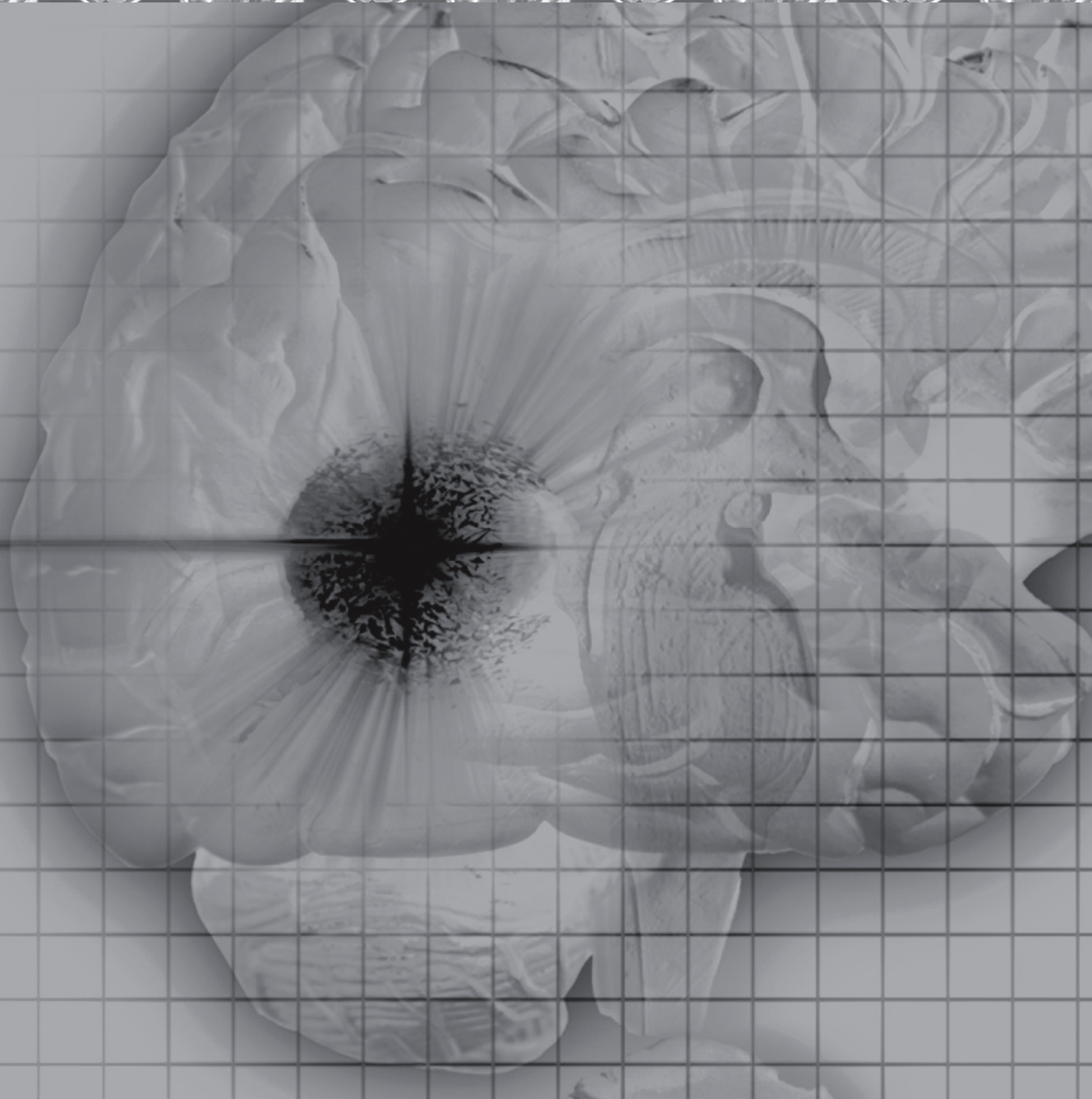
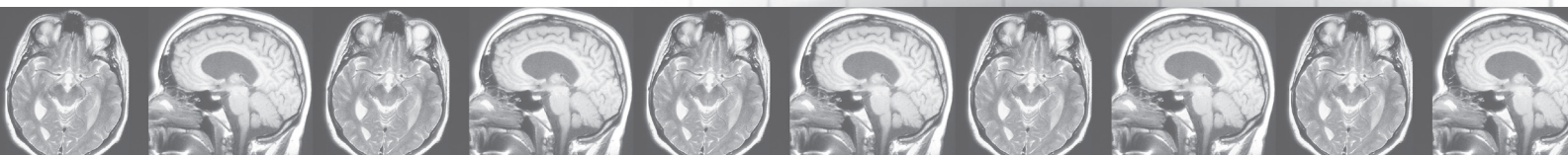


Principes de traitement d'une prescription raisonnée d'antipsychotiques en cas d'agitation psychotique

B. Gillain, A. Masson, B. Delatte, M. Desseilles, A. De Nayer, L. Mallet, O. Pirson, M.-A. Domken,
E. Stillemans, J. Detraux



Sommaire

1.	Introduction	4
2.	Définition/concept	4
3.	Évaluation	5
4.	Traitement	5
4.1.	Interventions non pharmacologiques	5
4.1.1.	Modification de l'environnement et du niveau de stimulation	6
4.1.2.	Intervention de désescalade	6
4.2.	Traitements pharmacologiques	6
4.2.1.	Méthode d'administration	6
4.2.2.	Neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques?	7
4.2.2.1.	Neuroleptiques	7
4.2.2.2.	Antipsychotiques atypiques	9
4.2.3.	Antipsychotiques avec ou sans benzodiazépines?	11
4.2.4.	Agitation dans le cas d'une intoxication ou d'un sevrage	11
5.	Algorithme décisionnel	11
6.	Conclusion	11

1. Introduction

L'état d'agitation est une perturbation du comportement caractérisée par une hyperactivité motrice associée à une perte de contrôle des actes, de la parole et de la pensée (1-6). Les personnes atteintes de troubles psychotiques peuvent présenter un comportement agité (7). La prise en charge de l'agitation psychotique doit être rapide afin de prévenir l'escalade vers la violence et le passage à l'acte auto- et/ou hétéro-agressif (5). Cette situation représente un défi important pour les intervenants. Les professionnels de la santé mentale doivent établir un diagnostic et administrer au patient le meilleur traitement disponible, souvent rapidement, pour éviter que les personnes agitées et/ou agressives se fassent du mal ou blessent autrui (8). Habituellement, des techniques de désescalade sont utilisées pour calmer la situation. Cependant, le comportement des patients peut être trop perturbé ou violent. Dans ces circonstances, des médicaments sont administrés pour obtenir un apaisement. Traditionnellement, deux principales classes de médicaments sont utilisées pour atteindre une tranquillisation rapide: les anxiolytiques et les antipsychotiques (par voie orale, intramusculaire, nasale ou rectale, la voie intraveineuse étant réservée aux réanimateurs) (1, 2, 7, 9).

Dans cet article, nous aborderons avant tout l'agitation chez des patients adultes, présentant des symptômes psychotiques, admis en urgence, et en nous intéressant à l'évolution des premières 24 à 48 heures. Le diagnostic de psychose sous-jacente accompagne la prise en charge.

Étant donné que l'agitation peut être source de violence, elle est considérée comme une urgence qui peut mettre en danger le patient ainsi que les intervenants (2, 10, 11).

2. Définition/concept

Jusqu'à ce jour, il n'existe aucune définition standardisée, ni consensus sur les critères diagnostiques de l'agitation (1-6, 12). En général, l'agitation se définit comme une activité motrice ou verbale excessive, le plus souvent sans but, associée à une tension interne (1-6).

Avant d'aborder plus précisément l'agitation psychotique, il nous semble important de rappeler que l'agitation n'est pas une entité diagnostique en soi, mais un symptôme non spécifique qui apparaît dans une

variété importante de troubles, en ce compris la schizophrénie et le trouble bipolaire (**Tableau 1**) (1, 5, 10, 13). L'attitude thérapeutique ne sera donc pas seulement centrée sur la prise en charge de l'agitation, mais doit aussi s'intéresser à l'origine de cette dernière (13, 14). Même lorsque seul un diagnostic provisoire peut être établi, l'étape du diagnostic différentiel est fondamentale (9).

L'agitation ne s'accompagne pas systématiquement d'agressivité. Ce comportement agressif peut être verbal ou physique et être dirigé soit vers le patient lui-même (auto-agressivité), soit vers autrui ou vers des objets. La violence se définit fréquemment comme une agressivité physique dirigée vers autrui (1). Il existe également une gradation dans l'agitation; on peut la classer en fonction de son intensité: faible, modérée, sévère. Ces trois dimensions particulières – à savoir l'agitation, l'agressivité et l'état psychotique – peuvent donc bien sûr se recouvrir, mais doivent être considérées séparément. Dans le **tableau 2**,

la symptomatologie pouvant être liée aux trois dimensions est décrite (16).

