Dropéridol (5%). Plus d'effets secondaires ont été détectés dans le bras Dropéridol vs. Halopéridol (5% versus 1%) notamment des hypotensions, un cas de désaturation, un cas de syndrome extrapyramidal et un cas de sédation excessive dans le bras Dropéridol. Les patients du bras Halopéridol n'ont présenté que des hypotensions.

Un essai thérapeutique randomisé contrôlé en double aveugle (Taylor, 2017) a comparé 3 bras: 1) Dropéridol 5 mg IV, 2) Olanzapine 5 mg IV et 3) l'association Dropéridol 5

mg IV et Midazolam 5 mg IV sur une population de 349 patients. Le niveau d'agitation n'était pas mesuré par un outil d'évaluation standardisé, et restait à l'appréciation du clinicien. Les critères d'inclusion étaient larges: Le patient devait avoir entre 18 et 65 ans et présenter une agitation (quelle que soit son étiologie) nécessitant une administration parentérale. Les critères d'exclusion concernaient la présence d'antécédents ou la présence d'une pathologie médicale non psychiatrique qui contre indiquerait un des traitements. Le consentement n'était pas recherché chez les patients. Le protocole a été accepté par le comité d'éthique. Le critère de jugement principal était la proportion de patients endormis 10 min après la première administration. Cette proportion était significativement plus élevée pour l'association soit 74,6%, elle s'élève à 49,6% dans le bras Dropéridol seul et à 49,2% dans le bras Olanzapine. L'avantage était déjà en faveur de l'association à 5 min 55,9% des patients étaient endormis dans ce groupe contre 24,3% dans celui du Dropéridol seul et 29,2% dans le bras Olanzapine. Les proportions d'effets secondaires n'étaient pas significativement différentes entre les groupes. Elle s'élevait à 22% dans le bras de l'association et comportait essentiellement la désaturation en oxygène (14%). Elle était de 16% dans le bras Dropéridol seul, se répartissant entre des désaturations, et des hypotensions. Enfin 20% d'effets secondaires ont été relevés dans le groupe Olanzapine, la désaturation en oxygène était le plus fréquent (10,8%).

#### 3.2.2.1.2.2. Halopéridol

##### 3.2.2.1.2.2.1. Données issues des revues de la littérature

Dans une revue de la littérature en 2012 Wilson, et al. rappelaient que l'Halopéridol restait la molécule ayant le meilleur niveau de preuve dans l'agitation due à l'intoxication aigue à l'alcool.

##### 3.2.2.1.2.2.2. Données issues des essais thérapeutiques

L'Halopéridol, est encore le "gold standard" utilisé pour comparer l'efficacité des traitements dans l'indication de la prise en charge de l'agitation. Ces essais thérapeutiques seront développés dans les chapitres correspondant aux molécules étudiées.

#### 3.2.2.1.3. Loxapine

##### 3.2.2.1.3.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature sur la Loxapine inhalée a été réalisée récemment (De Berardis, 2017). L'efficacité de cette molécule a été étudiée pour les patients agités souffrant de schizophrénie dans un essai de phase 2 et dans l'agitation des patients souffrant de schizophrénie et d'un épisode maniaque dans deux essais de phase 3. Il existe aussi deux

études de cas sur l'agitation chez les patients souffrant de trouble de la personnalité borderline mais cette indication nécessite des études ayant un meilleur niveau de preuve. Les contre-indications de cette voie d'administration sont l'absence totale de coopération de la part du patient agité et l'existence d'une pathologie des voies aériennes supérieures, en raison du risque de bronchospasme. En revanche aucun n'impact sur le Qtc n'a été retrouvé dans les deux études sur sujets sains.

#### 3.2.2.1.3.2. Données issues des essais thérapeutiques

Un essai thérapeutique randomisé en double aveugle (Fruensgaard, 1977) comparait l'administration de la Loxapine 50 mg IM à l'Halopéridol 5 mg IM sur une population de 18 patients souffrant de trouble psychotique non spécifié et 12 patients souffrant de schizophrénie répartis en deux groupes homogènes de 15. Tous les patients recevaient aussi du Bipéridène (un correcteur anticholinergique) de manière prophylactique. L'outil d'évaluation utilisé était la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale). Le critère de jugement principal était le nombre de patients endormis à 30 min, 1 h et 2 h. On observait une tendance à la supériorité de la Loxapine à 30 min: 8 patients étaient endormis versus 6 dans le bras Halopéridol. Dans le bras Loxapine à 1 h: 13 patients étaient endormis versus 8 dans le bras Halopéridol. La supériorité de la Loxapine devenait significative à 2 h: 14 patients étaient endormis versus 8 dans le bras Halopéridol. Ils s'intéressaient aussi à l'évolution de certains items spécifiques: "excitation" et "comportement hostile". Ils additionnaient le score des patients dans chaque groupe. Ainsi concernant l'item "excitation" le score initial était de 50 dans chaque groupe. Ce score descendait à 7 en 2 h dans le groupe Loxapine versus à 19 dans le groupe Halopéridol. Pour l'item "comportement hostile" il diminuait en 2 h de 29 à 4 dans le groupe Loxapine et de 28 à 14 dans le groupe Halopéridol. Il y avait plus de symptômes extrapyramidaux dans le groupe Halopéridol: 6 versus 1 dans le groupe Loxapine. Il y avait plus de vertige dans le groupe Loxapine: 6 versus 1 dans le groupe Halopéridol. Le laboratoire pharmaceutique Lederle a apporté sa contribution à l'étude par la mise à disposition des traitements.

### 3.2.2.2. Posologie initiale et voie d'administration

#### 3.2.2.2.1. Données issues des revues de la littérature

Tableau 4: Posologies et formes galéniques disponibles selon le Vidal

	Halopéridol	Dropéridol	Cyamémazine	Lévomépromazine	Chlorpromazine	Loxapine
Solution buvable	10 gouttes=1mg	Non disponible	1 goutte=1 mg	1 goutte=1 mg	1goutte =1 mg	1 goutte= 1 mg
Posologie journalière	1 à 20mg	5 à 10 mg	25 à 300 mg	25 à 300 mg	25 à 300 mg	25 à 300 mg
Posologie injectable	5 mg	5 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
posologie maximale Situations exceptionnelles	40 mg	-	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg

Dans une revue de la littérature faite en 2012 Wilson et al. recommandaient l'utilisation de la voie orale en première intention dans le cas d'une agitation. Ng et Zeller rappelaient en 2010 la balance entre le bénéfice d'une absorption plus rapide et d'une biodisponibilité plus élevée de la voie intramusculaire en relief du risque d'effets secondaires plus importants et de l'impact sur le patient et l'alliance thérapeutique. La voie intraveineuse n'est pas recommandée, elle nécessite une surveillance par scope si elle est utilisée.

Cependant, cette voie intraveineuse est considérée comme supérieure aux autres dans certains pays dont l'Australie (Isbister, 2017). Dans cette revue de la littérature, les auteurs soulignaient que les études étudiant cette voie, évaluaient le temps avant efficacité à partir de l'heure d'administration du traitement. Cependant, la préparation d'un patient non coopérant peut nécessiter du temps voire une contention mécanique. Enfin si cette rapidité d'action peut être un argument lors de l'administration de benzodiazépine, elle l'est moins lorsqu'on la compare à celles des antipsychotiques par voie intra musculaire (Foo et al., 2016).

### 3.2.2.3. Modalités de titration

#### 3.2.2.3.1. Données extraites des référentiels

Le Vidal souligne que la posologie minimale efficace doit être toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

### 3.2.2.3.2. Données extraites des essais thérapeutiques

Dans une étude prospective observationnelle au Brésil, publiée en 2013, Calver et al. étudiaient le rapport bénéfice risque de l'utilisation de fortes posologies dans le contexte de l'urgence. Le critère d'inclusion était la présence d'une agitation nécessitant une administration parentérale et une contention. Il n'évoque aucun critère d'exclusion. Le consentement n'était pas recueilli car les capacités de discernement étaient considérées altérées et le patient nécessitait des soins en urgence. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique. Le protocole d'admission consistait en une contention initiale, le temps de l'administration du traitement parentéral. Les patients étaient ensuite démaintenus mais restaient en chambre d'isolement. Il n'y a pas eu de randomisation, le choix du traitement et sa posologie restaient à l'appréciation du clinicien. Le critère de jugement principal était le temps avant sédation ou avant tranquillisation défini par une diminution de 2 points au score de SAT (Sedation Assesment Tool). Un recueil régulier des constantes et de la survenue d'effets secondaires (hypotension et désaturation) était aussi réalisé. Sur les 171 patients traités seuls 157 ont été sédatisés. La différence entre les médianes de temps avant sédation était non significative (20min soit respectivement 5 à 90min ou 5 à 100min  $p=0,92$ ) entre le groupe dit "dose élevée" (supérieure à 10 mg) et le groupe dit "dose conventionnelle" (inférieure ou égale à 10 mg). La fréquence des effets indésirables étaient par contre de 12% dans le "groupe forte dose" contre 6% dans l'autre. Ils retrouvent donc une proportion plus importante d'effets secondaires lors de l'utilisation de fortes doses sans bénéfice significatif sur l'efficacité clinique ou la rapidité d'action. Parmi les molécules utilisées figuraient notamment deux antipsychotiques de première génération: le Dropéridol ( $n=74$ ) et l'Halopéridol ( $n=3$ ), certains recevaient du Midazolam seul ( $n=19$ ), ou une association du Midazolam et Dropéridol ( $n=61$ ) ou Midazolam + Halopéridol ( $n=12$ ), un patient a reçu du Lorazépam seul, un autre en association au Dropéridol.

Dans le chapitre des antipsychotiques de seconde génération est détaillée l'étude de (Mantovani, 2013), réalisée à Rio de Janeiro dans le cadre du programme TREC. Le but de cette étude était d'évaluer si de faibles posologies sont aussi efficaces que les posologies usuelles. Parmi les molécules comparées à l'Olanzapine, figuraient notamment l'association Halopéridol + Midazolam ainsi que l'association Halopéridol + Prométhazine.

### 3.2.2.4. Modalités de surveillance

#### 3.2.2.4.1. Effets indésirables

Les effets indésirables et les complications des antipsychotiques peuvent être communs aux molécules de première et de seconde génération. Pour éviter des redondances,

les revues traitant de ces deux familles sont donc décrites dans l'une ou l'autre des deux parties.

#### 3.2.2.4.1.1. Effets indésirables cardiovasculaires

##### 3.2.2.4.1.1.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature (Wilson et al., 2012) rapportait que les Butyrophénones comme l'Halopéridol et le Dropéridol ont peu d'effet sur les constantes cardio-vasculaires du fait de leur absence d'effet anti cholinergique. Leur effet indésirable principal reste l'allongement du Qtc, augmentant le risque de torsade de pointe. Selon la Food Drug Administration (Safety Alerts for Human Medical Products 2001) cet allongement serait plus important lors de l'utilisation de forte dose (>10 mg) et par voie parentérale, notamment intraveineuse. Si la voie intra veineuse est utilisée une surveillance ECG est nécessaire et la posologie doit être limitée à 5 à 10 mg /jour.

##### 3.2.2.4.1.1.2. Données issues des études épidémiologiques

Dans une étude de cohorte au Japon les auteurs (Ozeki, 2010) ont recueilli de façon prospective les données issues de quatre hôpitaux. Ils ont ainsi rassemblé les dossiers de 1017 patients souffrant de schizophrénie, le but étant d'évaluer le lien entre allongement du QTc (>460 ms pour les hommes et >470 ms pour les femmes) et la prescription d'antipsychotiques. En analyse de régression logistique, ils retrouvent une relation dose-effet, pour des posologies de 1000 mg/j équivalent Chlorpromazine le risque relatif (RR) est de 1,97 (95% CI, 1,48–2,59,  $p < 0,001$ ) il augmente à 2,76 (95% CI, 1,80–4,18,  $p < 0,001$ ) avec des posologies de 1500 mg/j équivalent chlorpromazine. Les analyses de régression linéaire multivariées évaluant l'effet indépendant de chaque molécule montre que celles augmentant le plus le QTc sont: La Lévomépromazine, la Chlorpromazine et l'Halopéridol quand il est utilisé par voie IV. Par contre l'Olanzapine, la Quétiapine, et la Risperidone ne sont pas associées à une augmentation significative du Qtc.

##### 3.2.2.4.1.1.3. Données issues des essais thérapeutiques

En 2015 Calver et al. ont réalisé une étude prospective observationnelle multicentrique sur 1009 patients présentant une agitation, répartis en 6 services d'urgence. Le critère d'inclusion était la présence d'une agitation côté à 2 ou 3 sur l'échelle de la SAT (Sedation Assessment Tools), 3 étant la présence d'un comportement violent et -3 étant la sédation profonde. Les seuls critères d'exclusion évoqués étaient l'acceptation du traitement oral ou un âge en dessous de 18ans. Le consentement n'était pas recherché car les patients

nécessitaient un traitement immédiat et les troubles rendaient ce consentement impossible. Un comité d'éthique a approuvé ce protocole. Les étiologies de l'agitation étaient majoritairement l'intoxication à l'alcool ou par des psychostimulants, les vellétés auto-agressives et les troubles psychotiques. Ils ont administré par voie intramusculaire ou intraveineuse une dose initiale moyenne de Dropéridol de 10 mg et une dose totale moyenne de 20 mg. Le résultat principal était la proportion de patients ayant un QT au-dessus du seuil défini par la méthode du "nomogramme QT". Les critères secondaires étaient la proportion de patients présentant une torsade de pointe ou tout autre effet secondaire. Seul 13 patients ont présenté un QT anormal (dont 2 avait un QT anormal avant l'administration de Dropéridol, 2 avaient aussi reçu de la Méthadone, 2 de l'Escitalopram, et 1 de l'Amiodarone). Au total, seuls 6 patients avaient une augmentation du QTc imputable au Dropéridol (soit 0,6% CI95% 0,2% à 1,4%). Il n'y a pas eu de cas de torsade de pointe (y compris dans les patients exclus de l'étude)

#### 3.2.2.4.1.2. Effet indésirables neurologiques

##### 3.2.2.4.1.2.1. Données issues des revues de la littérature

Les Butyrophénones provoquent des effets extrapyramidaux plus fréquemment que les Phénothiazines en raison d'une affinité plus importante pour le récepteur D2 de la voie nigro-strié notamment les dyskinésies aiguës. Leur fréquence est plus importante avec des posologies élevées. En 2008 (correll et Kratochvil, 2008) évoquent dans leur revue de la littérature, qu'elles seraient plus fréquentes chez les sujets jeunes (enfants et adolescents) en raison d'une modification de la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.

Une revue de la littérature dans les bases de données Cochrane (Powney et al., 2012) concluait que l'utilisation de l'Halopéridol en monothérapie dans un contexte d'urgence doit être évitée. L'efficacité et le profil de tolérance sont améliorés lorsqu'ils sont associés à la Prométhazine. Pour mémoire la Prométhazine est un antihistaminique qui n'a pas l'autorisation dans le traitement de l'agitation en France. Le niveau de preuve de l'association à une benzodiazépine ne serait pas assez élevé concernant l'efficacité et exposerait à un risque plus important d'effets secondaires.

