

T. Haefliger
F. Borgeat
D. F. Zullino

Traitement des états d'agitation

Les états d'agitation posent un problème clinique important en médecine somatique comme en psychiatrie. Leur traitement vise une diminution rapide de l'agitation, pour assurer la sécurité du patient et de son entourage, et pour rétablir aussi vite que possible une relation de collaboration entre le patient et ses soignants. Les trois principales benzodiazépines (BZD) utilisées dans le traitement de l'agitation sont le lorazépam, le diazépam et le

clonazépam. Elles sont efficaces et bien tolérées, même à de hautes doses. Les antipsychotiques conventionnels tels que l'halopéridol ou le zuclopenthixol sont également efficaces mais leur utilisation est limitée par leurs effets secondaires. Les nouvelles substances telles que l'olanzapine ou la rispéridone peuvent être une alternative prometteuse. Des données préliminaires indiquent également une utilité pour le valproate.

Mots-clés :

- agitation psychomotrice
- violence
- benzodiazépines
- neuroleptiques
- anticonvulsivants

Treatment of agitation

Agitation is an important clinical problem, as well in somatic as in psychiatric medicine.

Treatment aims at a fast diminution of symptoms, to ensure the security of the patient and his entourage and to restore as soon as possible a collaborative relationship between the patient and his looking after. The three main benzodiazepines used for the treatment of agitation are lorazepam, diazepam and clonazepam. They are effective and tolerated well, even at high dosage. The conventional antipsychotics such as haloperidol or zuclopentixol are effective as well, but secondary effects limit their use. New substances such as olanzapine or risperidone may be a promising alternative. Preliminary data indicates a utility for valproate.

Med Hyg 2003 ; 61 : 1743-9

Introduction

Les états d'agitation posent un problème clinique important tant en médecine somatique qu'en psychiatrie. Phénomène hétérogène dans ses présentations cliniques et dans ses causes, l'agitation peut se définir comme un trouble comportemental, complexe et transnosologique, se caractérisant par une augmentation de l'excitation du sujet, une incapacité à rester tranquille, une augmentation de la réactivité à des stimuli, une irritabilité, des activités motrices ou verbales inadéquates et par une diminution du sommeil.

On peut distinguer différentes formes d'agitation : 1) non agressive physique (par exemple, déambulation incessante); 2) non agressive verbale (questionne sans cesse); 3) agressive verbale (cris, injures) ou 4) agressive physique (agression, violence). Il faut également distinguer les états d'agitation aigus des états d'agitation chroniques.

Nous allons essentiellement aborder le traitement médicamenteux de l'agitation violente de patients psychiatriques.

Epidémiologie

Trois grandes catégories diagnostiques sont à l'origine d'un comportement violent : 1) les troubles psychiatriques primaires; 2) les étologies somatiques et 3) les intoxications aiguës.

La plupart des troubles psychiatriques primaires peuvent se manifester par des comportements violents. Il faut cependant souligner que la majorité des individus souffrant d'une maladie mentale ne sont pas violents, et que la contribution de la maladie mentale à la violence dans son ensemble est faible. Quatre caractéristiques cliniques contribuent de manière prépondérante au risque de violence parmi les personnes avec un trouble psychique sévère : 1) une exacerbation mal contrôlée du trouble; 2) une non-compliance médicamenteuse; 3) un abus de substances et 4) une anamnèse de comportement violent dans le passé.¹ L'abus de substan-

ces, en particulier, souvent étroitement lié à une mauvaise compliance médicamenteuse, est un facteur de risque majeur pour les comportements violents.²

Evaluation

L'évaluation médicale, qui comporte un examen physique et mental rapide avec comme préoccupation principale l'exclusion d'une pathologie somatique, est essentielle durant les premières minutes de confrontation à une urgence comportementale. Avant de procéder à l'évaluation clinique du patient agité, il est souhaitable de connaître les circonstances et l'origine de la consultation, et, si possible, les informations déjà consignées au dossier (tableaux 1 et 2).

Anamnèse médicale

Signes vitaux

- Examen visuel du patient
- Examen cognitif sommaire (orientation, mémoire, etc.)
- Status physique sommaire

Tableau 1. Éléments de l'évaluation médicale.

(Adapté de la réf. 3).

Le patient est-il connu pour des allergies médicamenteuses ?