Selon De Clercq (1997, 2001), nous pouvons distinguer l'agitation compréhensible de l'agitation incompréhensible en nous basant sur l'impression laissée par le premier contact avec la personne agitée et son entourage. Lorsque les caractéristiques prédominantes de ce premier contact sont l'incompréhension, l'incohérence du langage et du comportement ainsi que la rupture avec l'attitude habituelle, on parle d'agitation incompréhensible. Au sein de cette catégorie, différentes étiologies (toxique, somatique et psychiatrique) sont possibles. On y retrouve la confusion mentale, les états délirants et l'agitation maniaque. Dans le cas où l'entourage en comprend la raison, mais trouve la réaction exagérée, on parle alors d'agitation compréhensible, incluant la crise d'angoisse, la crise d'hyperventilation, l'agitation de type hystérique, le comportement antisocial et la crise de couple ou de famille (19, 20).

Tableau 1: Causes des états d'agitation (13, 15).

Causes psychiatriques

- Troubles psychotiques (schizophrénie, trouble schizo-affectif, etc.)
- Troubles de l'humeur (épisodes maniaques, crises suicidaires dans le cadre de troubles dépressifs majeurs)
- Troubles de la personnalité (antisociale, personnalité limite ou borderline)
- Troubles anxieux (attaque de panique, phobies)
- Troubles démentiels

Causes somatiques

- Cause métabolique:
 - troubles endocriniens (hypoglycémie, hyperglycémie, thyroïdite)
 - troubles électrolytiques (hypercalcémie, hypernatrémie, hyponatrémie)
- Cause neurologique (traumatisme craniocérébral, hémorragie intra-crânienne, accident vasculaire cérébral, encéphalite, méningite, encéphalopathie, état post-critique)
- Cause gastro-intestinale (fécalome)
- Cause urinaire (globe vésical)
- Cause cardio-respiratoire (asthme, hypoxie, hypercapnie)

Douleurs

Causes toxiques

- Intoxication par des:
 - stimulants (cocaïne, amphétamine, ecstasy, solvants, kétamine, sels de bain)
 - dépresseurs du SNC (alcool, opiacés, benzodiazépines, cannabis, LSD, champignons hallucinogènes, datura)

Interactions médicamenteuses

- Cause médicamenteuse (corticoïdes, antiparkinsoniens, etc.)

Sevrage

- Dépresseurs (alcool, opiacés, benzodiazépines)
- Médicaments psychiatriques, anticonvulsivants ou antiparkinsoniens

Tableau 2: Symptomatologie de l'agitation, de l'agressivité et de l'état psychotique (4, 17-19).

Agitation	Agressivité	État psychotique
Excitation	Hostilité	Suspicion
Hypersensibilité	Non-coopération	Hallucinations
Réactivité	Impulsivité	Désorganisation
Tension	Violence	Délire
Passage à l'acte	Intrusion	Euphorie
Désorientation		Grandiosité
Anxiété		
Déambulation		
Désinhibition		
Hyperactivité motrice		
Irritabilité		

L'agitation est une urgence qui peut prendre plusieurs formes (faible, modérée, sévère) et qui renvoie à de nombreuses causes: psychiatriques, toxiques ou somatiques. Chez les patients atteints de schizophrénie, elle peut être secondaire aux symptômes psychotiques, mais aussi à une intoxication, un sevrage ou à d'autres comorbidités.

3. Évaluation

L'évaluation des facteurs de risque qui pourraient contribuer à l'émergence d'un comportement agité et/ou agressif doit être réalisée. Le patient le plus à risque de crise d'agitation et/ou d'agressivité est jeune, pauvre et de sexe masculin (21, 22). Il est consommateur de substances psychoactives et peut présenter des traits de personnalité psychopathique. Il est atteint d'une maladie psychiatrique et a des antécédents de violence et d'agressivité (23-25). L'antécédent de comportement agressif et violent et les états d'agitation plus sévères sont sans doute les meilleurs facteurs prédictifs de l'agressivité et/ou de la violence (23, 24, 26). Les symptômes psychotiques positifs (ou la sévérité de ceux-ci) et un désordre de la pensée peuvent également contribuer significativement à l'émergence de la violence (24, 26). Notons néanmoins que dans la réalité clinique, la connaissance de ces facteurs de risque se fait le plus souvent par après.

L'hétéro-anamnèse, quand elle est possible, peut être riche non seulement en informations médicales, mais aussi s'avérer utile quant à la façon d'aborder un patient (voir plus loin).

4. Traitement

L'usage des traitements pharmacologiques doit tenir compte de l'évolution contextuelle. Dans le passé, la connaissance des traitements médicamenteux venait essentiellement de l'expérience clinique plutôt que des études peu nombreuses à avoir été réalisées dans cette situation aiguë pour des raisons méthodologiques. Les agitations «incompréhensibles», souvent sous-tendues par une pathologie psychiatrique décompensée, étaient ainsi souvent mal traitées par les équipes peu formées à ces problèmes. Historiquement, l'apparition des barbituriques puis des neuroleptiques a permis de réduire le recours à «la camisole physique ou la camisole de force». L'apparition de ces outils pharmacologiques a dans un premier temps focalisé l'attention sur le résultat. Aujourd'hui, on en envisage le bénéfice en tenant compte également du risque (par ex. le risque d'allongement de l'intervalle QT) et de l'évolution de l'approche (collaborative). Cependant, pendant très longtemps, la tranquillisation rapide était considérée comme l'objectif premier dans la prise en charge de l'agitation psychotique. Les moyens pour y parvenir consistaient en des schémas médicamenteux tels que la «neuroleptisation rapide» (27) [également connue sous le nom de «psychotolyse» (28) ou de «camisole chimique» (29)], où on utilisait auparavant des doses importantes

de neuroleptiques soit en monothérapie (du type 20mg d'halopéridol par jour ou plus), soit, le plus souvent, en association («cocktail») (30). Cette stratégie reposait sur l'espoir d'un effet sédatif, voire d'une efficacité antipsychotique plus rapide. Aujourd'hui, un large consensus dans les revues (e.g. 31 et 32) et dans les recommandations (notamment 33-36) permet de dire que l'utilisation des doses massives d'antipsychotiques ne procure aucun avantage par rapport à des doses standard pour le traitement initial de l'agitation psychotique et qu'elle peut être associée à un plus grand risque.

La stratégie de la «neuroleptisation rapide» n'est pas recommandée dans la prise en charge de l'agitation psychotique chez des sujets atteints de schizophrénie.

Les objectifs de l'abord thérapeutique de l'agitation psychotique devraient être (1, 2, 9, 37):

- calmer le patient (c.-à.-d. réduire l'agitation sans l'endormir) (4, 5, 38);
- prévenir ou contrôler les actes du patient pouvant occasionner des lésions corporelles pour lui-même et/ou son entourage, en s'appuyant sur l'utilisation de mesures de contention et d'isolement;
- créer rapidement une meilleure coopération et une alliance thérapeutique;
- atténuer les symptômes psychotiques.

Une certaine sédation peut être recherchée dans les premiers moments de la prise en charge. Cependant, une sédation excessive peut être rapidement considérée comme ayant un impact négatif sur le traitement ultérieur (39, 40).

4.1. Interventions non pharmacologiques

L'utilisation des techniques de «pacification» par les soignants est indispensable. Ces interventions ou techniques non pharmacologiques doivent être envisagées avant d'instaurer la médication ou en parallèle avec celle-ci chez les personnes atteintes d'une psychose et qui sont agitées (5).

Les interventions non pharmacologiques devraient constituer l'approche de premier choix. Si elles ne sont pas suffisantes, des mesures pharmacologiques les complètent.

De façon plus fondamentale, la dignité des patients et des aidants devrait être respectée en toute circonstance, et leur avis pris en considération tout au long du traitement. Les stratégies psychosociales qui ont été utilisées pour traiter l'agitation psychotique peuvent être regroupées en deux catégories:

- la modification de l'environnement et du niveau de stimulation (c.-à.-d. réduire les stimulations);
- les techniques de désescalade, y compris les interventions comportementales, pour éviter la confrontation. Cependant, dans les cas graves, une approche pharmacologique (voir plus loin) sans/avec la contention est parfois indispensable.

4.1.1. Modification de l'environnement et du niveau de stimulation

L'hypostimulation est l'un des facteurs favorisant la collaboration (9, 41). On doit éviter toute forme de stimulations sensorielles excessives (bruits, lumière vive, odeurs prononcées, décorations provocantes), qui peuvent aggraver l'agitation. Le service d'urgence doit être en mesure de fournir un espace calme. Il est important de gérer immédiatement le comportement du patient dans un environnement sécurisé (37).

Parfois, les patients agités arrivent dans les services accompagnés par des amis ou de la famille. Une évaluation rapide doit permettre de déterminer si la présence de l'entourage contribue à l'agitation ou permet de la contenir. Si le patient se sent plus en sécurité avec ceux qui l'accompagnent, on peut les laisser assister à l'entretien (21).