Plus récemment encore une revue de la littérature (de Almeida, 2017) confirmait la nécessité de ne pas administrer l'Halopéridol seul dans le contexte d'une agitation psychomotrice. Ils privilégiaient l'association à la Prométhazine. Nous verrons dans le prochain sous chapitre les études principales d'où sont tirées ces données.

### 3.2.2.4.1.2.2. Données issues des essais thérapeutiques

Un essai thérapeutique en double aveugle et multicentrique sur 18 mois (Battaglia, 1997) comparait 3 bras: 1) la voie intramusculaire du Lorazépam (2 mg), 2) l'Halopéridol intramusculaire (5 mg) ou 3) l'association des 2 molécules. Les patients devaient présenter une agitation associée à au moins deux symptômes psychotiques. Les patients présentant ces symptômes suite à la consommation d'une substance étaient aussi inclus. Les critères d'exclusion étaient la présence dans les antécédents ou dans l'histoire récente d'une contre-indication à l'une des deux molécules ou la présence d'une pathologie organique mettant en jeu le pronostic vital. Une intoxication aiguë en alcool était un critère d'exclusion en raison du risque de dépression respiratoire en cas d'administration d'une benzodiazépine. Ils retrouvaient une incidence moindre de ces effets extrapyramidaux pour l'association: soit 6% dans le bras Halopéridol + Lorazépam contre 20% dans le bras Halopéridol seul. Cette association avait de plus l'avantage d'avoir une meilleure efficacité dans le contrôle des symptômes de l'agitation mesurée par l'échelle ABS (Agitation Behavior scale) à 1h et l'échelle BPRS modifiée à 2 h et 3 h.

Un essai pragmatique randomisé ouvert se déroulant dans à Rio de Janeiro, et incluant 311 patients a été organisé par Huf et al. en 2007 dans le cadre du programme TREC. Ils comparaient l'association Halopéridol 5 à 10 mg IM + Prométhazine 50 mg IM à l'Halopéridol 5 à 10 mg IM seul. Ils ont inclus tous les patients ayant présenté à leur arrivée aux urgences, une agitation ou un comportement violent quelle que soit son étiologie. Le seul critère d'exclusion évoqué, était la présence d'une contre-indication à l'un des deux traitements. Les auteurs expliquaient que la plupart des patients étaient amenés par la police et leur état clinique ne leur permettait pas de consentir aux soins, mais qu'ils étaient néanmoins inclus. Dans le cas des patients amenés par des proches, un consentement verbal de ces derniers était recueilli. Une information complète était délivrée par la suite au patient, à distance de l'épisode d'agitation. Dans l'analyse de leurs résultats les auteurs retrouvaient un plus grand nombre de patients apaisés ou endormis à 20 min avec l'association (Risque Relatif (RR) 1,3, intervalle de confiance à 95% (IC95%) 1,15 à 1,5). De plus la différence de risque d'effets secondaires graves était 6,5 fois moins importante pour l'association (IC95% -10,6 à -2,2). Nous retrouvons donc là aussi, un bénéfice de l'association sur l'efficacité ainsi que sur la sécurité d'utilisation.

### 3.2.2.4.2. Complications

#### 3.2.2.4.2.1. Risque de décès

Une revue de la littérature plus récente (Solmi, 2017) étudiait l'ensemble des effets indésirables et la sécurité d'utilisation des antipsychotiques de première et seconde génération. Le risque de mortalité toutes causes confondues était plus important avec les antipsychotiques de première génération comparés aux antipsychotiques de seconde génération. Les étiologies les plus fréquentes étaient les pneumonies, les accidents cardiovasculaires, les fractures du col du fémur et les arythmies cardiaques.

#### 3.2.2.4.2.2. Détresse respiratoire

La sécurité d'utilisation de la Loxapine inhalée a été évaluée dans deux essais multicentriques randomisés en double aveugle et contrôlés versus placebo (Gross, 2014). L'un étudiait l'administration de 10 mg de Loxapine inhalée chez 25 patients asthmatiques contre 25 sujets asthmatiques témoins recevant une inhalation de placebo. L'autre essai utilisait la même méthodologie sur 25 patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) comparés à 27 patients témoins souffrants de BPCO. Les patients de ces deux études ne présentaient pas de pathologie psychiatrique. Le critère de jugement principal était la survenue de bronchospasme, par ailleurs des spirométries régulières, les constantes vitales, ainsi que l'état de conscience étaient recueillis. 53,8% des patients asthmatiques recevant la Loxapine ont présenté un bronchospasme contre 11,5% dans le groupe témoin. Cette proportion est de 19,2% dans l'étude sur les patients BPCO recevant la Loxapine contre 11,1% chez les sujets témoins. La proportion de patients nécessitant l'administration de broncho dilateur est de 53,8% chez les sujets asthmatiques recevant la molécule active contre 11,5% chez les sujets témoins. Elle est de 23,1% chez les sujets BPCO recevant la Loxapine contre 14,8% chez les sujets témoins. Aucun effet indésirable grave n'a été relevé. Ces deux études ont été financées par le laboratoire pharmaceutique Alexza.

#### 3.2.2.4.2.3. Crises convulsives

Une revue de la littérature, (Sonnier and Barzman, 2011) cite un article de Hedges et ses associés de 2003, sur les crises convulsives induites par les antipsychotiques. Malgré le peu d'études contrôlées ou méthodologiquement rigoureuses il semble que parmi les antipsychotiques de première génération, le risque de crise convulsive serait plus important avec la Chlorpromazine. L'Halopéridol aurait un risque moindre. Les autres facteurs de risques seraient : une titration rapide des posologies, l'association à un autre traitement abaissant le seuil épiléptogène et bien sûr la présence d'antécédents de crises convulsives chez le patient.

Dans une étude cas témoins réalisée en 2013, Lertxundi et al. utilisaient les bases de données de l'unité de pharmacovigilance du pays basque espagnol. Ils retrouvaient entre 1984 et 2011, 169 crises convulsives avérées sur 3204 effets indésirables déclarés induites par les antipsychotiques de deuxième génération. Parmi eux 94 étaient dus à la Clozapine. Seulement 34 sur 2051 ont été induites par les antipsychotiques de première génération. L'odds ratio est donc évalué à 3,2 (IC95% 2,21-4,63) pour les AP2G par rapport aux AP1G. L'odds ratio diminue à 2,08 (IC95% 1,39-3,12) si on exclue la Clozapine. Parmi les cas traités par antipsychotiques de seconde génération, les auteurs ont additionné les cas imputables à la Clozapine, à l'Olanzapine et à la Quétiapine. Ils ont comparé ce nombre aux cas imputables aux antipsychotiques de première génération et retrouvaient un odds ratio à 4,65 (IC95% 3,19-6,80). Parmi les antipsychotiques de première génération, la chlorpromazine et la Lévomépromazine étaient parmi les plus pourvoyeuses de crises convulsives. Enfin ils citaient les résultats de la pharmacovigilance européenne qui ne retrouvait qu'un odds ratio à 1,33 (CI95% 1,20-1,48) sur la même période d'évaluation.

#### 3.2.2.4.2.4. Syndrome malin des neuroleptiques (SNM)

Dans une étude de cas témoins réalisée en 2003, Viejo et al. comparaient de façon rétrospective les 15 patients ayant présentés un SNM avéré dans un centre psychiatrique sur une période de 10 ans, à 45 témoins. Ils montraient que les patients pris en charge en urgence en psychiatrie seraient des sujets à haut risque de présenter ce syndrome grave. Les facteurs de risque les plus importants en analyse multi variée étaient l'agitation psychomotrice (OR=35,71) l'augmentation rapide des posologies (OR=43,47) et l'utilisation de la voie intramusculaire (OR=35,71).

#### 3.2.2.4.2.5. Accident vasculaire

Une méta-analyse réalisée à Taïwan, (Hsu, 2017) étudiait le risque d'accident vasculaire cérébral induit par les antipsychotiques. Elle rassemblait les données de 10 études observationnelles parmi les 1179 citations disponibles sur la période allant de 1979 à octobre 2016. Toutes les études portaient sur des patients adultes, 8 concernaient une population de patients âgés dont 5 sur des patients ayant le diagnostic de démence. Un risque significatif existait avec les antipsychotiques de première génération (OR=1,49 IC95% 1,24 - 1,77), il était non significatif avec les antipsychotiques de seconde génération (OR=1,31 IC95% 0,74 - 2,30)

Une revue de la littérature (Solmi, 2017) étudiait la survenue d'effets indésirables et la sécurité d'utilisation des antipsychotiques de première et seconde génération. Le risque d'infarctus du myocarde était majoré chez les patients traités par antipsychotique (OR= 1,88 IC95% 1,39-2,54). Les auteurs citaient l'article de Yu et al. datant de 2016. Dans le sous-

groupe des patients souffrant de schizophrénie le risque était encore plus important (OR= 2,48 IC95% 1,66 - 3,69) et notamment dans les 30 premiers jours (OR=2,64 IC95% 1,66 - 6,69).

### 3.3. Antipsychotiques de seconde génération

#### 3.3.1. Caractéristiques pharmacologiques de la molécule

##### 3.3.1.1. Propriétés pharmacodynamiques

Tableau 5: Profil d'affinité des antipsychotiques de deuxième générations (Gareri, 2014)

	D2	5HT2	H1	Cholinergiques muscariniques	Alpha 1 adrénergiques
Amisulpride	+++	-	-	-	-
Aripiprazole	+++	++	++	-	++
Olanzapine	++	+++	+++	++	++
Quetiapine	+	++	+++	-	+++
Norquetiapine				+	
Rispéridone	+++	+++	+++	-	+++

Liste des abréviations: *ki*: constante de dissociation, +++: *ki* < 20, ++:*ki* compris entre 20 et 200, +: *ki* compris entre 200 à 1000, -: *ki* >1000

##### 3.3.1.2. Propriétés pharmacocinétiques

Tableau 6: Caractéristique pharmacocinétiques des différents antipsychotique de seconde génération.

	Amisulpride	Aripiprazole	Olanzapine	Quétiapine	Rispéridone
Biodisponibilité	48% (absolue)	87%	Non déterminé	Non déterminé	94%
T 1/2	12h par voie orale 5h par voie IM	75 à 146h	32 à 51h	7h et 12h pour le métabolite actif	3h et 24h pour le métabolite actif
T max per os	2 pics à 1h et entre 3 et 4h	3 à 5h	5 à 8h	6h	1 à 2h
T max IM	Non précisé	30 min à 3h	15 à 45min*	-	-
Autre voie d'administration	-	-	-	-	-
Absorption modifiée par l'alimentation	Diminuée par les repas riche en glucides	Non	Non	Augmentée par un repas riche en lipides	Non

Fixation aux protéines	16%	99% (albumine)	93% (albumine)	83%	90%
Élimination	Urinaire	fécale	urinaire	urinaire	Urinaire

Liste des abréviations: *h*: heure, *min*: minute, *Tmax*: temps pour obtenir le pic de concentration sanguine maximale, *T1/2* temps demi vie d'élimination

### 3.3.2. Modalités d'utilisation clinique dans l'agitation

### 3.3.3. Indications dans le contexte de l'agitation

#### 3.3.3.1. Amisulpride

##### 3.3.3.1.1. Données issues des revues de la littérature

Il n'existe pas dans la littérature disponible sur les moteurs de recherche conventionnels comme Pubmed ou Cochrane de données pour cette molécule, compatibles avec la chronologie de l'urgence. En effet, comme dans la plupart des articles cités dans cette thèse, le temps entre l'administration du traitement et l'évaluation du critère de jugement est un critère important pour évaluer l'indication d'une molécule dans le contexte de l'urgence. Cette lacune est probablement due soit à l'absence d'efficacité de l'Amisulpride dans le traitement de l'agitation aiguë, en raison de sa faible affinité pour les récepteurs histaminergiques et donc de son faible effet sédatif, soit au fait que cette molécule n'a pas l'AMM dans de nombreux pays, notamment aux USA.

#### 3.3.3.2. Aripiprazole

##### 3.3.3.2.1. Données issues des essais thérapeutiques

En 2006, Andrezina et al. ont réalisé un essai thérapeutique randomisé en double aveugle et multicentrique comparant 3 bras: 1) l'Aripiprazole 9,75 mg IM 2) l'Halopéridol 6,5 mg IM et 3) un placebo IM. Le critère principal d'efficacité était la réduction du score à la PANSS-EC à 2h. 448 patients ont été randomisés, ils souffraient de schizophrénie et avaient un score initial >14 et <32 à la PANSS-EC. Au moins deux des cinq items devaient être coté à 4 ou plus. Le consentement du patient ou du représentant légal était recherché. La réduction du score à 2h de la PANSS-EC était significatif dans les 2 bras Aripiprazole (-7,27) et Halopéridol (-7,75) comparé au placebo (-4,78). L'Aripiprazole était dans cette étude non inférieure à l'Halopéridol à 2 h. En étudiant la décroissance du score à la PANSS-EC sur les 2 premières heures, ils notaient que les patients recevant l'Halopéridol obtiennent dès 45 min une réduction significative du score, alors qu'elle n'est obtenue qu'au bout d'une heure dans le groupe Aripiprazole. De plus à 90 min, la réduction du score de PANSS-EC était significativement plus importante dans le groupe Halopéridol par rapport au groupe

Aripiprazole. La méthodologie de l'étude prévoyait une deuxième injection à 2 h, 182 patients en ont fait l'objet. La diminution du score de PANSS-EC était toujours significative pour les deux bras des molécules actives comparé au placebo, cependant l'écart entre les résultats de chaque molécule tendait à se creuser: La réduction du score à la PANSS-EC dans le bras Aripiprazole était de -3,64 à 1 h et -4,49 à 2 h contre -5,09 à 1 h et -6,48 à 2 h dans le bras Halopéridol. Une partie de cette étude a été financée par le laboratoire pharmaceutique Otsuka.

Un essai thérapeutique randomisé en double aveugle, multicentrique, contrôlé versus placebo comparait 4 bras (Zimbroff et al, 2007). 1) Aripiprazole 9,75 mg IM, 2) Aripiprazole 15 mg IM, 3) Lorazepam 2 mg IM, 4) Placebo IM. Pour obtenir une injection de 15 mg d'Aripiprazole, les soignants préparaient 2 ml d'une solution 7,5mg/ml. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic de trouble bipolaire et présenter un épisode maniaque ou mixte ainsi qu'une agitation évaluée entre 15 et 32 à la PANSS-EC (dont au moins 2 items supérieurs ou égaux à 4). Les patients présentant un premier épisode étaient exclus ainsi que ceux ayant une pathologie médicale mettant en jeu le pronostic vital. Tous les patients devaient signer le consentement éclairé avant l'inclusion dans la procédure. Le critère de jugement principal était l'évolution du score à la PANSS-EC évaluée à 2 h. Ainsi, 301 patients ont été inclus dans l'étude. L'administration des molécules actives a permis à 2 h une diminution significative du score par rapport au placebo. Elle était pour le placebo de -5,8 versus -8,7 dans les deux bras Aripiprazole et -9,6 dans le bras Lorazepam. Ils ne détaillaient pas l'écart de l'intervalle de confiance qui était relativement étroit sur le graphique proposé. Le taux de répondeurs (diminution >40% du score) à 2 h était significativement plus élevé chez les patients traités par les molécules actives. Il était de 37% dans le bras placebo, de 69 % dans le bras Lorazepam et Aripiprazole 9,75 mg, et de 67% dans le bras Aripiprazole 15 mg. Il n'y a pas eu de différence significative dans la modification des constantes vitales, ou dans l'allongement du QTc entre les quatre bras. Une proportion plus importante de nausée (18,7% dont 6,7% de vomissements) a été relevée dans le bras Aripiprazole 15 mg versus 10,7% (dont 4% de vomissements) dans l'autre bras Aripiprazole. Cette proportion était de 5,6% (dont 1,4% de vomissements) dans le bras placebo et 0% dans le bras Lorazepam. La proportion de céphalée était aussi comparable dans les bras Aripiprazole 15 mg (17,3%) et Aripiprazole 9,75 mg (14,7%), elle était à 12,5% dans le bras placebo et à 4,4% dans le bras Lorazepam. Le rapport bénéfice risque était donc meilleur pour une posologie d'Aripiprazole de 9,75 mg versus 15 mg. Les auteurs déclaraient avoir reçu des financements du laboratoire pharmaceutique Otsuka.