Le patient souffre-t-il d'une pathologie somatique causale qui devrait être traitée en premier ?

- Anamnèse d'effets secondaires graves au traitement envisagé ?
- Y a-t-il une contre-indication médicale à l'utilisation de certains médicaments ?
- Notion d'abus de substances ?

Tableau 2. Informations initiales essentielles.³

L'agressivité est souvent l'expression de diverses émotions (peur, révolte, irritation, colère,

culpabilité, déception) qui découlent de différentes cognitions. Le sujet peut par exemple avoir des hallucinations auditives qui lui commandent de frapper ou ressentir des hallucinations visuelles dont il cherche à se protéger. Il peut éprouver un délire, lors duquel la violence peut être perçue comme la seule alternative possible. Des troubles cognitifs importants peuvent désorienter un sujet et rendre son environnement menaçant. Il est nécessaire de s'attacher à ces dimensions afin de bien comprendre les facteurs intervenant dans l'agressivité du patient, de lui en faire prendre conscience et de chercher une solution appropriée aux problèmes sous-jacents. Toute expression d'agressivité ne devrait pas automatiquement conduire à la mise en œuvre de moyens de contrôle chimiques ou physiques. La communication et l'établissement d'une relation d'aide, lorsque cela est possible, permettent d'explorer la signification de l'agressivité et d'en favoriser l'expression verbale. Le sentiment d'être compris et d'être traité de manière respectueuse permettra au patient de mieux contrôler sa violence.

But du traitement

Lors d'une urgence comportementale, le but du traitement est une diminution rapide de l'agitation et de la violence, afin d'assurer la sécurité du patient et de son entourage, ainsi que l'établissement (ou le rétablissement), aussi précoce que possible, d'une relation de collaboration entre le patient et ses soignants.

L'induction d'un sommeil par la sédation chimique doit être considérée comme un effet secondaire indésirable. Une sédation médicamenteuse importante présente en effet plusieurs risques de complications, tels que broncho-aspiration, obstruction des voies respiratoires supérieures et réveil brusque sur un mode agité. Une autre difficulté réside dans le fait qu'un patient endormi ne peut être évalué, ni sur le plan psychopathologique (diagnostic psychiatrique), ni sur le plan physique (douleurs, déshydratation, etc.).

Choix de la médication

Pour l'instant, aucune substance ne possède une indication officielle pour le traitement de l'agitation, si l'on excepte le traitement de certaines pathologies spécifiques telles que l'état maniaque. Les connaissances limitées sur la neurobiologie de la violence et la probable implication de multiples systèmes neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, GABA, noradrénaline) ont justifié l'usage de psychotropes de différentes classes.^{4,5} Considérant l'importance de la gestion de la violence dans le traitement aigu des pathologies mentales, il est étonnant que ce domaine ait bénéficié d'aussi peu de

recherches cliniques. Il y a en effet relativement peu de littérature sur ce sujet, et en particulier très peu d'essais cliniques standardisés. Ce fait s'explique en partie par des considérations éthiques, en raison de la difficulté, voire de l'impossibilité, d'obtenir un consentement écrit chez les patients fortement agités, et par l'absence de structures de recherche appropriées à un contexte d'urgence.

En termes d'efficacité, les différences observées sont, pour certains auteurs, liées essentiellement à des questions de dosage et de pharmacocinétique.

La latence d'action dépend des substances utilisées, mais également des formes galéniques et de la voie d'administration. La voie entérale doit être privilégiée : moins traumatique, elle menace moins la relation thérapeutique ultérieure. Les formes liquides et orodispersibles sont à préférer aux autres formes galéniques en raison d'un meilleur contrôle de l'ingestion du médicament. Lorsqu'un patient ne peut être amené à accepter un traitement par voie orale, les alternatives sont les voies intramusculaire ou intraveineuse, avec une nette préférence pour la voie intramusculaire, en raison d'aspects pratiques et du risque élevé de toxicité lié à la voie intraveineuse pour de nombreux médicaments (tableaux 3 et 4).

- La disponibilité d'une forme galénique intramusculaire ou liquide
- Une faible latence d'action
- Les éventuels antécédents de réponse à une médication
- L'obtention d'une sédation cliniquement utile
- Un faible risque de provoquer des effets secondaires dangereux ou intolérables
- Les aspects diagnostiques et étiologiques
- La préférence du patient

Tableau 3. Critères de sélection pour le choix d'un médicament.