4.1.2. Intervention de désescalade

L'intervention de désescalade vise à reprendre le contrôle de la situation sans contention physique, ni administration de médication parentérale. Il s'agit d'une boucle verbale pendant laquelle le clinicien écoute le patient, puis repère et valide sa détresse. Elle permet au clinicien d'obtenir plus d'informations et de poser un diagnostic (provisoire). Notons que le succès de cette intervention sera dépendant du niveau de formation en techniques verbales de désescalade et d'expérience que l'intervenant et son équipe auront acquis pour aborder un patient psychotique agité (5, 13, 37, 42). Richmond et al. (37) ont formulé 10 règles d'or de la désescalade:

1. respecter l'espace personnel du patient comme le sien;
2. ne pas provoquer le patient et éviter l'escalade iatrogène. Il est important de

gérer son langage corporel (par ex. garder les mains visibles et ne pas les fermer, éviter de faire directement face au patient agité, éviter tout contact visuel excessif) et de ne pas commander ou confronter inutilement le patient;

3. établir un contact verbal. Un bon début est de se présenter en donnant son titre, son nom et son rôle, et de rassurer la personne en lui disant qu'on est là pour l'aider;
4. être concis et clair, éviter le «beauparler» et le jargon. Laisser le temps au patient de tout assimiler;
5. repérer les besoins et les émotions, éviter de tenter de raisonner le patient. Constat, refléter et valider les sentiments (tristesse, colère, déception, peur) perçus chez le patient («Je comprends que vous soyez triste dans de telles circonstances»);
6. reformuler pour prouver au patient qu'on est attentif («si je comprends bien, vous dites...»);
7. être d'accord. C'est une approche empathique (*fogging*) qui facilite le retour au calme de la personne. On peut déclarer son accord comme suit:
 - insister sur les faits réels («*agreeing with the truth*», «je suis d'accord qu'il fait froid dans la salle d'attente»);
 - insister sur les principes («*agreeing in principle*», «je suis d'accord que vous avez le droit à votre intimité»);
 - insister sur «le naturel» («*agreeing with the odds*», «je suis d'accord que bien des gens seraient en colère après avoir attendu si longtemps»);
8. fixer des limites et donner des consignes claires tout en responsabilisant le patient (par ex., «si vous vous frappez la tête contre le mur, vous allez nous obliger à vous contenir pour vous protéger»);
9. laisser le patient exprimer son choix, c'est très important. Si le patient dit qu'il veut se battre, il faut le ramener dans la réalité immédiatement (par ex., «je suis un soignant, je ne suis pas là pour me battre avec vous. Par contre, nous pouvons parler de vos problèmes»);
10. compte rendu (débriefing). Après l'intervention, il faut faire un compte rendu avec le patient afin de

rétablir l'alliance thérapeutique. De plus, il est nécessaire de rencontrer l'équipe, de manière à souligner les forces et les faiblesses de l'intervention. Les intervenants auront ainsi la possibilité de s'exprimer.

4.2. Traitements pharmacologiques

Le recours à un traitement médicamenteux est à sa place en complément de la dimension relationnelle. Idéalement, le médicament choisi devrait permettre de calmer rapidement le patient – tout en évitant une sédation excessive –, viser les symptômes psychotiques sous-jacents, avoir un début d'action rapide (on cherchera un Tmax petit, signifiant une absorption rapide et complète, entraînant une Cmax ou concentration maximale élevée), un mode d'administration simple, et être sûr, dénué d'effets secondaires (peu de risque d'effets extrapyramidaux, faible incidence d'effets cardiopulmonaires) et réversible (1, 2, 4, 5, 9, 37). D'une manière générale, il est recommandé que le traitement pharmacologique de l'agitation psychotique vise plusieurs types de récepteurs (43). Wilson et al. (9) soulignent également l'importance de la préférence du patient, lorsque celle-ci peut être prise en compte, en ce qui concerne le mode d'administration ainsi que le type de médicament. Les principales règles dans la prise en charge pharmacologique des états d'agitation sont (42):

- utiliser les plus faibles doses possibles au départ;
- éviter le recours à la polymédication antipsychotique ou à la combinaison des diverses formes de médicaments;
- préconiser l'administration par voie orale;
- surveiller soigneusement les paramètres et besoins vitaux du patient à intervalles réguliers, et veiller à les corriger si nécessaire.

4.2.1. Méthode d'administration

Aujourd'hui, il existe un grand nombre de recommandations qui suggèrent, si l'on parvient à établir une relation thérapeutique avec le patient, que le traitement de première intention doit privilégier une forme orale (9, 10, 42). Lorsqu'Allen et al. (4) demandaient aux experts quelle voie d'administration ils privilégient face aux urgences comportementales, les préférences allaient aux formes orales liquides et orodispersibles. La forme orale classique n'est pas retenue eu égard aux risques de non-absorption par le patient agité (*cheeking*). Étant donné que les études ont démontré la bioéquivalence entre les formes orales liquides/orodispersibles/sublinguales et les formes orales

classiques, les premières sont potentiellement plus appropriées pour des patients non collaborants (44-46).

Si le patient reste non collaborant après que l'on ait répété plusieurs fois les mesures adéquates d'accueil et s'il présente un danger imminent pour lui-même et/ou pour les autres, l'utilisation d'une forme intramusculaire peut être envisagée (37). Bien entendu, la voie intramusculaire est aussi à envisager dans la situation où le patient demande cette forme. Les avantages d'une forme intramusculaire sont la garantie de l'absorption et la rapidité d'action (on gagne du temps par rapport à une forme orale) (42, 44). Les raisons qui limitent l'usage des formes intramusculaires incluent le risque d'effets secondaires, le traumatisme physique et psychologique d'une injection forcée, le risque de contamination par aiguilles infectées, l'effet délétère sur la relation clinicien-patient et l'effet sur l'adhésion à long terme (10).

En raison de l'agitation des patients, la voie intraveineuse n'est souvent pas possible. De plus, la plupart des données actuelles de la littérature sont relatives aux voies orales ou intramusculaires, plutôt qu'intraveineuses. Elle n'est donc pas recommandée en première intention. Enfin, la voie intranasale ou des médicaments disponibles sous forme de poudre à inhaler constituent une option thérapeutique intéressante (voir plus loin) (1).

Bien que les recommandations récentes plaident pour l'usage des antipsychotiques atypiques sous forme orale (avec les formes parentérales des antipsychotiques atypiques comme alternative) dans le traitement pharmacologique aigu de l'agitation psychotique (9, 36), ils sont utilisés dans seulement un tiers des cas (4, 47, 48).

Le traitement de première intention doit privilégier une forme orale. Il faut rester attentif à l'impact physique et psychologique de l'injection IM réalisée dans des conditions parfois difficiles et à ses conséquences potentielles sur la relation thérapeutique.

La contention physique et l'isolement doivent demeurer une solution exceptionnelle de dernier recours (5, 36, 37). Selon l'enquête de Allen et al. (4), les experts estiment qu'elle est appropriée lorsqu'il existe un danger de passage à l'acte auto- et/ou

hétéro-agressif. Par contre, la contention physique n'est pas du tout appropriée lorsqu'il y a un manque de personnel pour surveiller le patient s'il n'est pas isolé ou à cause de considérations d'organisation de service comme le désir d'éviter un certain désordre, que les patients agités amènent inévitablement. Tout d'abord, le patient doit être informé de la nécessité d'appliquer une mesure de contrainte. Celle-ci doit se dérouler le plus calmement possible, de manière coordonnée. Il n'est pas recommandé de laisser le patient seul, ce qui augmente les risques de violence et de mauvaises expériences pour lui.

Bien que le recours à la contention physique doit rester l'exception et garantir les intérêts du patient, on peut craindre une évolution vers un nombre élevé de cas où le médecin utilise des moyens de contrainte sans évaluation préalable, suffisante pour se sentir en sécurité. Cependant, la protection n'autorise pas tout. Des études révèlent en fait que les moyens de contention engendrent des dommages physiques et psychologiques, et qu'ils peuvent même entraîner le décès (49, 50).

L'isolement ou tout moyen mécanique ne peut être utilisé que pour empêcher le patient de s'infliger ou d'infliger à autrui des lésions.

4.2.2. Neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques?

Prendre en charge l'agitation demande un traitement direct de la cause. Dans le cas des psychoses, l'initiation rapide d'un antipsychotique permet d'observer un résultat à très court terme sur les symptômes psychotiques ou sur certains de ces symptômes en tout cas. Une masse de données réfute de façon convaincante le concept d'apparition «tardive» de l'effet antipsychotique et indique plutôt une apparition «précoce» (51-55). Agid et al. (54, 55) ont réuni des données provenant de 42 études (N = 7.450) sur des antipsychotiques qui montrent que leur effet se fait déjà sentir au cours de la première journée, qu'il est possible de distinguer l'effet de la sédation comportementale de l'effet spécifique des antipsychotiques, qu'on le constate avec des préparations orales et parentérales, et qu'il se fait sentir avec des neuroleptiques et des antipsychotiques atypiques. On a constaté davantage d'améliorations antipsychotiques ($p < 0,01$) au cours des deux premières semaines qu'au cours de toute autre période de deux semaines par la suite, ainsi qu'une amélioration plus

marquée au cours du premier mois que pendant le reste de l'année de suivi.