Un essai pragmatique randomisé en double aveugle réalisé en Thaïlande, (Kittipeerachon and Chaichan, 2016) comparait l'efficacité et la sécurité d'utilisation de

l'Aripiprazole IM 9,75 mg et l'Olanzapine IM 10 mg sur une population de 80 patients souffrant de schizophrénie et ayant à leur arrivée un score de  $28,61 \pm 3,09$  à la PANSS-EC. L'étude s'est déroulée dans un seul grand hôpital psychiatrique de la région. Les critères d'inclusion étaient larges les patients pouvaient avoir déjà été traités par antipsychotiques per os ou retard. Ils pouvaient présenter des comorbidités médicales non psychiatriques ainsi que des troubles de l'usage des substances. Les seuls critères d'exclusion étaient la présence d'allergies à une des deux molécules, une contre-indication à l'administration intramusculaire ou pour les femmes être en période d'allaitement. Les patients ou leur représentant légal devaient signer l'autorisation d'admission dans l'hôpital. La randomisation était réalisée dans le service des urgences; après un recueil des antécédents et de l'anamnèse, une infirmière piochait dans une boîte opaque le nom de la molécule au quelle le patient était assigné. Le critère de jugement principal est la réduction de ce score mesuré à 2 h et 24 h. Cette réduction est significativement plus importante à 2h dans le groupe Olanzapine ( $-15,35 \pm 4,61$ ) versus le groupe Aripiprazole ( $-12,05 \pm 4,74$ ). Cette supériorité n'est plus significative à 24 h entre l'Olanzapine ( $-16,00 \pm 4,72$ ) et l'Aripiprazole ( $-14,68 \pm 4,25$ ). Une étude en sous-groupe suggère que les patients ayant les scores les plus élevés à leur arrivée, répondent mieux à l'Olanzapine. Concernant la sécurité d'utilisation, la somnolence était 3 fois plus fréquente dans le groupe Olanzapine (30%) que dans le groupe Aripiprazole (7,5%). Cependant aucune sédation excessive n'a été relevée. L'injection d'Aripiprazole IM est plus douloureuse (20%) que celle de l'Olanzapine (7,5%). Les proportions de patients ayant des tremblements ou une rigidité extrapyramidale sont similaires dans les 2 groupes. Aucun patient ne s'est plaint d'akathisie. Dans les 2 groupes les auteurs observent dans une proportion similaire une baisse de la tension artérielle systolique et diastolique ainsi que de la fréquence cardiaque. Cependant aucun patient n'a eu de tension artérielle diastolique inférieure à 50 mmHg. 3 patients dans le groupe Olanzapine et 1 patient dans le groupe Aripiprazole ont eu une tension inférieure à 90 mmHg. Cependant aucun patient n'a rapporté de plainte compatible avec ces modifications des constantes. Les auteurs suggèrent dans la discussion que ces modifications des constantes sont attendues, en raison de leur élévation fréquente lors des états d'agitation.

### 3.3.3.3. Olanzapine

#### 3.3.3.3.1. Données issues des revues de la littérature

L'Olanzapine est une des molécules les plus étudiées (Garriga, 2016). Cependant de nombreux essais étudiant cette molécule dans le contexte de l'agitation psychiatrique, utilisent une méthodologie d'évaluation s'étalant sur plusieurs jours ce qui reste peu compatible pour étudier son efficacité dans la temporalité de l'urgence (heures ou minutes). Nous aborderons dans le sous chapitre suivant les essais l'évaluant dans ce contexte.

Nous pouvons cependant citer l'analyse rétrospective (Battaglia, 2003) étudiant trois essais thérapeutiques randomisés en double aveugle, ayant apporté des preuves de l'efficacité et la tolérance de l'Olanzapine IM dans trois populations différentes: 1) Olanzapine IM 10 mg versus Halopéridol IM 7,5 mg versus placebo chez 311 patients agités souffrant de schizophrénie, 2) Olanzapine IM 10 mg versus Lorazépam IM 2 mg versus placebo chez 211 patients agités souffrant d'un épisode maniaque, 3) Olanzapine IM 2,5 mg versus Lorazépam IM 1 mg versus placebo chez 206 patients agités souffrant de démence. Le but de cette analyse rétrospective était de distinguer l'effet thérapeutique de la molécule sur l'agitation de son effet sédatif non spécifique. Ils ont ainsi re-analysé les scores à la PANSS-EC, à 2 h en excluant tous les patients endormis ayant donc un score entre 7 et 9 à l'ACES (Agitation-Calmness Evaluation Scale). Ils ont ainsi montré que la diminution du score de la PANSS-EC à 2h reste significatif dans toutes les études, malgré l'exclusion des patients ayant pu ressentir l'effet sédatif non spécifique de la molécule, et concluent qu'il persiste un "effet thérapeutique" indépendant. Par son antagonisme important des récepteurs 5HT3 et son antagonisme faible des récepteurs D2, l'Olanzapine pourrait avoir un effet apaisant "spécifique" et être peu pourvoyeuse d'effets extrapyramidaux. Certains auteurs de cet article faisaient partie du laboratoire pharmaceutique Lilly.

#### 3.3.3.3.2. Données issues des essais thérapeutiques.

En 2004, Kinon et al. ont réalisé une étude prospective randomisée en double aveugle et multicentrique comparant les voies orales de l'Halopéridol 10 mg et l'Olanzapine 10 mg sur 100 patients souffrant de schizophrénie et présentant à leur arrivée un score supérieur à 20 à une sous échelle de l'agitation de la PANSS. Un consentement a été recueilli chez tous les patients inclus après la procédure. Le critère de jugement était la réduction à 1 heure du score à la sous échelle de l'agitation de la PANSS (qui elle comporte 10 items). Les deux molécules permettent une réduction significative de ce score (-5,79 +/- 6,30 pour l'Olanzapine) et (-4,89 +/- 6,05 pour l'Halopéridol) sans différence significative entre les deux molécules. Par contre la proportion d'effets secondaires était significativement plus importante dans le groupe Halopéridol: 85,4% contre 67.3% dans le groupe Olanzapine. Cette différence concerne notamment les dyskinésies respectivement (8,3% contre 0%) les hypertonies (8,3% contre 0%) et l'hyper salivation (8,3% contre 0%). Cette étude a été financée par le laboratoire pharmaceutique Lilly.

Un essai thérapeutique randomisé en double aveugle et pragmatique a été réalisé en Inde dans le cadre du TREC-India (Raveendran, 2007). Il comparait l'efficacité de l'Olanzapine 10 mg IM à l'association d'Halopéridol 10 mg IM+ Prométhazine 25 à 50 mg IM. 300 patients présentant une agitation quelle que soit son étiologie ont été inclus. Seuls les patients pour

qui un des traitements présentait un risque étaient exclus. Un consentement écrit était recueilli chez le patient ou chez le représentant légal. Le critère de jugement principal était la proportion de patients calmes ou endormis à 15 min et 240 min. Les auteurs expliquaient avoir choisi ce deuxième temps d'évaluation car dans ce centre 50% des patients arrivant aux urgences sont transférés dans les 4 h. Dans le groupe Olanzapine 87% des patients étaient apaisés à 15 min (dont 43% endormis), versus 91% des patients recevant l'association (dont 57% endormis). Cette proportion à 240 min était de 96% (dont 59% endormis) dans le bras Olanzapine versus 97% (dont 75% endormis) dans le bras de l'association. Dans le groupe Olanzapine, la proportion de patients contenus était de 30% à 15 min et de 16% à 240 min. Dans le bras Halopéridol + Prométhazine cette proportion passait de 29% à 10%. 43% des patients du groupe Olanzapine nécessitaient une seconde injection à 240 min versus 21% des patients recevant l'association. Il n'y a pas eu de dyskinésie dans le groupe Halopéridol + Prométhazine, 2 cas d'akathisie ont été relevés dans le groupe Olanzapine.

L'Olanzapine orodispersible 10 mg a été comparée à la Risperidone orodispersible 3mg dans un essai ouvert pseudo randomisé multicentrique (Kotaro Hatta, 2008). Sur 853 patients 200 avaient un score de PANSS-EC > 15. Parmi ces derniers 87 ont accepté le traitement per os et signé le consentement à l'étude. Ils ont évalué l'efficacité de ces molécules sur 60min, par des mesures répétées de la PANSS-EC à 15 min, 30 min, 45 min et 60 min. Les deux molécules permettent une diminution significative de ce score sans différence significative entre les 2 bras concernant l'efficacité. Si on étudie la survenue d'effets secondaires, ils n'observent qu'une tachycardie significativement plus élevée dans le groupe Risperidone. 3% des patients du groupe Risperidone ont souffert d'effets secondaires extrapyramidaux alors que leur incidence est nulle dans l'autre bras.

En 2010, (Hsu, 2010). ont réalisé un essai randomisé contrôlé comparant 4 bras : 1) Olanzapine IM 10 mg, 2) Olanzapine orodispersible 10 mg, 3) Halopéridol IM 5 mg, et 4) Risperidone orodispersible 3 mg. 42 patients sont inclus, leur état clinique est évalué par la PANSS-EC à 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 105 min, 120 min, 12 h et 24 h. La diminution du score est significativement plus importante pour les 2 bras Olanzapine par rapport à l'Halopéridol dans les 90 premières minutes. La différence entre les bras est non significative après ce point. Il n'existe pas non plus de différence significative entre chacun des bras: Olanzapine et Risperidone, ni entre les 2 bras Olanzapine, ni entre Risperidone et Halopéridol. Les auteurs ne rapportaient pas de conflit d'intérêt

Au Brésil dans un essai thérapeutique (Baldaçara, 2011) 150 patients souffrant d'un trouble bipolaire ou d'une schizophrénie et présentant une agitation évaluée par un score supérieur ou égal à 20 à la OASS (Overt Agitation Severity Scale) et au moins 4 items positifs à la OAS (Overt Aggressive Scale) ont été randomisés en 5 bras 1) Olanzapine 10 mg, 2) Ziprasidone 20 mg, 3) Halopéridol 5 mg, 4) Halopéridol 5 mg + Midazolam 15 mg, 5)

Halopéridol 5 mg + Prométhazine 50 mg. Le consentement était recueilli par le représentant légal à leur arrivée puis par le patient 12 h après lorsque cela était possible. L'état clinique des patients était évalué sur la OASS, la OAS et la RSS (Ramsay sédation scale) à 1 h, 2 h, 4 h, 6 h et 12 h. Ces mesures étaient analysées avec la méthode ANCOVA. Toutes les molécules ont permis un effet apaisant à 1 h cependant seuls les patients du bras Olanzapine et ceux recevant de l'Halopéridol présentaient une réduction de leur agitation à moins de 10 points. Seuls les patients du bras Olanzapine ont montré une diminution de leur agressivité à moins de 4 points à 1 h. Après 12 h seul les patients du groupe Halopéridol + Midazolam présentaient encore un haut niveau d'agitation. Seule l'Olanzapine a permis un contrôle durable à la fois de l'agitation et de l'agressivité pendant les 12 h. Parmi les critères de jugement secondaires les auteurs notaient que 70% des patients du groupe Halopéridol + Midazolam ont nécessité une contention entre 1 et 12 h après l'administration du traitement. Cette proportion tombait à 30% pour le groupe Ziprasidone et à 20% pour le groupe Halopéridol seul, à 17% pour les patients recevant Halopéridol + Prométhazine et seulement à 3% pour le groupe Olanzapine. La moyenne des traitements si besoin administrés à 12 h était significativement plus importante dans les groupes Halopéridol + Midazolam (1,73 ; SD = 0,87), Halopéridol seul (1,53 ; SD = 1,19) et Halopéridol + Prométhazine (1,10; SD = 1,03). Ces moyennes sont respectivement de 0,77 (SD = 0,98) dans le groupe Ziprasidone et 0,37 (SD = 0,77) dans le groupe Olanzapine donc inférieures à 1 ce qui signifie que la majorité de ces patient n'ont pas nécessité de traitement supplémentaire. La sédation excessive était l'effet secondaire le plus fréquent (70%) ; sa fréquence était plus élevée dans le groupe Halopéridol + Midazolam (proche de 50%). Elle n'est pas survenue dans le groupe Olanzapine. Certains auteurs ont reçu des financements des laboratoires pharmaceutiques mais aucun du laboratoire Lilly.

Un essai thérapeutique multicentrique randomisé en double aveugle a été réalisé à Taiwan (Chan, 2014). Ils comparaient l'Olanzapine 10 mg IM à l'Halopéridol 7,5 mg IM. Les critères d'inclusion étaient stricts, les patients devaient avoir le diagnostic de schizophrénie selon le DSM IV, et avoir un score à la PANSS-EC d'au moins 14 avec au moins un item coté à 5 sur 7. Le trouble ne devait pas être induit par une substance. Ainsi 49 patients ont été inclus. Un consentement écrit devait être recueilli chez le patient ou chez le représentant légal. Le critère de jugement était l'évolution du score à la PANSS-EC qui était évalué à 15, 30, 60 et 120 min. Ces mesures ont été analysées en intention de traiter. La réponse au traitement était définie par une diminution du score d'au moins 40%. Les deux molécules permettaient une diminution significative du score à 2 h soit  $-9 (\pm 5,7)$  pour l'Olanzapine versus  $-7,9 (\pm 4)$  pour l'Halopéridol. La différence entre elles n'était pas significative à 2 h. Cette réduction du score était significative dès 15 min. Les auteurs retrouvaient cependant une supériorité significative de l'Olanzapine à 1h ( $-8,5 \pm 5$ ) versus Halopéridol ( $-6,3 \pm 4,3$ ). Cette supériorité tendait déjà à être présente à 15 min sans que la différence soit significative. Il n'y avait pas

de différence significative dans la survenue d'effets secondaires. Les auteurs déclaraient n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Un autre essai thérapeutique randomisé a été réalisé à Taïwan (Huang, 2015). Il comparait l'Olanzapine IM 10 mg à l'Halopéridol 5 mg IM + Lorazépam 2 mg IM sur une population de 67 patients agités souffrant d'une schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif. Cette population est répartie dans 3 services fermés à la suite de leur transfert depuis le service d'urgence. Tous les patients avaient signé un consentement écrit. Les critères d'inclusion étaient assez stricts et excluaient notamment les patients ayant consommé des substances ou ceux ayant reçu un traitement dans les jours qui précèdent. Le critère de jugement principal était l'évolution du score à la PANSS-EC, les résultats étaient analysés en intention de traiter. On observait dans les deux bras une diminution significative du score à 2 h: soit  $-10,2 (\pm 6,5)$  pour l'Olanzapine versus  $-9,9 (\pm 5,6)$  pour l'association. Cependant les auteurs observaient une tendance de l'Olanzapine à avoir une rapidité d'action plus importante. En effet 51% des patients dans le groupe Olanzapine sont apaisés (diminution de plus de 40% du score) à 1 h contre 37% dans l'autre groupe. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant les effets secondaires. Les auteurs concluaient à la non infériorité de l'association par rapport à l'Olanzapine. Cette étude n'a pas bénéficié de financement des laboratoires pharmaceutiques cependant Lilly a fourni l'Olanzapine IM. Seul l'auteur principal déclarait des conflits d'intérêts notamment avec le laboratoire Lilly.