(Adapté de la réf. 3).

Benzodiazépines

Les benzodiazépines mentionnées dans la littérature sur le traitement de l'agitation sont le lorazépam (Temesta®) mais également le diazépam (Valium®), le midazolam (Dormicum®), le clonazépam (Rivotril®) et le flunitrazépam (Rohypnol®). Dans l'ensemble, les benzodiazépines sont efficaces et rapides d'action dans le contrôle symptomatique de l'agitation. Leurs principales différences sont pharmacocinétiques et les voies d'administration possibles. L'intérêt des benzodiazépines réside dans leur effet sédatif et spécifiquement anxiolytique (qui peut donc agir sur un possible moteur de l'agitation), et dans leur bonne tolérabilité. En outre, elles élèvent le seuil convulsif et se combinent favorablement avec des antipsy-

Substances	Formes galéniques	Pic plasmatique (h)	Dose unique minimale (mg)	Dose unique maximale (mg)	Intervalle minimal entre les doses (h)	Dose maximale en 24 heures (mg)	Demi-vie (h)
Lorazépam (Temesta®)	exp 1, 2,5 mg amp 1 ml = 4 mg	2 1	1	5	1	20-30	10-15
Halopéridol (Haldol®)	cp 1 mg, 10 mg gttes 2 ou 10 mg/ml amp 1 ml = 5 mg	3-6 3-6 20 min	1,0	10	1	20-30	12-38
Acétate de zuclopenthixol (Clopixol Acutard®)	1 ml = 50 mg	36	50	150	1-2 jours	150	32
Olanzapine (Zyprexa®)	velotabs 5, 10, 15 mg amp ?	5-8 15 min	5 5	20 10	1	20*	30-40
Risperidone (Risperdal®)	sol 1 ml = 1 mg	1-2	2	4	1	6-10	3 (24)**
Valproate (Dépakine®)	sirop 5 ml = 300 mg gttes 1 ml = 300 mg amp 4 ml = 400 mg	1-1,5 1-1,5 ?	5 mg/kg ***	10-15 mg/kg	1 1 4	25 mg/kg	9-16

Tableau 4. Choix de quelques substances utiles pour le traitement de l'agitation.

Exp = expidit; sol = solution. * En pratique, des doses plus importantes allant jusqu'à 50 mg sont utilisées sans problème.

** Demi-vie d'élimination de 3 heures pour la rispéridone, de 24 heures pour la fraction antipsychotique active.

*** i.v. lente : par exemple : 500-1000 mg de valproate en perfusion dans 250 cc de solution saline 0,9% sur une durée d'une heure.

chotiques sur le plan des effets secondaires de ces derniers.

La limitation principale des BZD est leur inefficacité dans le traitement de l'agressivité sur le long terme. D'autre part, leur usage au long cours comporte un risque de tolérance, de dépendance et de sevrage.

Les effets secondaires habituels, tels que troubles de la mémoire antérograde, myorelaxation avec risques de chute, ataxie, sont généralement peu importants et bien tolérés à des doses raisonnables. Ces effets deviennent cependant problématiques chez les personnes âgées, et en cas de lésion cérébrale ou de retard mental. Deux effets secondaires additionnels sont souvent mentionnés, bien qu'exceptionnellement rencontrés en clinique : d'une part, la dépression respiratoire, qui ne survient qu'avec de très hautes doses, ou chez des patients intoxiqués avec d'autres sédatifs, ou encore chez des patients avec une affection respiratoire sévère. D'autre part, une réaction paradoxale équivalente à une désinhibition frontale, dont les manifestations vont d'une irritabilité à une agressivité physique. Elle survient principalement chez des patients qui sont soit : 1) âgés ; 2) souffrant de lésions cérébrales ou d'un retard mental et 3) préalablement intoxiqués à d'autres sédatifs.⁶

Le lorazépam (Temesta®), le diazépam (Valium®) et le clonazépam (Rivotril®) sont les benzodiazépines les plus utilisées dans le traitement de l'agitation. Parmi celles-ci, le Temesta® est la substance privilégiée pour un usage parentéral en raison d'une résorption fiable et progressive, d'une demi-vie relativement courte et de l'absence de métabolite actif.