4.2.2.1 Neuroleptiques

Les neuroleptiques sont très efficaces pour maîtriser l'état d'agitation. L'halopéridol intramusculaire (seul ou en combinaison avec des benzodiazépines) a longtemps été considéré comme neuroleptique de choix pour le traitement de l'agitation psychotique (1, 7, 9, 47, 56). Une revue systématique Cochrane (8) a cherché à savoir si l'halopéridol est efficace pour traiter les personnes agitées et agressives à cause d'une psychose. Trente-deux études contrôlées et randomisées ont été identifiées, mais les informations qu'elles contenaient étaient de mauvaise qualité. Bien que l'halopéridol calme efficacement les patients, il entraîne de sérieux effets secondaires, dont le syndrome extrapyramidal et des cas de torsades de pointe liés à un allongement du QTc (4, 9, 57). Ces effets peuvent être aussi perturbants que la psychose elle-même et décourager les patients de revenir pour un traitement ultérieur.

La clotiapine (Etumine®), une dibenzothiazépine avec les mêmes propriétés que celles des phénothiazines, est utilisée fréquemment en Belgique pour la prise en charge de l'agitation psychomotrice, par ex. lors de l'intoxication alcoolique aiguë. Selon une étude récente dans 39 hôpitaux psychiatriques, 11 services psychiatriques d'hôpitaux généraux et 61 services d'urgence en Flandre, la clotiapine (19,4%), avec l'olanzapine (Zyprexa®) (22,2%) et le lorazépam (Temesta®, Temesta Expidet®) (21,3%), est fréquemment utilisée comme traitement de premier choix chez les patients agités mais coopérants. En cas de non-coopération, la clotiapine est même la plus utilisée (clotiapine: 21,3%; olanzapine: 21,3%; dropéridol: 14,8%) (12). La préférence dans les services d'urgences pour le dropéridol ou DHBP (Déhydrobenzopéridol®)*, un neuroleptique de la famille des butyrophénones, pour le contrôle rapide de l'agitation sévère, est particulièrement intéressante, étant donné que son risque potentiel de troubles du rythme cardiaque, d'allongement de l'intervalle QTc et de mort subite est faible. Ces effets secondaires seraient plus marqués lorsqu'il est administré par voie intramusculaire et lorsque la dose est augmentée (58, 59). Cependant, selon des revues récentes de l'Académie américaine de médecine d'urgence et d'autres, en pratique clinique, le dropéridol (jusqu'à 10mg IM) est une molécule extrêmement efficace et sûre pour traiter les patients agités et/ou violents (59-63). Selon ces revues, malgré

Tableau 3: Caractéristiques des médicaments utilisés pour le traitement d'une agitation psychotique (forme orale et parentérale retard) (1, 5, 9, 27, 106, 109, 131-148).

Antipsychotique	Forme disponible	Temps de demi-vie (heures)	Tmax (pic des concentrations plasmatiques)
Aripiprazole	Orale IM	50-72/ 75-146* 50-72/75-146*	2-5 heures 30 minutes-3 heures
Asénapine	Orale	24	30-90 minutes
Clotiapine	Orale IM IV	7,1 ± 3,8 Non disponible 4,3 ± 0,7	Non disponible Non disponible Non disponible
Dropéridol	IM IV	134 ± 13 minutes 134 ± 13 minutes	3-20 minutes 3-20 minutes
Halopéridol	Comprimé Liquide IM	20-24 24 10-37	2-6 heures 2-6 heures 30-60 minutes
Lévomépromazine	Orale IM	20-80 20-80	2-6 heures 30-90 minutes
Olanzapine	Orale IM	30-33 34-38	5-8 heures 15-45 minutes
Palipéridone ER	Comprimé à libération prolongée	23/30*	24
Prothipendyl	Orale	10-20	2-4 heures
Quétiapine IR	Orale	6 -7	1,5-2 heures
Quétiapine XR	Orale	6-7	5-6 heures
Rispéridone	Orale IM	2-3/20-24* 4-6**	1-2 heures 32
Zuclopenthixol	Orale IM	20 32-36	4 heures 2 heures
Benzodiazépine	Forme disponible	Temps de demi-vie (heures)	Tmax (pic des concentrations plasmatiques)
Lorazépam	Orale IM	12 12-24	2 heures 20 minutes - 3 heures
Loxapine	Orale IM	4 12	1,5-3 heures 1,5-3 heures

* demi-vie pour les métaboliseurs rapides (normal)/lents pour l'enzyme CYP2D6

** demi-vie après une situation de *steady-state* (4-5 semaines après dernière injection)

la mise en garde de la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine, alors qu'il existe un risque d'allongement du QT et d'arythmie sous forme de torsades de pointe, il n'y a pas eu de morts subites décrites dans la littérature dans les services d'urgences. Le dropéridol remportait la préférence de plusieurs cliniciens par rapport à l'halopéridol (Haldol®) (19) en raison de sa rapidité d'action (20 minutes par voie intramusculaire (64), tandis qu'en pratique, un changement dans le comportement est noté dans les 30 à 60 minutes après l'injection intramusculaire pour l'halopéridol) (65) et de sa courte demi-vie (2 à 4 heures,

contre environ 20 heures pour l'halopéridol) (66, 67) (voir aussi **Tableau 3**). La lévomépromazine (Nozinan®), qui engendre un effet sédatif prononcé, est également administrée lors d'états d'agitation psychomotrice (68,69). Cependant, les effets indésirables sont nombreux (67). Elle doit être utilisée avec prudence à forte dose en raison de sa possibilité, de façon dose-dépendante, de potentialiser l'allongement de l'intervalle QT (70-72) et d'induire une hypotension orthostatique (73). Le zuclopenthixol (Clopixol®) reste également important dans le traitement des états d'agitation et d'agressivité au cours des

états psychotiques aigus, qui nécessitent une action rapide. Un intervalle de 2 à 3 jours entre les injections est souhaitable, sans dépasser une durée de traitement de 6 jours. Après la clotiapine (21,3%), l'olanzapine (21,3%), le dropéridol (14,8%) et le lorazépam (13%), le zuclopenthixol (6,5%) est la médication la plus utilisée dans les services d'urgences en Flandre (particulièrement par les psychiatres) pour le contrôle rapide de l'agitation sévère (12). Enfin, le prothipendyl (Dominal®), rarement utilisé comme neuroleptique seul, est généralement utilisé en association comme substance auxiliaire lors du traitement de

situations psychotiques accompagnées d'agitation (67). D'autres neuroleptiques utilisés dans la prise en charge de l'agitation psychotique sont la chlorpromazine (74) et la loxapine (non disponible en Belgique). Le neuroleptique loxapine, qui agit principalement en bloquant les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, est disponible sous forme de poudre à inhaler dans un inhalateur portatif à usage unique, utilisé et approuvé pour le contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les adultes atteints de schizophrénie ou de trouble bipolaire (2, 75-81).

4.2.2.2. Antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques ont une efficacité comparable à celle des neuroleptiques administrés de la même façon, mais produisent moins d'effets indésirables au niveau neurologique. L'olanzapine IM (11, 68, 82-90) ou orale (38, 91), la rispéridone orale (Risperdal®) (38, 89, 92-94) et l'aripiprazole IM (Abilify®) (95, 96) ont démontré une efficacité comparable ou supérieure à l'halopéridol IM/oral dans le traitement de l'agitation et occasionnent des symptômes extrapyramidaux moins fréquents (9, 11, 36, 38, 68, 97-103). De plus, diverses études (11, 68, 82, 83, 104) comparant l'olanzapine IM et l'halopéridol ont montré que l'olanzapine induisait un effet cliniquement plus rapide sur l'agitation psychotique.

En général, la plupart des antipsychotiques atypiques semblent être aussi efficaces contre l'agitation, sauf l'aripiprazole, qui est légèrement moins efficace (9, 105). L'efficacité de la clozapine (Leponex®) sur les états d'agressivité au long cours lors des psychoses est connue (1). Cependant, le fait que la clozapine est seulement indiquée dans le traitement de la schizophrénie résistante et les limitations d'utilisation de cette molécule du fait d'effets indésirables hématologiques et cardiaques (QTc) ne peuvent en faire un traitement de première intention dans la prise en charge des états d'agitation psychotique.