### 3.3.3.4. Quétiapine

#### 3.3.3.4.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature (Zeller and Rhoades, 2010) soulignait les limites de la Quétiapine dans le traitement de l'urgence en raison de la durée de son protocole d'instauration. Dans leur revue de la littérature, (Garriga, 2016) ne retrouvent pas d'essai thérapeutique randomisé sur cette molécule ayant une méthodologie d'évaluation compatible avec la temporalité de l'urgence (heure ou minute).

#### 3.3.3.4.2. Données issues des essais thérapeutiques

Une petite étude ouverte (Currier, 2006) comparait 3 bras: 1) 7 patients recevaient de la Quétiapine 100 mg 2) 6 recevaient de la Quétiapine 150 mg 3) 7 recevaient de la Quétiapine 200 mg. Le critère de jugement était la proportion de patients ayant une réduction de plus de 40% du score de la PANSS-EC à 120 min. Ils retrouvent ainsi que 50% des patients présentaient une diminution de ce score équivalente à ce seuil. Cependant 40 % des patients

présentaient une hypotension orthostatique. Aucune relation dose effet n'a pu être mise en évidence concernant l'efficacité ou la survenue d'effets secondaires. Du fait de ce faible échantillon, et de la forte prévalence des hypotensions cette molécule ne semble pas à privilégier dans le contexte de l'urgence.

Une étude prospective en aveugle (Villari, 2008) avait randomisé 125 patients souffrant d'un trouble psychotique (schizophrénie, trouble bipolaire) et présentant une agitation en 4 bras. 1) Quétiapine orale 300 à 800 mg 2) Halopéridol 5 à 15 mg 3) Risperidone 2 à 6 mg 4) Olanzapine 10 à 20 mg. Le critère de jugement principal n'était évalué qu'à 72 h après la prise du traitement. Les outils d'évaluation utilisés étaient la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) et la MOAS (Modified Overt Rating Scale). Dans les 4 bras les auteurs retrouvent une réduction significative du score, sans différence entre chacune des molécules. On peut cependant noter que cette évaluation est trop tardive pour que ces résultats soutiennent une indication dans le traitement de l'urgence. De plus on peut remarquer la forte amplitude de posologies utilisées pour chaque molécule, elles ne sont pourtant pas détaillées dans l'article.

### 3.3.3.5. Risperidone

#### 3.3.3.5.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature a été réalisée pour évaluer l'indication du Risperdal dans le traitement de l'agitation et de l'agressivité (De Deyn and Buitelaar, 2006). Cette étude reprend tous les essais indexés dans MEDLINE évaluant la prescription de la Risperidone versus placebo, Halopéridol, Clozapine ou thymorégulateur conventionnel chez les patients souffrant de schizophrénie, de trouble bipolaire ainsi que chez les enfants et les patients souffrant de démence. Cette molécule bénéficie d'un bon profil de tolérance et d'une efficacité certaine à long terme. Cependant, ces études n'utilisaient pas une chronologie d'évaluation des critères de jugement compatible avec le contexte de l'urgence: (heure ou minute) La définition de l'agitation était aussi très hétérogène. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour évaluer ce traitement dans le but d'un apaisement rapide. Les études correspondant à ce mode d'évaluation sont développées dans le chapitre suivant.

#### 3.3.3.5.2. Données issues des essais thérapeutiques

Au Japon, un essai thérapeutique randomisé en aveugle (Lim, 2010) comparait la Risperidone orodispersible 2 mg et l'Halopéridol IM 5 mg sur une population de 121 patients agités souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 d'une schizophrénie, ou d'un trouble schizo-affectif et ayant un score à leur admission supérieur ou égal à 14 à la PANSS-EC. Ils évaluent la décroissance du score de la PANSS-EC en l'évaluant à 30 min, 2 h, 6 h et 24 h. Les données

ont été analysées en intention de traiter. Une administration supplémentaire (2 mg de Risperidone orale ou 5 mg d'Halopéridol IM) était possible toutes les 2 h en cas d'agitation persistante (jusqu'à un maximum de 6 mg de Risperidone ou 15 mg d'Halopéridol). Ils retrouvent dans les 2 groupes une décroissance significative du score de la PANSS-EC sur 24 h, sans différence significative entre les 2 groupes. Cette étude a été financée par le laboratoire pharmaceutique Janssen.

Un essai thérapeutique randomisé en ouvert (Fang et al, 2012) comparait l'évolution du score de la PANSS-EC à 2, 4 et 24 h, chez 205 patients agités (PANSS-EC >14) souffrant de schizophrénie après administration de Risperidone 2 à 6 mg en solution buvable en association au Clonazépam 0 à 8 mg ou de l'Halopéridol IM 10 à 20 mg. Ils ne détaillent pas dans leur étude les modalités de choix des posologies. Ils retrouvent une diminution significative du score de la PANSS-EC dans les 2 groupes à 2 h, 4 h et 24 h. La différence de score entre les 2 groupes est non significative à 2 h et 24h. Cependant ils observent une supériorité de l'Halopéridol IM à 4 h (-9,3+/- 8,1) versus (-6,9+/-7,8) pour l'association. Concernant les critères secondaires, ils notent qu'à 2 h, 49% des patients du groupe voie orale et 45,5% du groupe voie IM n'ont pu être évalués car ils étaient endormis. Cette proportion est similaire à 4 h : 32,7% dans le groupe voie orale contre 44,6% dans l'autre. Les effets secondaires sont significativement plus importants dans le groupe Halopéridol: 55,4% de syndrome extrapyramidal contre 25,0% dans l'autre. Il y a aussi 45,5% d'akathisie dans le groupe Halopéridol contre 27,9% dans le groupe Risperidone plus Clonazepam. Cette étude a été financée par le laboratoire pharmaceutique Janssen.

Un essai thérapeutique en condition réelle a été réalisé en Suisse (Walther, 2014). Il comparait trois bras: 1) Risperidone 2 mg per os 2) Olanzapine 15 mg per os et 3) Halopéridol 10 mg per os. Les patients inclus devaient avoir le diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif et présenter une agitation évaluée à 20 ou plus sur l'échelle de la PANSS-PAS (Psychotic Agitation Scale) rassemblant 5 items de la PANSS dont 4 qui sont communs à la PANSS-EC (Hallucinations, excitation, hostilité, impulsivité, manque de coopération). La signature du consentement était faite a posteriori, il a pu être recueilli sur 43 patients parmi les 52 inclus. Le critère de jugement était la diminution du score à la PANSS-PAS évaluée à 2 h. L'étude poursuivait l'évaluation pendant les 5 jours suivants, mais nous nous intéresserons ici uniquement aux données concernant la prise en charge en urgence. Les patients recevant la Risperidone sont passés d'un score initial de 26,4 ( $\pm$  3,9) à 11,6 ( $\pm$  6,9). Les patients recevant l'halopéridol sont passés de 26,2 ( $\pm$  3,5) à 11,2 ( $\pm$  6,1) et ceux recevant l'Olanzapine sont passés de 26,3 ( $\pm$  2,6) à 9,1 ( $\pm$  6,7). La diminution est significative dans les 3 groupes sans différence significative entre eux. La posologie moyenne de Bipériden (un correcteur anticholinergique) sur 5 jours est non significative entre les groupes. Elle est de 4,1 mg ( $\pm$  7,3)

chez les patients traités par Risperidone, de 0,7 mg ( $\pm$  2,6) dans le groupe Olanzapine et de 5,2 mg ( $\pm$ 8,3) dans le groupe Halopéridol. Cette absence de significativité peut être expliquée par la faible puissance de l'étude ou une induction moins fréquente de symptômes extrapyramidaux de la voie per os par rapport à la voie IM. Il y a eu 1 isolement et 3 contentions dans le groupe Olanzapine, 4 contentions dans le groupe Risperidone et 1 isolement et 2 contentions dans le groupe Halopéridol. Certains auteurs déclaraient avoir reçu des financements des laboratoires pharmaceutiques Lilly et Janssen.

### 3.3.3.6. Posologie initiale et voie d'administration

Tableau 7: Posologie et voie d'administration recommandées par le Vidal

	Amisulpride	Aripiprazole	Olanzapine	Quétiapine	Risperidone
Posologie journalière par voie orale	200 à 1200 mg (400mg/prise)	10 à 30 mg	5 à 20 mg	300 à 800 mg (instauration par palier de 300 mg/j)	0,5 à 6 mg
Forme galénique orale disponible	Solution buvable	Solution buvable ODT	ODT	Comprimé uniquement	Solution buvable ODT
Posologie de la voie intra musculaire	400 mg	7.5 mg	10 mg	-	-
Autre voie disponible	-	-	IV	-	-
Précaution particulière selon les populations	Pas d'adaptation des posologies si IH diviser par 2 voir 3 selon degrés d'IR	Pas d'adaptation des posologies si IR Pas de donnée si IH	Débuter par 5mg et titration plus lente si IR et IH	Pas d'adaptation des posologies si IR, "précaution importante" si IH	Diviser les posologies par 2 en cas d'IR et IH
Personnes âgées	Non recommandé, risque d'hypotension importante	Non recommandé, données insuffisantes	2,5 à 5 mg	50 à 150 mg (palier de 50 mg tout les 4 jours)	0,5 en 2 prise à 2 mg

Liste des abréviations: ODT: *oro dispersible*, IV: *intraveineux*, IR: *insuffisance rénale*, IH: *insuffisance hépatique*

Dans une revue de la littérature réalisée en 2017 (Isbister, 2017) ses collaborateurs soulignaient l'absence de preuve d'une supériorité de l'Olanzapine IV par rapport à la voie IM. Cette voie d'administration est par contre associée à un risque majoré de dépression

respiratoire. Les auteurs rappelaient de plus que cette voie est peu adaptée au contexte de l'agitation.

### 3.3.3.7. Modalités de titration

#### 3.3.3.7.1. Données issues des essais thérapeutiques

Concernant l'Olanzapine, un essai thérapeutique contrôlé randomisé comparait deux stratégies de prescription de l'Olanzapine orale sur 5 jours dans le contexte de l'agitation (Baker, 2003). Ils ont inclus 148 patients souffrant de schizophrénie ou d'un trouble bipolaire et ayant au minimum à leur arrivée un score de 20 à la PANSS-EC. Ils sont randomisés en un bras dit « UCP » dit pratique clinique usuelle, soit une posologie de 10mg par jour (plus 2 à 4mg de Lorazépam si nécessaire) et un bras appelé « RIDE » utilisant une escalade rapide des doses initiales soit 20mg et si nécessaire l'ajout de 10mg à 20mg supplémentaires. Le critère de jugement principal était l'évaluation du score de PANSS-EC à 24h. La réduction de ce score est significativement plus importante à 24h dans le groupe « RIDE » 7,01+/- 0,5 contre 5,51+/- dans le groupe « UCP ». Cette différence reste significative pendant les 5 jours d'observation de l'étude. Concernant la sécurité d'utilisation il n'y a pas de différence significative dans la proportion d'effets secondaires entre les 2 groupes. En conclusion si ce critère de jugement principal est évalué à un temps relativement tardif pour le traitement de l'urgence, cette étude apporte des informations sur les modalités de titration possible, si la situation le justifie. Cette étude a été financée par le laboratoire pharmaceutique Lilly.

Un essai randomisé en aveugle a été réalisé à Sao Paolo (Mantovani, 2013). Le but était de comparer plusieurs traitements de routine utilisés ici à de faibles posologies. Ils comparaient quatre bras: 1) Olanzapine 10 mg IM, 2) Halopéridol 2,5 mg IM + Midazolam 7,5 mg IM, 3) Halopéridol 2,5 mg IM + Prométhazine 25 mg IM, 4) Ziprasidone 10 mg IM. Le seul critère d'inclusion était le fait de présenter une agitation, nécessitant un apaisement rapide quelle que soit son étiologie. Les rares critères d'exclusion étaient le diagnostic de confusion ou toutes conditions médicales contre indiquant l'administration d'un des traitements de l'étude. Un consentement écrit était recherché chez le patient ou le représentant légal, puis chez le patient une fois apaisé. Les patients n'ayant pas de représentant n'étaient pas inclus. Ainsi 100 patients ont été inclus. Le critère de jugement principal était l'évolution des scores à la PANSS-EC et à l'ACES mesurée à 30, 60, 90 min. L'administration d'une dose supplémentaire ne se faisait qu'à partir de 60 min. Sur l'échelle de l'ACES on observait un apaisement significatif des patients dans les quatre bras (sans épisodes de sédation excessive: ACES= 8 ou 9) avec une tendance à la supériorité du bras Olanzapine et du bras Halopéridol + Midazolam par rapport aux deux autres bras. Sur l'échelle de la PANSS-EC, ils observaient aussi un apaisement significatif dans les 4 bras avec une tendance à la supériorité

des groupes Olanzapine et Halopéridol + Midazolam. Dans le groupe Olanzapine le score passait de 24,4 (+/- 5,9) à 8 (+/- 3,8) à 1 h. Dans le groupe Halopéridol + Midazolam le score passait de 24,3 (+/-5,6) à 8,8 (+/- 6,1). Dans le groupe Halopéridol + Prométhazine le score passait de 25,7 (+/- 6) à 11,1 (+/- 7,6) et dans le groupe Ziprasidone de 26,4 (+/- 6,4) à 10,5 (+/- 8). La plupart des patients (78%) n'ont reçu qu'une seule injection. La proportion d'injections supplémentaires était de 16% dans le groupe Olanzapine, de 18,5% dans le groupe Halopéridol + Prométhazine, 20% dans le groupe Halopéridol + Midazolam et enfin de 34,8% dans le groupe Ziprasidone. La proportion de patients ayant au moins un symptôme extrapyramidal sur 24 h est de 74% dans le groupe Halopéridol + Prométhazine, de 56% dans le groupe Olanzapine de 52,2% dans le groupe Midazolam et de 44% dans le groupe Halopéridol + Midazolam. Dans la discussion les auteurs écrivaient être surpris d'un taux si élevé de symptômes extrapyramidaux dans le groupe Halopéridol+ Prométhazine. Ils expliquaient cette valeur par une T1/2 de la Prométhazine plus courte que l'Halopéridol, et d'une durée d'évaluation plus restreinte dans les autres études.

### 3.3.3.8. Modalités de surveillance

#### 3.3.3.8.1. Effets indésirables

##### 3.3.3.8.1.1. Hypotension

###### 3.3.3.8.1.1.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature (Gonzalez, 2013) évoquait la survenue fréquente de modification des constantes cardio-vasculaires (hypotension, bradycardie, tachycardie, syncope) chez les patients traités par antipsychotiques IM. Cet effet attribuable aux Tmax plus courtes de la voie parentérale devait être pris en compte chez les patients prédisposés.