En résumé, les benzodiazépines sont des substances efficaces pour le traitement de l'agitation, bien tolérées, même à de hautes doses. Une certaine prudence s'impose chez des patients âgés, en cas de lésion cérébrale et de retard mental, et chez des patients souffrant d'une pathologie pulmonaire sévère.

Antipsychotiques

Antipsychotiques incisifs

Les antipsychotiques conventionnels, plus particulièrement les agents incisifs, ont longtemps été utilisés pour le traitement de l'agression aiguë, particulièrement dans le contexte d'une psychose active.⁴ Il n'est cependant pas démontré que ces substances ciblent sélectivement l'agression, indépendamment de leurs propriétés sédatives, rigidifiantes et antipsychotiques. D'autre part, en phase aiguë, l'action antipsychotique spécifique, c'est-à-dire dirigée contre des symptômes tels que hallucinations, délire, etc., n'intervient pas, puisqu'elle prend au moins plusieurs jours pour être manifeste. Enfin, leur usage expose le patient à un risque d'effets secondaires, tels que l'akathisie ou la dystonie aiguë, durant plusieurs jours après leur administration.

Les antipsychotiques sont absorbés facilement. L'administration orale résulte cependant en une absorption plus lente et des résultats moins prédictibles. Son pic de concentration plasmatique est atteint après plusieurs heures, contre environ 30 minutes pour la voie intramusculaire. D'autre part, un effet significatif de

premier passage hépatique existe pour les préparations orales et les concentrations plasmatiques après ingestion orale peuvent être jusqu'à 50% inférieures à celles de doses parentérales équivalentes.

Les effets secondaires communément associés avec les antipsychotiques incisés incluent le parkinsonisme (tremblements, rigidité, bradykinésie), l'akathisie, les dystonies aiguës, l'hypotension, un abaissement du seuil convulsif, un risque de torsades de pointes et le syndrome malin aux neuroleptiques.

L'akathisie, fréquente à haut dosage, est extrêmement gênante pour le patient et peut être à l'origine d'une augmentation de l'irritabilité et de l'agitation, et par là de comportements violents. C'est probablement, avec la dystonie aiguë, l'effet secondaire le plus intolérable apparaissant au début d'un traitement neuroleptique. Il est accompagné par un sentiment subjectif de mal-être, d'anxiété et d'impatience. L'akathisie répond mal aux antiparkinsoniens et outre l'usage de benzodiazépines à haut dosage, l'introduction d'un traitement bêtabloquant est suggérée. Une erreur fréquente est d'attribuer une origine psychique au mal-être et à l'agitation observés lors d'akathisie et d'augmenter la dose du traitement antipsychotique, ce qui ne fait que péjorer le problème et induit un cercle vicieux.

La dystonie aiguë prend des formes cliniques multiples telles que, par exemple, un torticolis, une sensation de langue gonflée, un trismus ou encore un laryngospasme. Elle est souvent cause d'anxiété ou de douleurs, parfois des deux. A noter que l'ajout d'une benzodiazépine prévient partiellement le développement d'une dystonie aiguë. Son apparition justifie l'usage rapide de médicaments anticholinergiques (par exemple, bipéridène (Akinéton®) 1 ml = 5 mg i.m. ou i.v. lente, ou bien procyclidine (Kemadrin®) 2 ml = 10 mg i.m. ou i.v. lente).

La survenue d'une dystonie aiguë ou d'une akathisie pose un problème clinique important, en ce sens qu'un patient ayant éprouvé ces phénomènes pourra être très réticent à prendre un traitement antipsychotique par la suite et ce vécu pourra également sérieusement perturber la relation entre le patient et son médecin.^{7,8}

Halopéridol

L'halopéridol (Haldol®) a longtemps été considéré comme l'antipsychotique typique de choix pour le traitement de l'agitation aiguë. Généralement considéré comme sûr, il est recommandé par de nombreux auteurs.^{9,10,11}

De sérieux effets secondaires ont cependant été décrits qui incluent, outre le syndrome extrapyramidal, des morts subites, des arrêts cardiaques, des syndromes malins au neuroleptique et des cas de torsades de pointes liées à un allongement du QTc.¹²

Zuclophentixol

Le zuclophentixol est disponible sous trois formes: des comprimés, une forme dépôt de longue durée (zuclophentixol décanoate) et un dépôt de courte durée (zuclophentixol acétate (ZA), Clopixol Acutard®).