Olanzapine

Les puissants effets antihistaminiques de l'olanzapine contribuent certainement à l'effet sédatif et calmant observé en phase aiguë. L'olanzapine est disponible sous forme de tablettes ou de comprimés orodispersibles qui sont à privilégier en raison d'une plus grande facilité à s'assurer de leur ingestion. Diverses études randomisées et contrôlées ont montré que l'olanzapine IM était au moins aussi efficace que l'halopéridol IM dans le traitement de l'agitation aiguë chez les patients atteints

de schizophrénie ou de troubles bipolaires (11). L'injection simultanée d'olanzapine IM et de benzodiazépine parentérale est déconseillée (106) en raison de la survenue potentielle d'une sédation excessive, d'une dépression cardio-respiratoire et, dans de rares cas, de décès (36, 107-110). Si un traitement par une benzodiazépine parentérale s'avère nécessaire, celle-ci doit être administrée au minimum une heure après l'injection d'olanzapine IM (109-112).

Quétiapine

Peu d'études se sont intéressées spécifiquement à l'utilisation de la quétiapine (Seroquel®) en situation d'urgence. Néanmoins, elles (38, 113-115) suggèrent une réduction cliniquement significative de l'agitation psychotique chez les patients atteints de schizophrénie traités par la quétiapine 300-800mg/jour et n'ont pas montré de différence en termes d'efficacité sur l'agitation psychotique entre la quétiapine et la rispéridone, l'olanzapine et l'halopéridol. Cependant, l'utilisation de la quétiapine en urgence pose un gros risque d'hypotension orthostatique; elle ne doit donc pas être administrée en première intention contre l'agitation (9).

Rispéridone

À l'instar de l'olanzapine, l'utilisation de la rispéridone dans le traitement des états d'agitation psychotiques schizophréniques et maniaques est largement soutenue par diverses recommandations et études (89, 93, 116-120). Elles ont comparé l'efficacité de la rispéridone orale (sous forme de comprimé et de comprimé orodispersible) et en solution buvable (en monothérapie ou associée à une benzodiazépine) à celle d'autres antipsychotiques chez des patients présentant un état d'agitation psychotique. L'efficacité de la rispéridone dans ces études s'est avérée comparable à celle de l'halopéridol et de l'olanzapine.

Aripiprazole

L'aripiprazole IM est indiqué pour contrôler rapidement l'agitation chez les patients atteints de schizophrénie ou présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I (95, 96, 121-124). En pratique, un changement dans le comportement est noté dans les 30 à 60 minutes après l'injection (96, 121, 124). Les patients recevant de l'aripiprazole en solution injectable doivent faire l'objet d'une surveillance concernant l'apparition d'une hypotension orthostatique. L'administration simultanée d'aripiprazole injectable et d'une benzodiazépine parentérale peut être associée à une sédation excessive et à une dépression cardio-

respiratoire. Si un traitement par une benzodiazépine parentérale s'avère nécessaire en plus de l'aripiprazole injectable, les patients devront être étroitement surveillés afin de dépister une sédation excessive et une hypotension orthostatique (106).

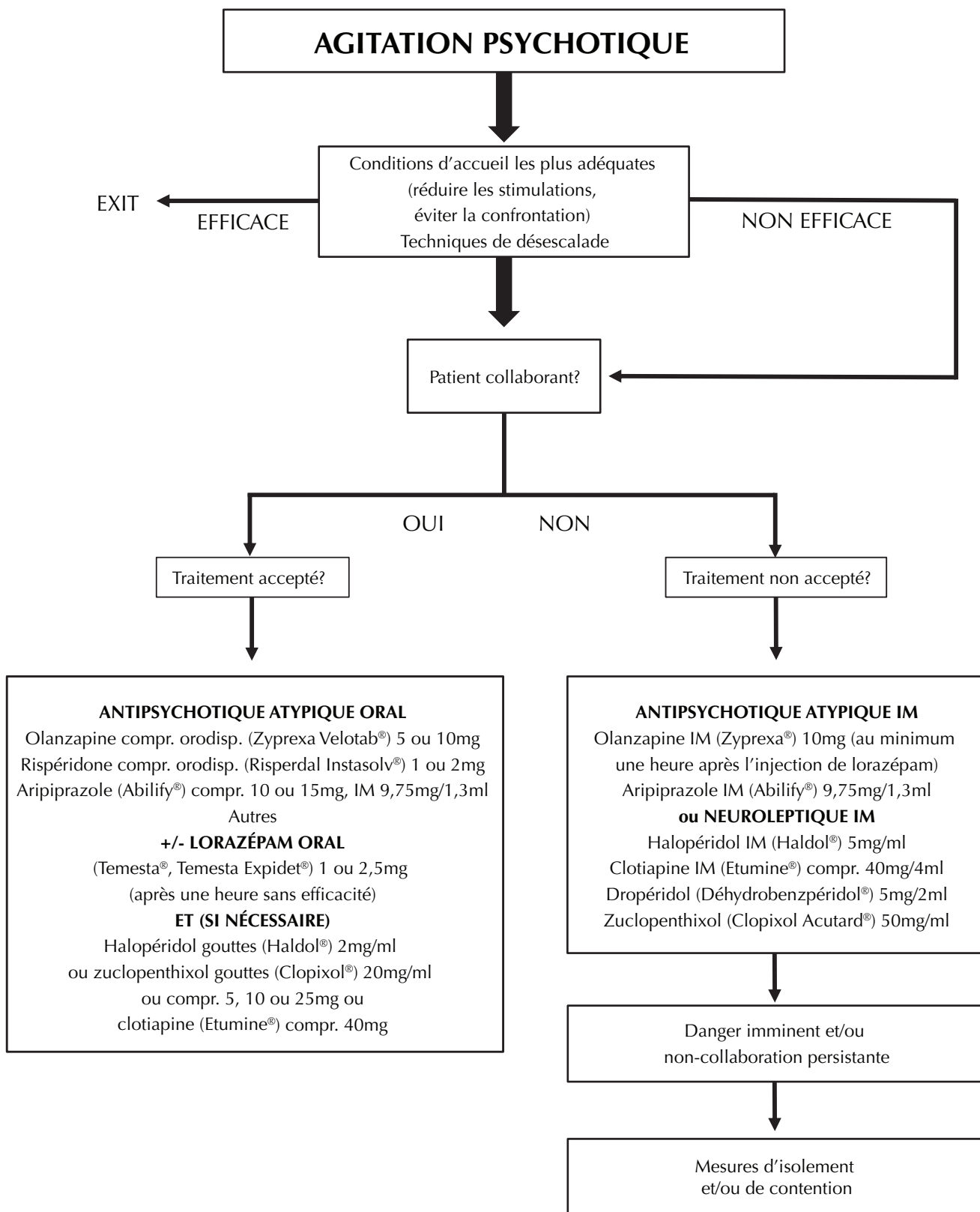
Palipéridone

La palipéridone (Invega®) peut être utilisée dans le traitement de l'agitation aiguë et/ou d'un comportement agressif chez des patients psychotiques. Une étude belge prospective ouverte de 6 jours concernant l'utilisation de palipéridone à libération prolongée (dose flexible de 6 à 9mg, avec une moyenne de 6,7mg) avec ou sans lorazépam a été réalisée auprès de patients (≥ 18 ans) en psychose aiguë (N = 56), présentant un comportement agité/agressif. Globalement, 45% des 56 patients inclus ont montré une amélioration importante, d'au moins 40%, du score PANSS-EC (BL = 25,6; $\Delta = -7,9$), ainsi que sur chacun des items de cette échelle. Par rapport au début de l'étude, le nombre de sujets présentant des incidents agressifs a diminué pour deux types de comportement de l'*Overt Aggression Scale*: la violence verbale et les agressions physiques contre des objets (125). Cependant, la palipéridone n'est pas utile pour tous les patients, en raison de sa forme d'administration puisqu'elle n'est pas disponible sous forme orodispersible.

Asénapine

L'asénapine (Sycrest®), qui est seulement disponible sous forme de comprimés sublinguaux (5 et 10mg), est indiquée dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte. En Europe, l'asénapine n'a toutefois pas été autorisée pour le traitement de la schizophrénie, en raison du manque d'efficacité démontrée dans cette indication. Bien que l'asénapine n'est pas approuvée pour le traitement de l'agitation (17), certaines données suggèrent qu'elle peut être utile dans le traitement de l'agitation aiguë (126), notamment, de notre point de vue, dans la gestion des crises chez les personnes présentant une déficience intellectuelle. Suite à l'administration sublinguale, l'asénapine est rapidement absorbée, avec un pic des concentrations plasmatiques survenant dans les 30 à 90 minutes. Cependant, le traitement par asénapine n'est pas conseillé chez les patients qui sont dans l'incapacité de respecter ce mode d'administration, étant donné que la biodisponibilité de l'asénapine est faible lorsqu'elle est avalée (< 2% avec un comprimé oral).

Figure 1: Traitement de l'agitation psychotique.



Selon les recommandations actuelles, les deux antipsychotiques atypiques quétiapine et clozapine ne peuvent pas être administrés en première ligne pour le traitement d'une agitation psychotique (9).

4.2.3. Antipsychotiques avec ou sans benzodiazépines?

En cas d'agitation avec un diagnostic (provisoire) de schizophrénie ou de trouble bipolaire, le médecin doit toujours proposer un traitement antipsychotique par voie orale (formes orales standard ou à dissolution rapide), parce que cela aide à maîtriser les symptômes du trouble psychotique sous-jacent. Si ce traitement montre une faible efficacité sur l'agitation, des benzodiazépines peuvent être prescrites en association pour potentialiser l'effet des antipsychotiques sur l'agitation.