Une revue de la littérature plus récente (Solmi, 2017) expliquait que les molécules induisant le plus d'hypotensions notamment orthostatiques, étaient celles ayant la plus grande d'affinité pour le récepteur  $\alpha_1$ . Les antipsychotiques concernés étaient l'Halopéridol, la Rispéridone, la Quétiapine et la Chlorpromazine.

##### 3.3.3.8.1.2. Syndrome extra pyramidal

###### 3.3.3.8.1.2.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature (Solmi, 2017) étudiait la sécurité d'utilisation des antipsychotiques de première et seconde génération. Les auteurs expliquaient que la survenue des symptômes extrapyramidaux était liée au ratio entre l'affinité pour les récepteurs à la dopamine D2 et à la sérotonine 5HT2a. Le risque est très important pour l'Halopéridol, il est moindre pour les antipsychotiques de seconde génération. Le risque d'akathisie existe

chez les patients traités par chacune des deux familles de molécules. Parmi les antipsychotiques de seconde génération l'Aripiprazole était le plus associé à ce risque. La diminution des posologies et l'utilisation des benzodiazépines en association peuvent réduire ce risque d'akathisie

#### 3.3.3.8.1.2.2. Données issues des méta-analyses

Une méta-analyse sur les bases de données MEDLINE et Cochrane évaluait le risque de symptômes extrapyramidaux suite à l'administration d'un antipsychotique par voie IM (Satterthwaite, 2008). Ainsi, 18 études (3425 patients) dont 7 essais thérapeutiques randomisés (2032 patients) ont été analysées. Dans la première analyse les auteurs ont étudié les essais thérapeutiques randomisés comparant les antipsychotiques de seconde génération (Aripiprazole, Olanzapine, Ziprasidone) à l'Halopéridol seul. La prescription des antipsychotiques de seconde génération étaient associée à un moindre risque de dyskinésie (RR 0,19, IC95% 0,10 - 0,39), d'akathisie (RR 0,25, IC95% 0,14 - 0,45) et d'une utilisation d'anticholinergique (RR 0,19, IC95% 0,09-0,43) par rapport à l'Halopéridol seul. Dans la deuxième analyse étudiant l'ensemble des études la proportion de dyskinésie aiguë était de 4,7% avec l'Halopéridol seul et de 0,6% avec les antipsychotiques de seconde génération. La proportion de dyskinésie tombait à 0% lorsque l'Halopéridol était associé à la Prométhazine.

#### 3.3.3.8.1.3. Données issues des études épidémiologiques

Une étude prospective observationnelle en condition réelle dans 12 pays d'Europe étudiait la sécurité d'utilisation des antipsychotiques par voie IM (Perrin, 2012). En se fondant sur les résultats des études précédentes retrouvant 1% de dystonie chez les patients traités par Olanzapine versus 7% chez les patients traités par une autre molécule, et 1 à 4% de syndrome parkinsonien en cas de traitement par Olanzapine versus 7 à 13% chez les patients traités par une autre molécule, les auteurs ont estimé à 1800 le nombre de patients nécessaires pour évaluer l'incidence de ces effets secondaires avec un intervalle de confiance de 95%. Pour être inclus les patients devaient avoir un diagnostic de schizophrénie ou de trouble bipolaire, et présenter à leur arrivée une agitation nécessitant un traitement par voie IM. Le consentement écrit pouvait être recueilli a posteriori. L'objectif principal était d'évaluer la proportion de symptômes extrapyramidaux (SEP) apparaissant dans les 24 h suivant l'administration du traitement. Sur les 1940 patients, 696 soit 35,9% ont reçu de l'Olanzapine IM à 10,2 mg en moyenne en 1er intention et 23% de l'Halopéridol à 6,6 mg en moyenne. Un antipsychotique de seconde génération en monothérapie était la prescription la plus fréquente (52,9%) (Dont 48,4% d'Olanzapine) venait ensuite les antipsychotiques de première génération (36,8%) (440 patients traités par Halopéridol, 173 par Zuclophenthixol, 160 par

Loxapine, 96 par Lévomépromazine) ensuite les benzodiazépines 8,3% (surtout Diazépam et Lorazépam). Durant les 24h 190 patients (10%) ont présenté unSEP: 2,3% de dyskinésie, 4,3% d'akathisie et 6% de syndrome parkinsonien. La proportion deSEP était significativement moins élevée chez les patients traités par Olanzapine (4,9% IC95% 3,4 - 6,8) versus ceux traités par une autre molécule (12,5 % IC95% 10,7 - 14,5). Les correcteurs anticholinergiques ont été prescrits chez 12% des patients traités par Olanzapine versus 31% chez les patients traités par une autre molécule. Il n'y avait pas de différence significative dans la proportion d'SEP entre les patients souffrant de trouble bipolaire ou de schizophrénie. La proportion d'effets secondaires (vertige, somnolence, céphalée) était de 4% chez les patients traités par Olanzapine versus 7,1% chez les autres. Il n'y a eu ni hypotension ni tremblement ni myalgie chez les patients traités par Olanzapine ; ces proportions étaient respectivement de 0,7% et 0,5% et 0,9 % chez les autres. Cette étude a été financée par le laboratoire pharmaceutique Lilly

### 3.3.3.8.2. Complications

#### 3.3.3.8.2.1. Risque de décès

Une revue de la littérature (Solmi, 2017) sur les antipsychotiques expliquait que le risque de mortalité toutes causes confondues était plus important avec les antipsychotiques de première génération comparé au seconde génération. Les étiologies les plus fréquentes étaient la pneumonie, les accidents cardiovasculaires, les fractures du col du fémur et les arythmies cardiaques.

#### 3.3.3.8.2.2. Toxicité hépatique

Une revue de la littérature (Solmi, 2017) abordait les complications pouvant survenir lors de l'introduction d'un antipsychotique. Les auteurs rapportaient que la Chlorpromazine était la molécule la plus pourvoyeuse d'hépatite toxique et d'insuffisance hépatique aigue, cette complication était rare pour les autres antipsychotiques. Une augmentation modérée des enzymes hépatiques a pu être observée dans les 6 premières semaines de traitement, mais restait stable par la suite..

#### 3.3.3.8.2.3. Risque convulsif

##### 3.3.3.8.2.3.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature (Solmi, 2017) citait les données de la World Health Organization qui évoquait un risque convulsif plus élevé chez les patients traités par Clozapine mais aussi chez ceux qui étaient traités par Olanzapine et Quétiapine. Ce risque convulsif était

hétérogène au sein des antipsychotiques de première génération et variait selon la famille de molécules.

### 3.3.3.8.2.3.2. Données issues des études épidémiologiques

Une étude cas-témoin réalisée aux Etats Unis avait pour but d'évaluer le risque épileptogène induit par la prescription des antipsychotiques de première et seconde génération (Centorrino, 2002). Ils ont étudié tous les dossiers de patients ayant réalisé un EEG dans cet hôpital psychiatrique sur 5 ans, puis ont exclu tout ceux ayant une étiologie pouvant altérer le tracé EEG (tumeur cérébrale, etc..). Un total de 293 dossiers de patients ayant reçu un antipsychotique et ayant réalisé un EEG ont été comparés à ceux de 30 témoins n'ayant pas reçu d'antipsychotique. Les données recueillies incluaient l'âge, le sexe, le côté dominant, le diagnostic psychiatrique, la spécialité et les posologies des traitements associés, mais aussi les antécédents médicaux ainsi que les comorbidités notamment les addictions. Chez les patients traités par antipsychotique la proportion d'anomalie EEG était de 19,1% versus 13,3% chez les sujets non traités. Cette proportion variait en fonction de la molécule prescrite ainsi 47,1% des patients traités par Clozapine présentaient ces anomalies (dont 5,9% d'anomalies graves). Cette proportion était de 38,5% chez les patients traités par Olanzapine (dont 7,7% d'anomalies graves), de 28% (dont 4% d'anomalies graves) chez les sujets traités par Risperidone. Aucun patient traité par Quétiapine ne présentait d'anomalie EEG. Il est possible que cette valeur soit due au faible nombre de patients traités par cette molécule (n=5). En effet cette donnée était contradictoire avec l'étude de Lertxundi et al en 2012 (développée dans le chapitre des antipsychotiques de première génération). Cette étude basée sur les données de la pharmacovigilance espagnol classait la Quétiapine parmi les antipsychotiques de seconde génération les plus convulsogènes avec la Clozapine et l'Olanzapine. Enfin 14,3% des patients traités par antipsychotiques de première génération présentaient des anomalies à l'EEG. Cette valeur était à décomposer en fonction de la molécule, en effet seuls 7% des patients patient traités par Halopéridol ont présenté des anomalies à l'EEG et aucune n'était grave. Par contre, plusieurs phénothiazines ont induit des anomalies dont les proportions allaient de 36,4% à 13% selon les molécules. Ainsi les molécules les plus associés à une augmentation significative du risque d'anomalies à l'EEG étaient l'Olanzapine ou la Clozapine (OR=4,97 IC95%, 1,39 - 17,80), versus un risque moindre (OR=1,27 IC95%, 0,42 - 3,83) pour les autres. La prescription d'antipsychotiques de seconde génération était associée à un risque augmenté (OR=2,73, IC95% 1,49 - 5,02) versus une absence d'augmentation de risque (OR= 1) pour les antipsychotiques de première génération. Cette dernière donnée était à analyser en fonction du type de molécule prescrite. Enfin en analyse multivariée les facteurs les plus associés à une augmentation du risque étaient : l'hypertension (OR=3,81 IC95%, 1,05 - 1,80) la

prescription d'antipsychotiques de seconde génération (OR=3,28 IC95%, 1,69 - 6,38) le diagnostic de trouble bipolaire (OR=2,88 IC95%, 1,42 - 4,92) un âge supérieur à 40 ans (OR=2,48 IC95%, 1,25 - 4,92). La prescription de benzodiazépine est un facteur protecteur (OR=0,47 IC95%, 0,24 - 0,90).

#### 3.3.3.8.2.4. Risque thrombo-embolique

##### 3.3.3.8.2.4.1. Données issues des revues de la littérature

Une méta-analyse a été réalisée en Chine pour évaluer le risque thrombo-embolique associé à la prescription des antipsychotiques (Zhang et al, 2011). Ainsi 7 études impliquant 31 095 cas et 143 472 témoins ont été sélectionnées. Les auteurs retrouvaient une augmentation du risque thromboembolique veineux avec un OR= 2,39 (IC95% 1,75 - 3,31). La prescription des antipsychotiques de première génération sédatifs (« low potency ») augmentaient le plus ce risque (OR=2,91 IC95% 1,81 - 4,71), venaient ensuite les antipsychotiques de seconde génération (OR= 2,20 IC95% 1,22 - 3,96). La prescription des antipsychotiques de première génération les plus puissants (« high potency ») était associée au plus faible risque (OR=1,58 IC95% 1,50 - 1,67). Des études étaient donc nécessaires pour évaluer plus en détails ce risque. En effet les auteurs expliquaient ne pas avoir pu conduire des analyses stratifiées en fonction de potentiels facteurs de confusion en raison d'une hétérogénéité des informations entre les études. La première des 3 hypothèses évoquées dans la littérature pour expliquer ce risque accru était une augmentation de l'agrégation plaquettaire chez les patients traités par antipsychotiques. Deuxièmement des études ont mis en évidence une augmentation de certains anticorps notamment les antiphospholipides, à savoir les anticardiolipines et les anticoagulants circulants lupiques. Troisièmement la somnolence induite par les antipsychotiques pourrait être pourvoyeuse d'une stase veineuse. Les auteurs ne déclaraient pas de financement par les laboratoires pharmaceutiques.

Une revue de la littérature réalisée par des auteurs français étudiait les différentes études sur l'association entre les prescriptions d'antipsychotiques et le risque thromboembolique (Tromeur et al, 2012). Elle concluait que la prescription d'un antipsychotique ne nécessitait pas une prévention pharmacologique du risque thromboembolique. Cependant il était important d'y apporter une attention particulière lors d'une accumulation de facteurs de risque, notamment la présence d'antécédents thromboemboliques quelle que soit leur étiologie, de la survenue d'une infection, d'une détresse respiratoire aiguë, ou d'un quelconque état clinique entraînant une immobilisation. Dans ces conditions le choix d'un antipsychotique entraînant une moindre augmentation de ce risque devait être discuté.

Une revue de la littérature plus récente (Solmi, 2017) rapportait que les antipsychotiques de première génération dit "high potency" étaient moins pourvoyeurs d'accident thromboembolique comparés aux antipsychotiques de première génération dit "low potency" et aux antipsychotiques de seconde génération.

#### 3.3.3.8.2.4.2. Allongement du Qt corrigé (QTc)

##### 3.3.3.8.2.4.2.1. Données issues des revues de la littérature

Dans une analyse rétrospective réalisée en 2003, Lindborg et al. ont étudié les données issues de quatre essais thérapeutiques randomisés en double aveugles contrôlés versus placebo IM ou Halopéridol 7,5 mg IM ou Lorazépam 2 mg IM. Elles évaluaient l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'Olanzapine IM à des posologies allant de 2,5 à 10 mg. Une population de 581 patients souffrant de schizophrénie, 201 souffrant de trouble bipolaire et 272 souffrant de démence est ainsi rassemblée. Un ECG 12 dérivations était réalisé avant puis 2 h après la première injection, ainsi qu'à 24 h. Tous les ECG étaient lus et interprétés dans un centre de cardiologie. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative du QTc dans ce large échantillon après administration d'Olanzapine 10 mg IM. Il n'a pas non plus été observé de relation dose effet lors de l'utilisation d'Olanzapine IM à des posologies de 2,5 à 10 mg. Dans la discussion les auteurs rapportent que ces résultats seraient cohérents avec ceux d'études précédentes comme celle de Czekalla et ses collaborateurs, en 2001, qui analysaient 4 études, soit une population de 2700 patients recevant de l'Olanzapine à des posologies comprises entre 10 et 20 mg. Ils citent aussi une étude de 2000 réalisée par Pfizer pharmaceutical qui a été soumise à la FDA. Elle retrouvait que l'Olanzapine serait la molécule ayant le moins d'impact sur le QTc par rapport à l'Halopéridol, la Thioridazine mais aussi la Risperidone, la Quétiapine ou la Ziprasidone. Cette étude a été financée par le laboratoire pharmaceutique Lilly.

Une revue de la littérature plus récente (Solmi, 2017) expliquait que la prescription d'antipsychotiques était associée à un risque majoré de mort subite d'origine cardiaque. Il était plus élevé chez les patients traités par antipsychotiques de première génération (OR=1,66, IC95% 1,43 – 1,91) versus (OR =1,36, IC95% 1,20 – 1,54) pour ceux traités par antipsychotiques de seconde génération. Plusieurs méta-analyses sur les patients souffrant de schizophrénie révélaient que l'Aripiprazole n'était pas associé à un risque de prolongation du QTc. L'Olanzapine et la Quétiapine pouvaient avoir un effet modéré sur le QTc, enfin la Risperidone était l'une des molécules ayant le plus d'impact sur cette prolongation.