Une revue systématique Cochrane (7), incluant 21 études contrôlées et randomisées (N = 1.968), a étudié les effets tranquillisants des benzodiazépines, seules ou en combinaison avec des antipsychotiques (neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques), par rapport à un placebo ou à des antipsychotiques en monothérapie, pour contrôler des comportements perturbés (agitation ou agressivité) chez les personnes atteintes de troubles psychotiques aigus. Globalement, il n'existe pas suffisamment d'informations dans ces 21 études pour étayer ou réfuter l'utilisation des benzodiazépines (seules ou en combinaison avec d'autres médicaments) quand un traitement d'urgence est nécessaire. La majorité des études sont trop petites, de sorte que des études de plus grande taille et plus informatives sont nécessaires avant de tirer des conclusions définitives concernant l'efficacité des benzodiazépines. Cependant, certains éléments suggèrent que les benzodiazépines sont au moins aussi efficaces que les antipsychotiques dans la réduction de l'agitation associée à une maladie mentale. De plus, il y avait également des preuves que la combinaison des benzodiazépines à des antipsychotiques était supérieure à chacun des médicaments seul (7, 13). D'autres arguments qui servent l'usage des benzodiazépines en association avec les antipsychotiques sont la plus grande rapidité d'action et la moindre survenue d'effets secondaires dus aux antipsychotiques, en raison des plus petites doses utilisées pour ces derniers (1). Par rapport aux antipsychotiques, les benzodiazépines sont toutefois inefficaces contre les symptômes psychotiques. De plus, l'ajout

d'une benzodiazépine à l'antipsychotique n'augmenterait pas l'efficacité antipsychotique dans la prise en charge des psychoses schizophréniques, selon une méta-analyse récente (127). L'utilisation des benzodiazépines en monothérapie n'est donc pas recommandée dans la prise en charge de l'agitation psychotique en urgence (1). Leur principal effet indésirable est la dépression respiratoire. D'autres effets incluent l'hypotension et la somnolence extrême. Par conséquent, une surveillance est nécessaire, certainement s'il s'agit d'un patient souffrant d'une maladie respiratoire ou prenant un traitement dépresseur du SNC (1, 9).

Les données existantes sont insuffisantes pour soutenir ou réfuter l'utilisation d'une benzodiazépine seule dans les psychoses aiguës, associées à des comportements violents.

Le médecin doit toujours proposer d'abord un traitement par voie orale parmi les deux principales classes de médicaments (les anxiolytiques et les antipsychotiques) qui sont utilisées pour la crise d'agitation.

4.2.4. Agitation dans le cas d'une intoxication ou d'un sevrage

L'état d'agitation en tant que tel chez les patients atteints de schizophrénie n'implique pas nécessairement la présence de symptômes psychotiques (1, 5). Les états d'agitation lors d'un sevrage alcoolique, nécessitant toujours l'administration d'une benzodiazépine, ne sont pas rares chez les patients atteints de schizophrénie. Des études récentes indiquent que plus de 40% des patients psychotiques souffrent d'une toxicomanie concomitante (1, 128-130). En cas d'intoxication par l'alcool, il faut si possible éviter les traitements médicamenteux pour traiter l'agitation; sinon il faut employer les neuroleptiques, particulièrement l'halopéridol, qui a des effets minimes sur les signes vitaux et la respiration. L'utilisation des benzodiazépines doit être évitée compte tenu de leur risque potentiel d'aggraver la dépression respiratoire. En cas d'intoxication par un stimulant (cocaïne, amphétamine, XTC), une benzodiazépine est très efficace et recommandée en première ligne pour maîtriser l'état d'agitation (9).

5. Algorithme décisionnel

Nous proposons dans ce chapitre une démarche diagnostique (arbre ou

algorithme décisionnel) (**Figure 1**) afin d'optimiser la prise en charge de l'agitation chez le patient psychotique. Nous avons tenu compte des données récentes de la littérature ainsi que de notre propre expérience. L'élément princeps, comme dans toute démarche thérapeutique, est l'établissement d'un diagnostic qui permet de proposer un traitement adéquat. En cas de psychose, un antipsychotique atypique constitue un premier choix.

6. Conclusion

La gestion de l'agitation d'un patient est une des évaluations de la qualité des interventions d'un psychiatre: on attend la solution. La réponse ne peut être simpliste sous peine de mettre en danger le patient et les intervenants, et d'entamer la confiance thérapeutique et la poursuite du processus de soins. Prendre une agitation en charge, c'est avancer en parallèle sur le plan diagnostique et thérapeutique. Le meilleur examen complémentaire à l'observation clinique est l'hétéro-anamnèse.

L'objectif des mesures prises doit être d'abord la sécurité, tant du patient que des intervenants. Cela nécessite une bonne connaissance des ressources, de l'expérience et de disposer des moyens adéquats: formation («pacification») à l'attitude juste, action à plusieurs niveaux, psychotropes. Si ces derniers doivent être proposés, on privilégie des formes orales aux parentérales, on donne un traitement qui agit sur le problème tout en tenant compte d'un effet symptomatique rapide. Dans le cas des agitations psychotiques (schizophrénie et autres), on privilégie l'olanzapine, la rispéridone, la palipéridone, l'asénapine, ou encore l'aripiprazole en cas de phase maniaque. L'halopéridol est efficace, au risque de symptômes extrapyramidaux. Les benzodiazépines sont complémentaires, mais il faut tenir compte du risque d'arrêt cardio-respiratoire. Le dropéridol et la clotiapine sont des traitements symptomatiques momentanés.

* Note:

Disponible sous forme orale dans certains pays comme la Suisse.

Références

- Citrome L, Volavka J. The psychopharmacology of violence: making sensible decisions. *CNS Spectr* 2014;19(5):411-8.
- Citrome L. Addressing the need for rapid treatment of agitation in schizophrenia and bipolar disorder: focus on inhaled loxapine as an alternative to injectable agents. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:235-45.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5TM.
- Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies 2005. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract* 2005;11(Suppl 1):5-108.
- Hankin CS, Bronstone A, Koran LM. Agitation in the inpatient psychiatric setting: a review of clinical presentation, burden, and treatment. *J Psychiatr Pract* 2011;17(3):170-85.
- DeBiasi EM, Akgün KM, Pisani M. Awake or sedated: Trends in the evaluation and management of agitation in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36(6):899-913.
- Gillies D, Sampson S, Beck A, Rathbone J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003079.
- Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD009377.
- Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13(1):26-34.
- Yildiz A, Sachs GS, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J* 2003;20(4):339-46.
- Castle DJ, Udristoiu T, Kim CY, et al. Intramuscular olanzapine versus short-acting typical intramuscular antipsychotics: comparison of real-life effectiveness in the treatment of agitation. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(1):43-53.
- Bervoets C, Roelant E, De Fruyt J, et al. Prescribing preferences in rapid tranquillisation: a survey in Belgian psychiatrists and emergency physicians. *BMC Res Notes* 2015;8:218.
- Deal N, Hong M, Matorin A, Shah AA. Stabilization and management of the acutely agitated or psychotic patient. *Emerg Med Clin North Am* 2015;33(4):739-52.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41(1):263-306.
- Nordstrom K, Zun LS, Wilson MP, et al. Medical evaluation and triage of the agitated patient: consensus statement of the American association for emergency psychiatry project Beta medical evaluation workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13(1):3-10.
- Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *Int Psychogeriatr* 2015;27(1):7-17.
- Nordstrom K, Allen MH. Alternative delivery systems for agents to treat acute agitation: progress to date. *Drugs* 2013;73(16):1783-92.
- Thomas P, Alptekin K, Gheorghe M, Mauri M, Olivares JM, Riedel M. Management of patients presenting with acute psychotic episodes of schizophrenia. *CNS Drugs* 2009;23(3):193-212.
- De Clercq M, Mourad HS, Dailliet A, et al. Agitation aiguë: définition, diagnostic différentiel et approche générale. *Neurone* 2001;6(2) (Suppl.).
- De Clercq M. Urgences psychiatriques et interventions de crise. Bruxelles: De Boeck Université, 1997.
- Cardot D. De l'agitation à la violence, comment prévenir? *JEUR* 2003;16:246-51.
- Szabo KA, White CL, Cummings SE, Wang RS, Quanbeck CD. Inpatient aggression in community hospitals. *CNS Spectr* 2015; 20(3):223-30.
- Amore M, Menchetti M, Tonti C, et al. Predictors of violent behavior among acute psychiatric patients: clinical study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62(3):247-55.
- Nourse R, Reade C, Stoltzfus J, Mittal V. Demographics, clinical characteristics, and treatment of aggressive patients admitted to the acute behavioral unit of a community general hospital: a prospective observational study. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014;16(3). pii: PCC.13m01589.
- Volavka J. Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Danub* 2013;25(1):24-33.
- Sands N, Elsom S, Gerdtz M, Khaw D. Mental health-related risk factors for violence: using the evidence to guide mental health triage decision making. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2012;19(8):690-701.
- Mallet L, Masson A, De Nayer A, et al. Moduler un traitement antipsychotique en schizophrénie: pourquoi, quand, comment? *Neurone* 2015;20(3) (Suppl.).
- Carter RG. Psycholysis with haloperidol. Rapid control of the acutely disturbed psychotic patient. *Dis Nerv Syst* 1977;38(4):237-9.
- Gillain B, Lecompte D, Dubois V, et al. Le premier épisode de schizophrénie. *Neurone* 2001;6(9), Suppl.
- De Nayer A, Lotstra F. Troubles psychotiques (pp.-). In: Claes S, Constant E, Cosyns P, De Nayer A, Dierick M, Souery D (Eds.) (2012) (troisième édition). *Manuel de psychopharmacothérapie*. Academia Press, Gent, Belgique.
- Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(2):192-208.
- Kinon BJ, Ahl J, Stauffer VL, Hill AL, Buckley PF. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18(9):597-616.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
- Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update) [Internet]. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Leicester (UK): British Psychological Society; March 2009.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Moller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6(3):132-91.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(5):318-78.
- Richmond JS, Berlin JS, Fishkind AB, et al. Verbal de-escalation of the agitated patient: Consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA De-escalation Workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13(1):17-25.
- Villari V, Rocca P, Fonzo V, Montemagni C, Pandullo P, Bogetto F. Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(2):405-13.
- Van Ruitenbeek P, Vermeeren A, Riedel WJ. Cognitive domains affected by histamine H(1)-antagonism in humans: a literature review. *Brain Res Rev* 2010;64(2):263-82.
- Constant E, Geerts P, le Cercle de Discussion Belge sur la Rémission Fonctionnelle. La rémission fonctionnelle dans la schizophrénie - Une perspective belge. In *Acta Psychiatrica Belgica*, n°113, 2013, pp.23-40.
- Zoupanos Bujard N, Bryois C. Traitement de l'agitation aux urgences somatiques. *Rev Med Suisse* 2005;27.
- Parker C, Khwaja MG. What is new in rapid tranquillisation? *J Psychiatr Intensive Care* 2010;7:91-101.
- Schiebler S, Mülle T. Un patient agressif dans mon service. Partie 2: Traitement et gestion du comportement agressif dans le contexte clinique. *Forum Med Suisse* 2014;14(31-32): 566-9.
- Howland RH. Atypical antipsychotics: special formulations for acute agitation. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2005;43(10):14-7.
- Thyssen A, Remmerie B, D'Hoore P, Kushner S, Mannaert E. Rapidly disintegrating risperidone in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a summary of ten phase I clinical trials assessing taste, tablet disintegration time, bioequivalence, and tolerability. *Clin Ther* 2007;29(2):290-304.
- van Schaick EA, Lechat P, Remmerie BM, Ko G, Lasseter KC, Mannaert E. Pharmacokinetic comparison of fast-disintegrating and conventional tablet formulations of risperidone in healthy volunteers. *Clin Ther* 2003;25(6):1687-99.
- Wilson MP, Minassian A, Bahramzi M, Campillo A, Vilke GM. Despite expert recommendations, second-generation antipsychotics are not often prescribed in the emergency department. *J Emerg Med* 2014;46(6):808-13.
- Owen RT. Inhaled loxapine: a new treatment for agitation in schizophrenia or bipolar disorder. *Drugs Today (Barc)* 2013;49(3):195-201.
- Mohr WK, Petti TA, Mohr BD. Adverse effects associated with physical restraint. *Can J Psychiatry* 2003;48:330-7.
- Knox DK, Holloman GH Jr. Use and avoidance of seclusion and restraint: consensus statement of the American association for emergency psychiatry project Beta seclusion and restraint workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13(1):35-40.
- Kapur S, Arenovich T, Agid O, et al. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am J Psychiatry* 2005;162(5):939-46.

52. Leucht S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane JM. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry* 2005;57(12):1543-9.
53. Small JG, Kolar MC, Kellams JJ. Quetiapine in schizophrenia: onset of action within the first week of treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20(7):1017-23.
54. Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(12):1228-35.
55. Agid O, Seeman P, Kapur S. The "delayed onset" of antipsychotic action—an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(2):93-100.
56. Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 2005;65(9):1207-22.
57. Muzyk AJ, Rivelli SK, Jiang W, Heinz H, Rayfield A, Gagliardi JP. A computerized physician order entry set designed to improve safety of intravenous haloperidol utilization: a retrospective study in agitated hospitalized patients. *Drug Saf* 2012;35(9):725-31.
58. Lecompte D, Floris M, Blairy S, et al. Schizophrénie et prolongation de l'intervalle QTc. *Acta Psychiatr Belg* 2003;103(3):181-6.
59. Perkins J, Ho JD, Vilke GM, DeMers G. American Academy of Emergency Medicine Position Statement: Safety of Droperidol Use in the Emergency Department. *J Emerg Med* 2015;49(1):91-7.
60. Campillo A, Castillo E, Vilke GM, Hopper A, Ryan V, Wilson MP. First-generation antipsychotics are often prescribed in the emergency department but are often not administered with adjunctive medications. *J Emerg Med* 2015;49(6):901-6.
61. Eucker SA, Barrett TW, Schriger DL. Annals of Emergency Medicine Journal Club. Are 2 drugs better than 1 for acute agitation? A discussion on black box warnings, waiver of informed consent, and the ethics of enrolling impaired subjects in clinical trials: Answers to the January 2013 Journal Club questions. *Ann Emerg Med* 2013;61(6):708-16.
62. Shale JH, Shale CM, Mastin WD. Safety of droperidol in behavioural emergencies. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(4):369-78.
63. Calver L, Drinkwater V, Gupta R, Page CB, Isbister GK. Droperidol v. haloperidol for sedation of aggressive behaviour in acute mental health: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2015;206(3):223-8.
64. Chevalier C (2006). Les patients agités dans le service des urgences au CHU d'Angers: Analyse de pratiques sur une période de six mois. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine.
65. Passamar M, Tellier O, Vilamot B. L'agitation psychomotrice, la sédation médicamenteuse et l'urgence psychiatrique chez le patient psychotique. *L'encéphale* 2011;37:448-56.
66. Moritz F, Jenrvin J, Canivet S, Gerault D. Conduite à tenir devant une agitation aux urgences. *Réanimation* 2004;13:500-6.
67. Dierick M, Anseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P (Éd.). (2003). Manuel de psychopharmacothérapie. Gent, Academia Press.
68. Suzuki H, Gen K, Takahashi Y. 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* 2014;29(1):83-8.
69. Suzuki H, Gen K. A naturalistic comparison of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine and intramuscular levomepromazine in agitated elderly patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1281-7.
70. Preßler J, Lücking M, Melter M, Gerling S. Nonsustained ventricular tachycardia in a patient with acquired long QT syndrome after levomepromazine injection. *Intensive Care Med* 2014;40(1):133-4.
71. Weeke P, Jensen A, Folke F, et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96(4):490-7.
72. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(2):401-5.
73. Sivaraman P, Rattehalli RD, Jayaram MB. Levomepromazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD007779.
74. Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4): CD007445.
75. Adasuve. Loxapine. European Medicines Agency, 2013.
76. Keating GM. Loxapine inhalation powder: a review of its use in the acute treatment of agitation in patients with bipolar disorder or schizophrenia. *CNS Drugs* 2013;27(6):479-89.
77. Siwek M. Inhaled loxapine: A novel treatment for agitation in psychotic disorders. *Psychiatr Pol* 2014;48(5):917-30.
78. Currier GW. Inhaled loxapine reduces acute agitation in people with schizophrenia compared with placebo. *Evid Based Ment Health* 2011;14(3):73.
79. Currier G, Walsh P. Safety and efficacy review of inhaled loxapine for treatment of agitation. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013;7(1):25-32.
80. Citrome L. Aerosolised antipsychotic assuages agitation: inhaled loxapine for agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder. *Int J Clin Pract* 2011;65(3):330-40.
81. Citrome L. Inhaled loxapine for agitation revisited: focus on effect sizes from 2 Phase III randomised controlled trials in persons with schizophrenia or bipolar disorder. *Int J Clin Pract* 2012;66(3):318-25.
82. Wright P, Birkett M, David SR, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158(7):1149-51.
83. Breier A, Meehan K, Birkett M, et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(5):441-8.
84. Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003729.
85. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Intramuscular olanzapine for agitated patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015;68:198-209.
86. Chan HY, Ree SC, Su LW, et al. 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* 2014;34(3):355-8.
87. Suzuki H, Gen K, Takahashi Y. A naturalistic comparison of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in agitated elderly patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3(6):314-21.
88. MacDonald K, Wilson M, Minassian A, et al. A naturalistic study of intramuscular haloperidol versus intramuscular olanzapine for the management of acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(3):317-22.
89. Hsu WY, Huang SS, Lee BS, Chiu NY. 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* 2010;30(3):230-4.
90. Wagstaff AJ, Easton J, Scott LJ. Intramuscular olanzapine: a review of its use in the management of acute agitation. *CNS Drugs* 2005;19(2):147-64.
91. Kinon BJ, Ahl J, Rotelli MD, McMullen E. Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med* 2004;22(3):181-6.
92. Walther S, Moggi F, Horn H, et al. 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* 2014;34(1):124-8.
93. Lim HK, Kim JJ, Pae CU, Lee CU, Lee C, Paik IH. Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation: a randomized open, prospective study. *Neuropsychobiology* 2010;62(2):81-6.
94. Fang M, Chen H, Li LH, et al. 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* 2012;27(2):107-13.
95. Andrezina R, Josiassen RC, Marcus RN, et al. 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)* 2006;188(3):281-92.
96. Tran-Johnson TK, Sack DA, Marcus RN, Auby P, McQuade RD, Oren DA. Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68(1):111-9.
97. Alvarez E, Bobes J, Gómez JC, et al. Safety of olanzapine versus conventional antipsychotics in the treatment of patients with acute schizophrenia. A naturalistic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(1):39-48.
98. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, Gur RE, Caroff SN. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry* 2008;69(12):1869-79.
99. Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 10:13-21.
100. Bosanac P, Hollander Y, Castle D. The comparative efficacy of intramuscular antipsychotics for the management of acute agitation. *Australas Psychiatry* 2013;21(6):554-62.
101. De Filippis S, Cuomo I, Lionetto L, et al. Intramuscular aripiprazole in the acute management of psychomotor agitation. *Pharmacotherapy* 2013;33(6):603-14.