### 3.3.3.8.2.5. Syndrome malin des neuroleptiques

#### 3.3.3.8.2.5.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature (Belvederi Murri, 2015) étudiait le risque de syndrome malin des neuroleptiques induit par les antipsychotiques de seconde génération. Les données ont été extraites du moteur de recherche Pubmed, ainsi 6 études primaires et 186 études de cas ont été extraites jusqu'en novembre 2013. L'analyse des études primaires suggérait une moindre incidence de ce syndrome chez les patients traités par antipsychotiques de seconde génération, la sévérité et le nombre de décès étaient moindres. Il était possible cependant que cette diminution du nombre de décès soit aussi due à l'amélioration de la prise en charge de ce syndrome. Après analyse des études de cas, les auteurs montraient que la Clozapine, l'Aripiprazole et l'Amisulpride étaient les molécules les plus représentées chez les patients présentant ce syndrome. Ces données suggéraient donc une meilleure sécurité d'utilisation des antipsychotiques de seconde génération concernant ce syndrome grave, cependant des études plus robustes étaient nécessaires pour étayer ces résultats.

Une revue de la littérature plus récente (Solmi, 2017) suggérait aussi que les antipsychotiques de seconde générations étaient moins pourvoyeurs de syndrome malin des neuroleptiques. Les cas imputables à ces molécules étaient moins graves et le taux de létalité était moindre que ceux induits par les antipsychotiques de première génération. Ils évoquaient de plus d'autres facteurs pouvant favoriser l'apparition de ce syndrome comme: l'utilisation de posologies élevées, l'administration parentérale, l'association de plusieurs molécules, l'utilisation de la contention, la déshydratation du patient. Les patients âgés ainsi que ceux ayant plusieurs comorbidités, un antécédent personnel ou familial de syndrome malin des neuroleptiques ou de catatonie.

### 3.3.3.8.2.6. Dépression respiratoire

#### 3.3.3.8.2.6.1. Données issues des revues de la littérature

Dans une revue de la littérature de 2017, (Isbister, 2017) rappelaient le risque majoré de dépression respiratoire lors de la co administration d'Olanzapine et d'une benzodiazépine. Il serait majoré chez les patients en intoxication aiguë à l'alcool.

Une autre revue de la littérature (Solmi, 2017) soulignaient l'importance d'une surveillance des patients présentant une hypersialorrhée en raison du risque majorée de pneumopathie d'inhalation et de dépression respiratoire. la co administration d'Aripiprazole permettait une diminution de ce symptôme chez les patients souffrant de schizophrénie dans une méta-analyse (Galling et al., 2016)

### 3.3.3.8.2.6.2. Données issues des études épidémiologiques

Une étude rétrospective réalisée en 2012 (Wilson and MacDonald, 2012b) étudiait le risque de complication induit par l'association des benzodiazépines à l'Olanzapine IM. Les auteurs expliquaient qu'ils voulaient documenter le risque de cette association qui avait été évoquée par le laboratoire Lilly. Les dossiers des patients ont été sélectionnés sur la période de janvier 2004 à octobre 2006 dans un service d'urgence. Le critère d'inclusion était la présence d'une administration parentérale d'Halopéridol ou d'Olanzapine quelle que soit l'étiologie de l'agitation. Le dossier devait comporter un recueil des constantes vitales, et la notification de la présence ou de l'absence d'une alcoolémie positive. Ainsi 71 dossiers ont été sélectionnés, 31 patients ont reçu l'association Halopéridol à une benzodiazépine, 32 de l'Halopéridol seul, 10 ont reçu l'association Olanzapine + benzodiazépines et 12 de l'Olanzapine seule. Il n'y avait pas de différence significative dans la proportion de patients ayant une diminution de la saturation en oxygène chez les patients ayant une alcoolémie négative et traités par une des deux associations (< 2%). Il n'y avait pas de différence significative dans la proportion de patients ayant une diminution de la saturation en oxygène chez les patients ayant une alcoolémie positive et traités par Olanzapine seule (<1%) ou Halopéridol seul (<2%). Cette différence de proportion n'était pas non plus significative chez les patients traités par Halopéridol + benzodiazépine qu'ils aient ou non une alcoolémie positive. Par contre 6% des patients traités par Olanzapine + benzodiazépines et ayant une alcoolémie positive ont présenté une dépression respiratoire. Malgré la faible puissance statistique de cette étude ces résultats étaient cohérents avec les précautions d'emploi évoquées par le laboratoire Lilly. Le risque de dépression respiratoire induit par l'association benzodiazépine + Olanzapine IM n'a pu être mis en évidence.

## 3.4. Prise en charge de l'agitation résistante

### 3.4.1. Données issues des études prospectives

Une étude prospective dans deux centres hospitaliers (Isbister et al., 2016) a été réalisée aux États-Unis pour évaluer l'efficacité de la Kétamine IM 4 à 6 mg/kg dans le traitement de l'agitation résistante aux traitements usuels. Ainsi 49 patients ont été inclus, sur deux unités d'urgences soit 11 ayant résisté à 3 injection de Dropéridol 10 mg, 33 ayant résisté à deux injections de Dropéridol 10 mg, 2 ayant reçu Dropéridol plus une benzodiazépine, 1 ayant reçu du Midazolam seul. Le consentement n'était pas recherché car on considérait que les patients nécessitaient des soins en urgence et que leur jugement était altéré. Les patients devaient avoir plus de 16 ans et présenter une agitation persistante évaluée à 2 ou 3 (correspondant à un comportement violent physiquement) sur l'échelle SAT (Sedation

Assessment Tool) après administration du traitement. Le critère de jugement principal était le nombre de patients ne présentant pas de sédation à 120 min ou le nombre de patients nécessitant une administration supplémentaire de Kétamine à 1 h. Les critères de jugement secondaires étaient le temps avant obtention d'une diminution du score de 2 points ou l'obtention d'un score de 0 ou moins. Une surveillance rapprochée des constantes ou de la survenue d'effets secondaires était réalisée. 5 patients soit 10% (IC 95% 4 - 23%) n'étaient pas sédatisés dans les 120 min ou leur état avait nécessité une administration supplémentaire dans l'heure. 4 de ces 5 patients avaient reçu une posologie maximale de 200mg, la dose médiane étant de 300 mg (50 à 500 mg) sur ces 49 patients. 2 patients ont présenté des vomissements et un troisième a souffert d'une désaturation en oxygène < 90% qui a été résolutive sous oxygène. Les auteurs considéraient ces données comme encourageantes, mais l'indication de la Kétamine dans le traitement de l'agitation résistante devait être réévaluée sur des échantillons plus importants.

### 3.5. Prise en charge associée

#### 3.5.1. Traitement substitutif

##### 3.5.1.1. Nicotine

###### 3.5.1.1.1. Données issues des essais thérapeutiques

Un essai thérapeutique contrôlé et randomisé a été réalisé sur une population de patients agités souffrant d'une schizophrénie et d'un trouble de l'usage du tabac, (Allen, 2011). Il comparait l'administration d'un substitut nicotinique à type de patch 21 mg à celle d'un patch placebo. Les patients devaient présenter une agitation initiale supérieure ou égale à 14 à la PANSS-EC, et un score de 6 au moins au test de Fagerström. Les patients souffrant d'un autre trouble de l'usage des substances étaient exclus. Les patients recevaient aussi les soins adaptés à leur trouble psychotique, notamment un traitement par antipsychotique. S'ils étaient en rupture de traitement ils recevaient 5 à 10 mg d'Olanzapine ou 5 mg d'Halopéridol. En effet, ces deux traitements étaient les deux molécules recommandées dans le protocole du service en cas d'agitation. Les patients devaient tous signer un consentement. Le critère de jugement principal était la modification du score de l'ABS (Agitation Behaviour Scale) à 4 h et 24 h. L'évolution de la PANSS-EC était utilisée en critère de jugement secondaire. Dans le bras placebo le score à l'ABS a diminué de 30,5% à 4 h et de 39% à 24 h. Dans le bras substitut nicotinique, le score à l'ABS a diminué de 40,9% à 4 h et de 48,1% à 24 h. La supériorité du substitut nicotinique était significative aux deux temps d'évaluation. Le substitut nicotinique permet une réduction de l'agitation de plus de 33% par rapport au placebo à 4 h. Cette différence est de 23% à 24 h. Des analyses supplémentaires ont été réalisées pour évaluer

l'impact du score de Fagerström sur la taille d'effet de l'intervention. Les patients ayant un score de Fagerström à 7 ou 8 soit une faible dépendance, présentaient une réduction plus importante de leur score d'agitation à 4 h ( $t= 2,74$   $p=0.01$ ) et 24h ( $t=3,08$   $p=0,004$ ). Les patients ayant un score de Fagerström à 9 ou 10 soit une forte dépendance présentaient une moindre réduction de leur score d'agitation à 4 h ( $t=1,39$   $p=0,173$ ) et 24 h ( $t=0,53$   $p=0,596$ ). Selon les auteurs, la posologie de 21 mg était peut être insuffisante pour soulager le craving des patients ayant une dépendance sévère. De plus, bien qu'ils aient choisi d'utiliser les substituts nicotiques sous forme de patch en raison de leur prédictibilité pharmacocinétique ( $T_{max}= 6$  h), ils évoquaient un effet bénéfique des formes orales sur la rapidité d'action. Combiner les deux formes galéniques permettrait un meilleur contrôle de l'agitation.

## 4. Recommandations internationales

### 4.1. Pathologies

#### 4.1.1. Troubles psychiatrique grave: "Severe mental illness"

##### 4.1.1.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature réalisée par un groupe de travail de l'Association Américaine pour la psychiatrie d'urgence, (Wilson et al., 2012) a proposé des recommandations sur la prise en charge pharmacologique de l'agitation d'origine psychiatrique.

En cas de symptômes psychotiques évidents un antipsychotique de seconde génération par voie orale, doit être proposé en première intention. L'Olanzapine 5 à 10 mg est possible toutes les 2 h jusqu'à une posologie maximale de 20 mg/j, de même que la Risperidone 2 mg toutes les 2 h jusqu'à une posologie maximale de 6 mg/j.

L'Halopéridol 2 à 10 mg per os peut être proposé en deuxième intention en association à une benzodiazépine. La deuxième administration d'Halopéridol seul est possible après 15 min si nécessaire jusqu'à une posologie maximale de 20 mg/j. Le Lorazépam doit être donné toutes les 2 h jusqu'à un maximum de 12 mg/j.

Si le manque de coopération du patient rend impossible le traitement par voie orale l'Olanzapine 10 mg IM en monothérapie est le traitement de première intention. Une deuxième administration est possible 20 min après, la posologie maximale par jour étant de 30 mg en 3 injections distinctes.

L'Halopéridol 2 à 10 mg IM en association à une benzodiazépine IM est un traitement de deuxième intention. Une administration d'Halopéridol seul est possible 15 min après si

nécessaire, jusqu'à une posologie maximale de 30 mg/j. Les injections supplémentaires de Lorazepam doivent elle se faire toutes les 2 h jusqu'à un maximum de 12 mg/j.

Cette forme galénique IM du Lorazepam n'existe pas en France. Il serait donc intéressant d'étudier si le Clorazépate dipotassique ou le Clonazépam peuvent remplacer cette molécule dans le cadre de ce protocole. Ces deux traitements possèdent en effet la meilleure biodisponibilité IM parmi les représentants de cette classe.

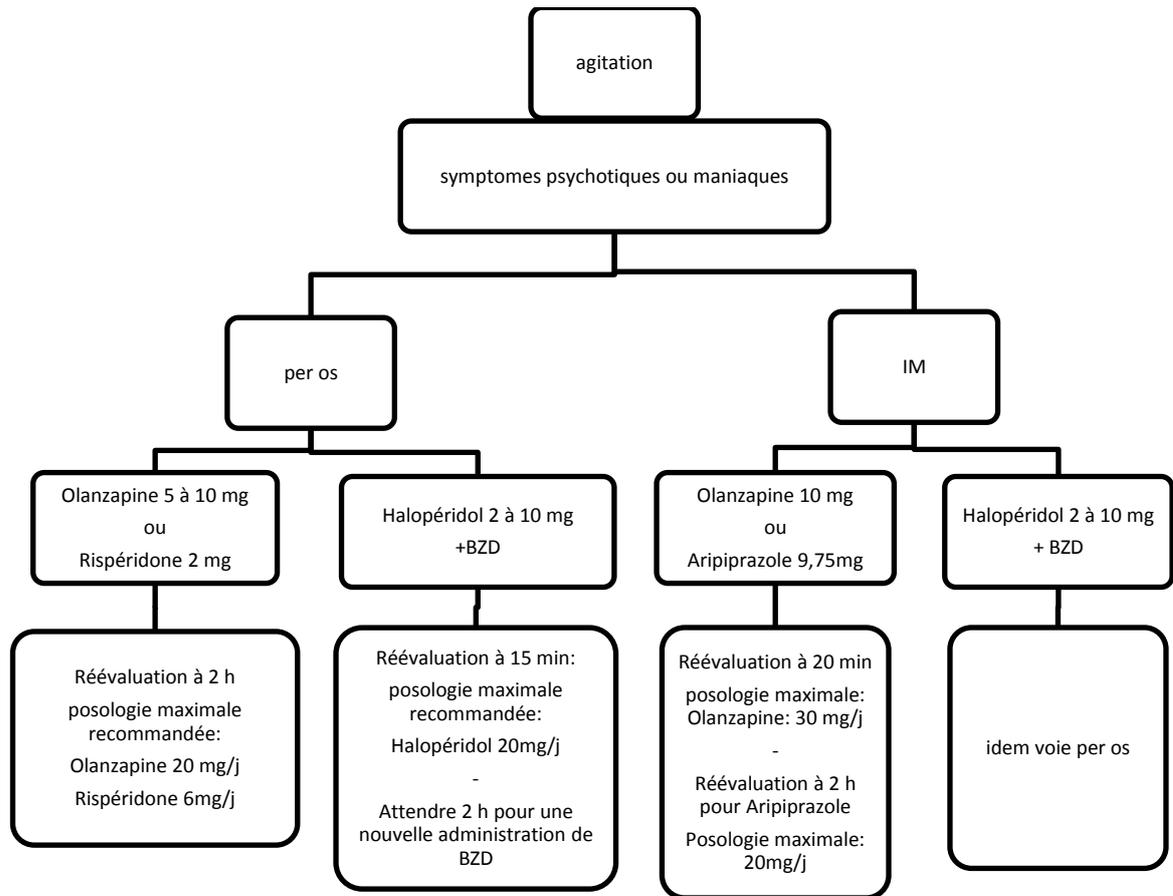
Les auteurs ne recommandent pas l'utilisation des phénothiazines dans le contexte de l'agitation d'origine psychiatrique. Le Dropéridol, malgré les études plus récentes qui ont été rassurantes concernant sa sécurité d'utilisation, est encore inscrit sur la liste de la "Black box" aux Etas Unis.

Les auteurs considèrent que l'état actuel des connaissances ne permet pas de rendre compte de l'efficacité de l'Aripiprazole sur l'agitation psychiatrique sévère. Il peut cependant être utilisé par voie IM à la posologie de 9,75 mg toutes les 2 h jusqu'à une posologie maximale de 30 mg /j. Le rapport bénéfice risque de la Quétiapine est lui défavorable dans le contexte de l'urgence.

Les modalités de prescription de l'Olanzapine ont été étudiées dans un essai thérapeutique financé par le laboratoire Lilly (Baker, 2003). Il comparait le protocole usuel de prescription de l'Olanzapine per os, décrits plus haut à un protocole dit "RIDE" proposant une augmentation des posologies journalières plus rapide. Il est décrit dans le chapitre "modalité de titration".