102. Cañas F. Management of agitation in the acute psychotic patient—efficacy without excessive sedation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17 Suppl 2: S108-14.
103. Tulloch KJ, Zed PJ. Intramuscular olanzapine in the management of acute agitation. *Ann Pharmacother* 2004;38(12):2128-35.
104. Huang CL, Hwang TJ, Chen YH, et al. 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* 2015;114(5):438-45.
105. Citrome L. Comparison of intramuscular ziprasidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation: a quantitative review of efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2007;68(12):1876-85.
106. Gonzalez D, Bienroth M, Curtis V, et al. Consensus statement on the use of intramuscular aripiprazole for the rapid control of agitation in bipolar mania and schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2013;29(3):241-50.
107. Marder SR, Sorsaburu S, Dunayevich E, et al. Case reports of postmarketing adverse event experiences with olanzapine intramuscular treatment in patients with agitation. *J Clin Psychiatry* 2010;71(4):433-41.
108. Wilson MP, MacDonald K, Vilke GM, Feifel D. Potential complications of combining intramuscular olanzapine with benzodiazepines in emergency department patients. *J Emerg Med* 2012;43(5):889-96.
109. Bostwick JR, Hallman IS. Agitation management strategies: overview of non-pharmacologic and pharmacologic interventions. *Medsurg Nurs* 2013;22(5):303-7, 318.
110. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. ZYPREXA IntraMuscular (olanzapine) Injection, Powder, For Solution for Intramuscular use. July 23, 2015. <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>.
111. Currier GW, Allen MH, Bunney EB, et al. Novel therapies for treating acute agitation. *J Emerg Med* 2004;27(4 Suppl):S13-8.
112. Bushe CJ, Taylor M, Mathew M. Intramuscular Olanzapine - a UK case series of early cases. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:11.
113. Schleifer JJ. Management of acute agitation in psychosis: an evidence-based approach in the USA. *Advances in Psychiatric Treatment* 2011;17:91-100.
114. Chengappa KN, Goldstein JM, Greenwood M, John V, Levine J. A post hoc analysis of the impact on hostility and agitation of quetiapine and haloperidol among patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2003;25(2):530-41.
115. Ganesan S, Levy M, Bilsker D, Khanbhai I. Effectiveness of quetiapine for the management of aggressive psychosis in the emergency psychiatric setting: a naturalistic uncontrolled trial. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005;9(3):199-203.
116. Hatta K, Kawabata T, Yoshida K, et al. Olanzapine orally disintegrating tablet vs. risperidone oral solution in the treatment of acutely agitated psychotic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(4):367-71.
117. Vesper FH, Vesper BD, McMullan JT, Zealberg J, Currier GW. Risperidone versus haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Pract* 2006;12(2):103-8.
118. Currier GW, Chou JC, Feifel D, et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3):386-
119. Hovens JE, Dries PJ, Melman CT, Wapenaar RJ, Loonen AJ. Oral risperidone with lorazepam versus oral zuclopenthixol with lorazepam in the treatment of acute psychosis in emergency psychiatry: a prospective, comparative, open-label study. *J Psychopharmacol* 2005;19(1):51-7.
120. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry* 2001;62(3):153-7.
121. De Filippis S, Cuomo I, Lionetto L, et al. Intramuscular aripiprazole in the acute management of psychomotor agitation. *Pharmacotherapy* 2013;33(6):603-14.
122. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(2):171-6.
123. Currier GW, Citrome LL, Zimbroff DL, et al. Intramuscular aripiprazole in the control of agitation. *J Psychiatr Pract* 2007;13(3):159-69.
124. Sanford M, Scott LJ. Intramuscular aripiprazole: a review of its use in the management of agitation in schizophrenia and bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2008;22(4):335-52.
125. Audenaert K, Godenir F, Geerts P, van Gils L, Detraux J. IMPACT (Invega in the Management of Patients in the ACute seTting): Results from a Belgian study using paliperidone extended-release in the management of psychotic patients with acute agitation and/or aggression. *Acta Psychiatr Belg* 2013;113(4):21-30.
126. Pratts M, Citrome L, Grant W, Leso L, Opler LA. A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenapine for acute agitation. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(1):61-8.
127. Dold M, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):1023-33.
128. De Hert M, Vancampfort D, Detraux J (2015). Somatic problems and dual disorder patients (pp. 349-362). In: Dom G & Moggi F (Eds). *Co-occurring addictive and psychiatric disorders: a practice-based handbook from a European perspective*. Springer.
129. Floris M, Lecompte D, Mallet L, et al. Toxicomanie et schizophrénie: un défi pour la prescription d'antipsychotiques. *Neurone* 2004;9(8) (Suppl).
130. De Hert M, Katarina R, Benoit G, et al. Dual diagnosis among schizophrenic patients in Belgian psychiatric services: prevalence and available treatment options. *Acta Psychiatr Belg* 2010;110(2):43-50.
131. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-62.
132. Stahl SM (2005). *Essential psychopharmacology. The prescriber's guide*. Cambridge University Press.
133. Lacey M, Jayaram MB. Zuclopenthixol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Dec 1;12:CD010598.
134. Jayakody K, Gibson RC, Kumar A, Gunadasa S. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:CD000525.
135. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/zuclopenthixol>.
136. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/d/roperidol--im>
137. Bijsluiters Déhydrobenzépéridol. 03/2015.
138. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/l/levomepromazine>.
139. Bijsluiters Lévomépromazine. 10/2014.
140. Bijsluiters Prothipendyl. 06/2013.
141. Thomas H Jr, Schwartz E, Petrilli R. Droperidol versus haloperidol for chemical restraint of agitated and combative patients. *Ann Emerg Med* 1992;21(4):407-13.
142. Chan EW, Taylor DM, Knott JC, Phillips GA, Castle DJ, Kong DC. Intravenous droperidol or olanzapine as an adjunct to midazolam for the acutely agitated patient: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Emerg Med* 2013;61(1):72-81.
143. Richards JR, Derlet RW, Duncan DR. Chemical restraint for the agitated patient in the emergency department: lorazepam versus droperidol. *J Emerg Med* 1998;16:567-73.
144. Sporkert F, Augsburger M, Giroud C, Brossard C, Eap CB, Mangin P. Determination and distribution of clonidine (Entumine) in human plasma, post-mortem blood and tissue samples from clonidine-treated patients and from autopsy cases. *Forensic Sci Int* 2007;170(2-3):193-9.
145. Carpenter S, Berk M, Rathbone J. Clonidine for acute psychotic illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD002304.
146. Riedel M, Schmitz M, Østergaard PK, Ferrannini L, Franco MA, Alfano V, et al. Comparison of the effects of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release on cognitive performance, sedation and patient satisfaction in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, crossover study (eXtRa). *Schizophr Res* 2015;162(1-3):162-8.
147. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(2):199-204.
148. Datto C, Berggren L, Patel JB, Eriksson H. Self-reported sedation profile of immediate-release quetiapine fumarate compared with extended-release quetiapine fumarate during dose initiation: a randomized, double-blind, crossover study in healthy adult subjects. *Clin Ther* 2009;31(3):492-502.

The work of the Belgian Discussion Board
on AntiPsychotic Treatment is performed
in scientific collaboration with
the Janssen Academy.