Une revue de la littérature (Gonzalez et al., 2013) avait pour but d'établir des recommandations au Royaume Uni pour la prise en charge de l'agitation ayant pour étiologie une schizophrénie ou un épisode maniaque. L'entreprise pharmaceutique Bristol-Myers Squibb a aidé au financement de cet article. Les recommandations des auteurs recourent celles de Wilson et al. réalisées en 2012. Ils ont cependant plus développé la place de l'Aripiprazole. Les données de cet article ont contribué au développement des tableaux de la partie "synthèse".

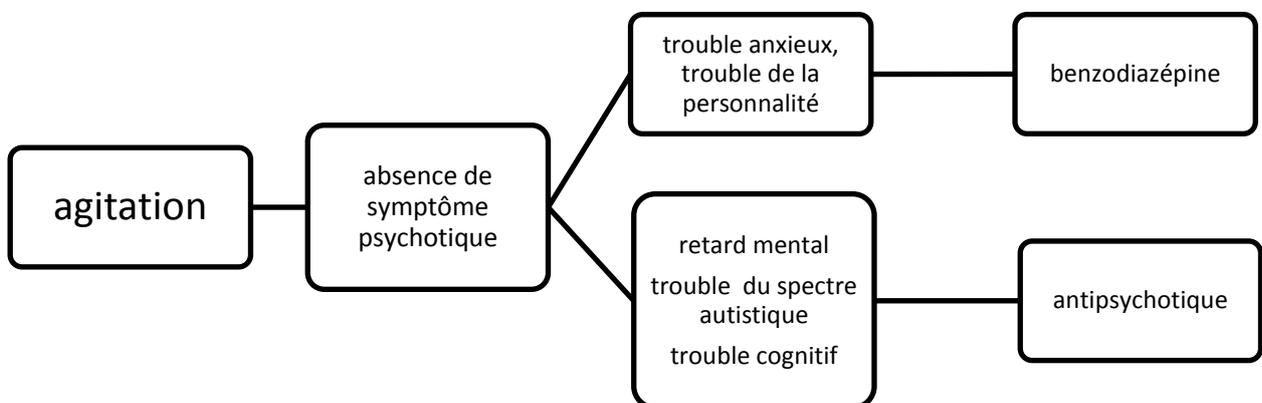
Figure 1: Algorithme décisionnel en cas d'agitation d'origine psychiatrique d'après le groupe de travail de l'association Américaine pour la psychiatrie d'urgence



Liste des abréviations: BZD: benzodiazépines

#### 4.1.2. Absence de symptôme psychiatrique grave

Figure 2: Algorithme décisionnel en cas d'agitation sans symptôme psychotique d'après l'article de (Vieta et al., 2017)



#### 4.1.2.1. Trouble du comportement induit par une lésion cérébrale

##### 4.1.2.1.1. Traumatisme crânien

##### 4.1.2.1.1.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature réalisée en France (Luauté, 2016) a étudié les données portant sur la prise en charge des troubles du comportement chez le patient ayant souffert d'un traumatisme crânien. Les benzodiazépines sont couramment utilisées dans cette population cependant il n'existe pas d'étude évaluant ces molécules dans le cadre d'une agitation. Certaines molécules comme le Chlorazépate Dipotassique ont l'indication dans cette situation. Elles sont d'après les auteurs à privilégier lorsque l'anxiété est le symptôme prédominant pendant une durée courte (opinion d'expert). Le risque de dépression respiratoire et de réaction paradoxale doit être pris en compte (opinion d'expert). L'Hydroxyzine peut être une alternative aux benzodiazépines en cas d'agitation induite par de l'anxiété (opinion d'expert) cependant le risque de confusion et de trouble de la déglutition était important pour cette molécule. De plus les benzodiazépines ont un effet délétère sur la plasticité neuronale, effet pouvant entraver la réhabilitation si leur prescription est reconduite à distance de l'épisode aigu. La Buspirone peut être une bonne alternative (effet sédatif, myorelaxant, et anticonvulsivant) aux benzodiazépines si l'anxiété est le symptôme prédominant. Le niveau de preuve reste cependant faible. Les antipsychotiques ont été étudiés dans 4 études (études de cas et étude ouverte) concernant l'Olanzapine, la Quétiapine et la Clozapine. Ces deux dernières molécules sont cependant peu adaptées à l'urgence et n'existent que par voie orale. La Loxapine a l'AMM en France. Les auteurs ont privilégié l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération pour une durée la plus courte possible après évaluation du rapport bénéfice risque (syndrome malin des neuroleptiques, crise convulsive, confusion, impact cognitif). Les bêta bloquants malgré un mécanisme d'action encore partiellement compris ont été étudiés dans l'agitation et l'agressivité des patients souffrant de traumatisme crânien. Les auteurs ont cité l'étude de Brooke et al. comparant le Propranolol 60 mg/j (jusqu'à 420 mg par palier de 60 mg/j) versus placebo. Les 11 patients recevant la molécule active ont présenté une diminution significative du score de l'agitation à l'OAS au bout de 5 semaines versus les 10 patients du groupe placebo. Le nombre de contention a été significativement moins important. Les limites à l'utilisation de ces molécules a été l'absence d'AMM dans cette indication, leur effet différé et la nécessité d'une surveillance ECG. Les régulateurs de l'humeur anticonvulsivants ont aussi été étudiés. L'Oxcarbamazépine et la Carbamazépine ont montré une supériorité versus placebo. Le Valproate de sodium a aussi été efficace dans une étude de phase 3 au bout de 2 semaines. Ces molécules restent peu adaptées au contexte de l'urgence mais les auteurs ont recommandé leur initiation rapide dans cette population. La

place des benzodiazépines et des antipsychotiques doit se limiter aux situations d'urgences pour une durée la plus courte possible.

Une revue de la littérature réalisée en France (Plantier and Luauté, 2016) a repris les mêmes recommandations. Les auteurs ont précisé que l'Olanzapine était à privilégier en cas d'utilisation d'un antipsychotique de seconde génération en raison de la moindre proportion d'effet extrapyramidaux;

### 4.1.3. Intoxication aigue par une substance et syndrome de sevrage

#### 4.1.3.1. Alcool

##### 4.1.3.1.1. Agitation due à une intoxication aigue

##### 4.1.3.1.1.1. Données issues des revues de la littérature

Dans le cas d'une agitation due à une intoxication aigue à l'alcool, les antipsychotiques de première génération doivent être utilisés en première intention (Wilson and Currier, 2012). l'Halopéridol est le traitement ayant le meilleur niveau de preuve dans cette indication. Les benzodiazépines doivent être évitées en raison du risque de dépression respiratoire.

L'Oanzapine IM n'est pas recommandée en première intention dans ce contexte (Isbister, 2017) surtout si elle est associée à une benzodiazépine ou un autre déprimeur du système nerveux central.

##### 4.1.3.1.2. Agitation due au syndrome de sevrage

Dans une revue de la littérature réalisée en 2017, sur la prise en charge du sevrage, (Weintraub, 2017) expliquait que le choix des molécules est essentiellement basé sur leurs propriétés pharmacocinétiques, notamment la rapidité d'absorption mais surtout la lipophilie qui doit être suffisante pour que la molécule traverse rapidement la barrière hémato encéphalique (BHE). Ainsi lorsque le patient est coopérant pour une installation d'une voie intraveineuse orale, le Diazépam doit être utilisé en première intention quitte à adapter la posologie. Lorsque le patient est agité et non coopérant, il faut pour cette auteur, privilégier dans un premier temps le Midazolam (cette molécule n'a pas l'AMM en France dans cette indication). Cette molécule possède en effet une absorption rapide par voie IM mais aussi une lipophilie suffisante au PH sanguin pour traverser la BHE. Il faut rapidement la substituer par une molécule ayant une T1/2 plus longue lorsque le patient est apaisé. Le Lorazépam, bien qu'ayant une absorption rapide, n'a pas une lipophile suffisante et son action centrale est différée.

## 4.1.3.2. Psychostimulants

### 4.1.3.2.1. Intoxication aigue

#### 4.1.3.2.1.1. Données issues des revues de la littérature

Dans une revue de la littérature réalisée en 2012, (Vilke et al., 2012) conseillaient l'utilisation des benzodiazépines dans le cas d'une agitation induite par une intoxication aux psychostimulants. Cette recommandation est aussi évoquée la même année par (Wilson et al. 2012). Cet auteur rajoutait que chez les consommateurs réguliers de psychostimulants, des symptômes psychotiques pouvaient survenir. Dans ce cas de figure, l'utilisation d'un antipsychotique de première ou seconde génération pouvait être efficace.

Une revue de la littérature plus récente,(Geerts, 2017) concluait que le niveau de preuve des options thérapeutiques est trop limitée pour conclure. Ils citaient l'étude de (Richard et al. 1997) montrant une efficacité supérieure est plus rapide du Dripéridol versus Lorazépam chez les patients présentant une agitation induite par les psychostimulants. Les échantillons des autres études étaient trop faibles pour être représentatifs. Plus d'études sont donc nécessaires sur le sujet.

## 4.2. Cas Particuliers

### 4.2.1. Adolescents

#### 4.2.1.1. Données issues des revues de la littérature

Dans une revue de la littérature réalisée en 2006, De Deyn and Buitelaar soulignaient que la Risperidone, bien que non approuvée aux Etats-Unis chez l'enfant, est utilisée dans plus de 20 pays. La Risperidone était le traitement ayant le meilleur niveau de preuve dans l'agitation et l'agressivité de l'enfant si un traitement par voie orale était possible. Ils privilégiaient la forme en solution buvable. Si une administration IM est nécessaire, L'Olanzapine et la Ziprasidone étaient conseillées. La littérature sur cette population reste cependant insuffisante car la plupart des études n'utilisaient pas une chronologie d'évaluation des critères de jugement compatible avec le contexte de l'urgence: (heure ou minute) La définition de l'agitation était aussi très hétérogène.

Une revue de la littérature (Sonnier et Barzman, 2011) rappelait que le traitement de première intention lors d'une agitation doit être le traitement étiologique. Si le patient est déjà traité il faut privilégier une adaptation de ce traitement, à l'adjonction de traitement de l'urgence. Les benzodiazépines ont un plus faible niveau de preuve que les antipsychotiques. De plus le risque de réaction paradoxale est plus important chez l'enfant notamment dans les étiologies suivantes: troubles envahissants du développement, retard mental, lésion cérébrale,

et dans les troubles des apprentissages. Si une benzodiazépine doit être utilisée le Lorazépam est à privilégier. Concernant les antipsychotiques de première génération les phénothiazines sont à éviter en raison du fort risque d'effets secondaires. Le seul antipsychotique de première génération conseillé par les auteurs était l'Halopéridol 0,01 à 0,03 mg/kg/jour en deuxième intention derrière les antipsychotiques de seconde génération en raison du risque plus important de syndrome extrapyramidal dans cette population. Les antipsychotiques de seconde génération sont déjà utilisés largement dans des pathologies comme le trouble de l'attention avec hyperactivité, les troubles envahissants du développement (TED). Ils doivent donc être privilégiés si le patient est déjà traité par une de ces molécules. La Risperidone est le traitement le plus étudié dans les troubles du comportement auto et hétéro agressif du patient souffrant de TED. Les auteurs citaient une étude où l'Olanzapine montrait chez l'enfant une efficacité similaire à la Ziprasidone (Khan, 2007) . Les posologies recommandées d'Olanzapine étaient 2,5 à 5 mg par voie orale. Par voie IM elles étaient de 5 mg chez l'enfant et de 10 mg chez l'adolescent. Ils ne recommandaient pas l'utilisation de l'Aripiprazole.

## 4.2.2. Personnes Âgées

### 4.2.2.1. Données issues des revues de la littérature

Une revue de la littérature (De Deyn and Buitelaar, 2006) étudiant l'utilisation de la Risperidone chez les patients âgés souffrant de démence conclue que cette molécule bénéficie d'un bon profil de tolérance et d'une efficacité certaine à long terme. Cependant les études n'utilisaient pas une chronologie d'évaluation des critères de jugement compatible avec le contexte de l'urgence (heure ou minute). La définition de l'agitation était aussi très hétérogène. Les auteurs soulignaient l'importance d'un dépistage des patients ayant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire. Plusieurs études ont en effet mis en évidence une augmentation du risque de mortalité par accident vasculaire cérébrale chez les patients souffrant de démence traités par antipsychotiques de première et seconde génération.

Des études supplémentaires étaient donc nécessaires pour évaluer ce traitement dans le but d'un apaisement rapide. Cette molécule restait pour le moment le traitement pharmacologique de première intention dans cette population où le critère de tolérance était primordial. Cette prescription devait toujours être faite en complément de la prise en charge environnementale et des techniques de désescalade verbale.

Une revue de la littérature (Garriga, 2016) cite le dernier consensus d'expert de Alexopoulos et ses collègues réalisé en 2005. Ils expliquent que la Risperidone serait la molécule à utiliser en Première intention (0,5 à 2mg/j) pour l'agitation chez les patients âgés (présentant une démence ou des hallucinations) après avoir éliminé une cause médicale non

psychiatrique et la confusion. La Quétiapine (50 à 150mg/j) et l'Olanzapine (5 à 7,5mg/j) seraient les molécules à utiliser en seconde intention.

Une revue de la littérature (Kousgaard, 2017) rappelait que dans la plupart des études évaluant les benzodiazépines IM (Midazolam et Lorazepam) les patients de plus de 65 ans sont exclus de l'étude. Elles sont donc à éviter dans cette population.

Une revue de la littérature (Solmi, 2017) suggérait que le risque de chutes chez les patients âgés était moins important dans les 24 heures suivant l'administration du traitement, chez les patients traités par antipsychotiques comparés à ceux traités par benzodiazépines. Une attention devait être portée à la fonction rénale en raison de l'élimination de l'Olanzapine, la Rispéridone et la Quétiapine par voie urinaire. L'Aripiprazole ne nécessitait pas d'adaptation de sa posologie en raison de son élimination dans les selles.

## 5. Synthèse

Les tableaux ci-dessous sont une synthèse des données utilisées pour la réalisation de cette thèse. Leurs buts sont de proposer une aide au praticien français, dans le choix de leur stratégie thérapeutique.

Tableau 8: Choix de la molécule per os en fonction de la situation clinique

	Traitements de première intention	Traitements à éviter	Alternatives
Symptômes psychotiques ou maniaques	Olanzapine	phénothiazines	Rispéridone Halopéridol +BZD,
Absence de symptôme psychiatrique grave	BZD Olanzapine		Rispéridone Halopéridol + BZD,
Sevrage en alcool	Diazépam		Autre BZD
Intoxication aiguë en alcool	Halopéridol	Olanzapine et BZD	Faible niveau de preuve des AP2G
Intoxication aux psychostimulants	BZD		antipsychotiques en cas de symptômes psychotiques
Adolescent	Rispéridone	AP1G	Olanzapine: Hors AMM en France
Démence	Rispéridone	BZD et AP1G	Olanzapine, Quétiapine

**Tableau 9: Choix de la molécule IM en fonction de la situation clinique**

	Traitements de première intention	Traitements à éviter	Alternatives
Symptômes psychotiques ou maniaques	Olanzapine	Phénothiazines	Halopéridol + BZD Aripiprazole
Absence de symptôme psychotique ou maniaque	Olanzapine		Halopéridol + BZD, Aripiprazole
Intoxication aiguë à l'alcool	Halopéridol	Olanzapine et BZD	Faible preuve des AP2G
Sevrage en alcool	Clorazébate Clonazéпам (hors AMM)		Diazéпам si utilisation de la voie IV
Intoxication aux psychostimulants	Clorazébate Clonazéпам (hors AMM)		Antipsychotiques si symptômes psychotiques
Adolescent	Situation à discuter	phénothiazines	Olanzapine: hors AMM Aripiprazole si >13ans Clonazéпам (hors AMM) ou Clorazébate
Démence	Olanzapine	BZD et AP1G	

**Liste des abréviations:** BZD: Benzodiazépines, AP1G: antipsychotiques de première génération, AP2G: antipsychotiques de deuxième génération, AMM: autorisation de mise sur le marché.

**Tableau 10: Choix de la molécule en fonction des comorbidités**

	Traitement à privilégier	Traitement à éviter	Commentaire
Insuffisance rénale	Aripiprazole		Une adaptation des doses est conseillée pour les autres AP2G
Risque convulsif	Halopéridol	Phénothiazines Olanzapine	L'Olanzapine est convulsogène
Risque de dépression respiratoire	Halopéridol	Olanzapine IM et benzodiazépines	Eviter l'association de dépresseurs du SNC
QTc allongé	Aripiprazole, Olanzapine, Loxapine	phénothiazines et butyrophénone IM	
Risque de syndrome extrapyramidal	Olanzapine, Aripiprazole	Halopéridol, Loxapine, Rispéridone	L'association aux benzodiazépines diminue ce risque
Hypotension, maladie cardio-vasculaire non stabilisée.	Aripiprazole, Olanzapine	AP1G et Quétiapine	Eviter les associations, et les traitements IM

**Liste des abréviations:** AP1G: antipsychotique de première génération, AP2G: antipsychotique de deuxième génération. SNC: système nerveux central

## 6. Conclusion

La prise en charge pharmacologique de l'agitation psychiatrique reste un sujet complexe nécessitant des connaissances approfondies en pharmacologie. Les algorithmes décisionnels ont évolué avec le développement des recherches sur les nouvelles molécules comme les antipsychotiques de seconde génération. Ces stratégies thérapeutiques sont aussi influencées par la disponibilité de ces molécules dans le pays développant un programme de recherche sur le sujet. Nous pouvons citer l'exemple du Lorazépam IM absent en France, ou le coût trop élevé de certains antipsychotiques de seconde génération dans les pays en voie de développement. Le poids de l'industrie pharmaceutique influe aussi fortement, par le budget qu'elle représente, l'orientation des recherches actuelles. Ainsi des molécules comme l'Amisulpride très utilisé à Bordeaux et ayant des propriétés pharmacodynamiques intéressantes, reste un abonné absent dans les recommandations internationales.

La place des benzodiazépines recule, elles ne sont plus recommandées en monothérapie dans l'agitation induite par un trouble psychiatrique grave. Elles ne doivent être utilisées qu'en association à un antipsychotique de première génération dans cette indication. Elles restent le traitement de première intention dans la prise en charge du sevrage en alcool.

Les antipsychotiques de première génération sont, eux aussi, progressivement supplantés par les antipsychotiques de seconde génération. Les phénothiazines ne sont plus recommandées et seul l'Halopéridol reste indiqué en première intention dans le traitement de l'agitation induite par une intoxication à l'alcool et le traitement de deuxième intention, en association à une benzodiazépine, dans la prise en charge en urgence, d'un trouble psychiatrique grave.

Enfin, les antipsychotiques de seconde génération avec l'Olanzapine comme tête de file deviennent les traitements de première intention dans de nombreuses indications en monothérapie.

Une poursuite des recherches, indépendantes de l'industrie pharmaceutique, reste donc indispensable, afin de proposer aux praticiens les recommandations les plus objectives que possible. En effet, une amélioration de la prise en charge pharmacologique de l'agitation psychiatrique pourrait permettre une réduction du nombre de contention et une amélioration de l'alliance thérapeutique. Elle pourrait aussi contribuer à améliorer l'image de la psychiatrie moderne et donc permettre un meilleur accès aux soins pour les patients qui en ont besoin.

## 7. Bibliographie

Ahmed. 2010. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev*.

Alexander J. 2004. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. *Br J Psychiatry* 185:63.

Allen. 2011. Effect of Nicotine Replacement Therapy on Agitation in Smokers With Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 168:395–399.

Almeida CG de. 2017. Rapid Tranquilization for Psychiatric Patients with Psychomotor Agitation: What is Known About it? *Psychiatr Q* 1–11.

Andrezina R. 2006. Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 188:281–292.

A.N.SM. 2013. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France.

Baker. 2003. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 23(4):342–348.

Baldaçara L. 2011. Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Rev Bras Psiquiatr* 33:30–39.

Battaglia J. 1997. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 15:335–340.

Battaglia J. 2003. Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *Am J Emerg Med* 21:192–198.

Belvederi Murri M. 2015. Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs RD* 15:45–62.

Benazzi. 1994. rapid tranquilization with intra muscular clonazepam.

Calver L. 2013. A prospective study of high dose sedation for rapid tranquilisation of acute behavioural disturbance in an acute mental health unit. *BMC Psychiatry* 13:225–225.

Calver L. 2015a. Droperidol or haloperidol for sedation of aggressive behaviour in acute mental health: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 206:223.

Calver L. 2015b. The Safety and Effectiveness of Droperidol for Sedation of Acute Behavioral Disturbance in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 66:230–238.e1.

Centorrino F. 2002. EEG Abnormalities During Treatment With Typical and Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry* 159:109–115.

Chan. 2014. A Double-Blind, Randomized Comparison Study of Efficacy and Safety of Intramuscular Olanzapine and Intramuscular Haloperidol in Patients With Schizophrenia and Acute Agitated Behavior. *J Clin Psychopharmacol* 34:p355-358.

Citrome L, Volavka J. 1999. violent patients in emergency setting. *Psychiatr Clin North Am* 22:789–801.

Collège national des universitaires de psychiatrie. 2016. Référentiel de Psychiatrie et Addictologie. Psychiatrie de L'adulte. Psychiatrie de L'enfant et de L'adolescent. Addictologie. Deuxième Édition.

correll, Kratochvil CJ. 2008. Antipsychotic Use in Children and Adolescents: Minimizing Adverse Effects to Maximize Outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:9–20.

Currier. 2006. A pilot, open-label safety study of quetiapine for treatment of moderate psychotic agitation in the emergency setting. 12:223–228.

De Berardis D. 2017. The Role of Inhaled Loxapine in the Treatment of Acute Agitation in Patients with Psychiatric Disorders: A Clinical Review. *Int J Mol Sci* 18:349.

De Deyn PP, Buitelaar J. 2006. Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 21:21–28.

Fang et al. 2012. Comparison of risperidone oral solution and intramuscular haloperidol with the latter shifting to oral therapy for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 27:107–113.

F.D.A. 2001.

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm173778.htm>. Accessed March 11, 2017.

Foo L-K, Duffull SB, Calver L, Schneider J, Isbister GK. 2016. Population pharmacokinetics of intramuscular droperidol in acutely agitated patients. *Br J Clin Pharmacol* 82:1550–1556.

Fruensgaard K. 1977. Loxapine versus haloperidol parenterally in acute psychosis with agitation. *Acta Psychiatr Scand* 56:256–264.

Gareri P. 2014. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging* 9:1363–1373.

Garriga M. 2016. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *World J Biol Psychiatry* 17:86–128.

Geerts. 2017. Rapid tranquillisation for agitated patients with psychostimulant intoxication. 59:360–365.

Gillies D. 2013. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev*.

Gonzalez. 2013. Consensus statement on the use of intramuscular aripiprazole for the rapid control of agitation in bipolar mania and schizophrenia. *CMRO* 29:241–250.

Gross N. 2014. Safety and Tolerability of Inhaled Loxapine in Subjects with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Two Randomized Controlled Trials. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 27:478–487.

- Hsu, 2010. Comparison of Intramuscular Olanzapine, Orally Disintegrating Olanzapine Tablets, Oral Risperidone Solution, and Intramuscular Haloperidol in the Management of Acute Agitation in an Acute Care Psychiatric Ward in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol* 30(3):230-234.
- Hsu. 2017. Antipsychotics and the Risk of Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *JAMDA* 18:692–699.
- Huang CL-C. 2015. Intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus lorazepam for the treatment of acute schizophrenia with agitation: An open-label, randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc* 114:438–445.
- Huf G. 2007. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 335:869–869.
- Isbister GK. 2017. Droperidol or Olanzapine, Intramuscularly or Intravenously, Monotherapy or Combination Therapy for Sedating Acute Behavioral Disturbance. *Ann Emerg Med* 69:337–339.
- Isbister GK, Calver LA, Downes MA, Page CB. 2016. Ketamine as Rescue Treatment for Difficult-to-Sedate Severe Acute Behavioral Disturbance in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 67:581–587.e1.
- Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG. 2007. Evidence-based review of the black-box warning for droperidol. *Am J Health Syst Pharm* 64:1174–1186.
- Khan. 2007. A Naturalistic Evaluation of Intramuscular Ziprasidone Versus Intramuscular Olanzapine for the Management of Acute Agitation and Aggression in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:671–677.
- Khokhar MA. 2016. Droperidol for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Kinon BJ. 2004. Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med* 22:181–186.
- Kittipeerachon M, Chaichan W. 2016. Intramuscular olanzapine versus intramuscular aripiprazole for the treatment of agitation in patients with schizophrenia: A pragmatic double-blind randomized trial. *Schizophr Res* 176:231–238.
- Kotaro Hatta. 2008. Olanzapine orally disintegrating tablet vs. risperidone oral solution in the treatment of acutely agitated psychotic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 30:367–371.
- Kousgaard. 2017. Effects of Intramuscular Midazolam and Lorazepam on Acute Agitation in Non-Elderly Subjects – A Systematic Review. *Pharmacopsychiatry*.
- Lertxundi U. 2013. Antipsychotics and seizures: Higher risk with atypicals? *Seizure* 22:141–143.
- Lim HK. 2010. Comparison of Risperidone Orodispersible Tablet and Intramuscular Haloperidol in the Treatment of Acute Psychotic Agitation: A Randomized Open, Prospective Study. *Neuropsychobiology* 62:81–86.
- Lindborg SR. 2003. Effects of intramuscular olanzapine vs. haloperidol and placebo on QTc intervals in acutely agitated patients. *Psychiatry Res* 119:113–123.

- Luauté J. 2016. Care management of the agitation or aggressiveness crisis in patients with TBI. Systematic review of the literature and practice recommendations. *Behav Disord Trauma Brain Inj Spec Issue Coord Prof Jacques Luauté Philippe Azouvi* 59:58–67.
- Man PL, Chen CH. 1973. Rapid Tranquilization of Acutely Psychotic Patients with Intramuscular Haloperidol and Chlorpromazine. *Psychosomatics* 14:59–63.
- Mantovani. 2013. Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions. *J Clin Psychopharmacol* Volume 33:p 306–312.
- Ng et Zeller. 2010. <http://primarypsychiatry.com/clinical-challenges-in-the-pharmacologic-management-of-agitation/#References>. Accessed March 11, 2017.
- Nobay F, Simon BC, Levitt MA, Dresden GM. 2004. A Prospective, Double-blind, Randomized Trial of Midazolam versus Haloperidol versus Lorazepam in the Chemical Restraint of Violent and Severely Agitated Patients. *Acad Emerg Med* 11:744–749.
- Ozeki Y. 2010. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34:401–405.
- Perrin E. 2012. A prospective, observational study of the safety and effectiveness of intramuscular psychotropic treatment in acutely agitated patients with schizophrenia and bipolar mania. *Eur Psychiatry* 27:234–239.
- Plantier D, Luauté J. 2016. Drugs for behavior disorders after traumatic brain injury: Systematic review and expert consensus leading to French recommendations for good practice. *Behav Disord Trauma Brain Inj Spec Issue Coord Prof Jacques Luauté Philippe Azouvi* 59:42–57.
- Powney MJ, Adams CE, Jones H. 2012. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*.
- Raveendran NS. 2007. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 335:865–865.
- Satterthwaite TD. 2008. A Meta-Analysis of the Risk of Acute Extrapyrimal Symptoms with Intramuscular Antipsychotics for the Treatment of Agitation. *J Clin Psychiatry* 69:1869–1879.
- Solmi M. 2017. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag* 13:757–777.
- Sonnier L, Barzman D. 2011. Pharmacologic Management of Acutely Agitated Pediatric Patients. *Pediatr Drugs* 13:1–10.
- Stahl S. *Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*. CAMBRIDGE.
- Suzuki H, Gen K. 2013. A naturalistic comparison of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine and intramuscular levomepromazine in agitated elderly patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9:1281–1287.

- Suzuki H, Gen K. 2014. A naturalistic comparison study of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine, intramuscular haloperidol, and intramuscular levomepromazine in acute agitated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 29:83–88.
- Taylor DM. 2017. Midazolam-Droperidol, Droperidol, or Olanzapine for Acute Agitation: A Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med* 69:318–326.e1.
- TREC Collaborative Group. 2003. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 327:708–713.
- Tromeur et al. 2012. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Abstr Proc 22nd Int Congr Thromb Nice Fr* 6 – 9 Oct 2012 130:S29–S31.
- Viejo LF. 2003. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case–control study. *Acta Psychiatr Scand* 107:45–49.
- Vieta E, Garriga M, Cardete L, Bernardo M, Lombraña M, Blanch J, Catalán R, Vázquez M, Soler V, Ortuño N, Martínez-Arán A. 2017. Protocol for the management of psychiatric patients with psychomotor agitation. *BMC Psychiatry* 17:328.
- Vilke GM, Bozeman WP, Dawes DM, DeMers G, Wilson MP. 2012. Excited delirium syndrome (ExDS): Treatment options and considerations. *J Forensic Leg Med* 19:117–121.
- Villari V. 2008. Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:405–413.
- Walther. 2014. Rapid Tranquilization of Severely Agitated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders. A Naturalistic, Rater-Blinded, Randomized, Controlled Study With Oral Haloperidol, Risperidone, and Olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 34:124–128.
- Weintraub SJ. 2017. Diazepam in the Treatment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal. *CNS Drugs* 31:87–95.
- Wilson MP, Currier GW. 2012. The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. *West J Emerg Med* 13:26–34.
- Wilson MP, MacDonald K. 2012a. Potential Complications of Combining Intramuscular Olanzapine with Benzodiazepines in Emergency Department Patients. *Psychiatr Emergencies* 43:889–896.
- Wilson MP, MacDonald K. 2012b. A Comparison of the Safety of Olanzapine and Haloperidol in Combination with Benzodiazepines in Emergency Department Patients with Acute Agitation. *J Emerg Med* 43:790–797.
- Zeller SL, Rhoades RW. 2010. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther* 32:403–425.
- Zhang et al. 2011. Antipsychotics and Venous Thromboembolism Risk: A Meta-Analysis. *pharmacopsychiatry* 44:183–188.
- Zimbroff et al. 2007. Management of Acute Agitation in Patients With Bipolar Disorder: Efficacy and Safety of Intramuscular Aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 27(2):pp171-176.

## 8. Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.*