Le ZA est souvent utilisé dans le traitement des états d'agitation psychotiques en raison de son effet antipsychotique et sédatif, ce dernier étant plus marqué que pour l'halopéridol, mais surtout en raison de sa facilité d'emploi. Après une injection unique de 50-150 mg, la sédation intervient rapidement. Elle est dose-dépendante et se prolonge jusqu'à trois jours. La longue durée d'action de cette forme galénique présente des avantages pour le patient car elle diminue les traumatismes physiques et surtout psychologiques secondaires à des injections contre volonté répétées. L'utilisation d'une substance avec une durée d'action aussi élevée pose cependant des questions éthiques, liées à l'autonomie du patient. Son utilisation devrait être limitée à des patients souffrant d'un trouble psychotique, non intoxiqués par une substance psychotrope, et qui ont présenté dans le passé des états d'agitation ayant duré plus de 24 heures.¹³

Les antipsychotiques sédatifs

Plus sédatifs et provoquant moins d'effets extrapyramidaux que les neuroleptiques incisés, les antipsychotiques sédatifs, tels que la lévomépromazine (Nozinan®), la clotiapine (Entumin®) ou encore le chlorprothixène (Truxal®), présentent comparativement un profil d'effets secondaires moins favorable, avec un risque d'allongement du QTc, d'hypotension, d'abaissement du seuil convulsif et des effets anticholinergiques nettement plus marqués. Ils sont contre-indiqués lors de sevrage de substances sédatives (y compris l'alcool).

Risques cardiaques

Les antipsychotiques en général, mais tout particulièrement la thioridazine (Melleril®), peuvent prolonger le QTc, et augmentent par conséquent le risque de mort subite par torsades de pointes. Par ailleurs, l'état d'agitation est en soi un facteur de risque indépendant pour la prolongation du QTc (en raison d'un tonus adrénergique élevé, et de possible déshydratation ou hypokaliémie).¹⁴ Une certaine prudence s'impose donc, tout particulièrement chez les personnes qui sont âgées, qui souffrent de problèmes cardiovasculaires préexistants ou dont l'état général est globalement diminué, mais également dans toute situation d'agitation, soit par l'utilisation de substances dénuées de risques, soit par l'utilisation de doses faibles et/ou l'adjonction de benzodiazépines.

En résumé, les antipsychotiques conven-

Bibliographie

- 1 Buckley PF. The role of typical and atypical antipsychotic medications in the management of agitation and aggression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 10): S52-S60.
- 2 Swartz MS, Swanson JW, Hiday VA, et al. Taking the wrong drugs: The role of substance abuse and medication noncompliance in violence among severely mentally ill individuals. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33 (Suppl. 1): S75-S80.

3 Allen MH, Currier GW, Hughes DH, et al. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med* 2001; (Spec. N°) 1-88.

4 Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 427-51.

5 Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl. 14): S5-S10.

6 Dietch JT, Jennings RK. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 184-8.

7 van Harten P, Hoek H, Kahn R. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999; 319: 623-6.

8 Hoge SK, Appelbaum PS, Lawlor T, et al. A prospective, multicenter study of patients' refusal of antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 949-56.

9 Cavanaugh SV. Psychiatric emergencies. *Med Clin North Am* 1986; 70: 1185-202.

10 Battaglia J, Moss S, Rush J, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 335-40.

11 Briken P, Nika E, Krausz M, et al. Atypical neuroleptics in the treatment of aggression and hostility in schizophrenic patients. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70: 139-44.

12 McAllister H, Ferner N. Rapid tranquilisation: Time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 485-9.

13 Fitzgerald P. Long-acting antipsychotic medication, restraint and treatment in the management of acute psychosis. *Aust NZ J Psychiatry* 1999; 33: 660-6.

14 Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al. Prolonged QT interval in acute psychotic patients. *Psychiatry Res* 2000; 94: 279-85.

15 Currier GW. Atypical antipsychotic medications in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl. 14): S21-S6.

16 Currier GW, Trenton A. Pharmacological treatment of psychotic agitation. *CNS Drugs* 2002; 16: 219-28.

17 Kinon BJ, Roychowdhury SM, Milton DR, et al. Effective resolution with olanzapine of acute presentation of behavioral agitation and positive psychotic symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 2): S17-S21.

18 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: 1149-51.

19 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: 441-8.

20 Davis LL, Ryan W, Adinoff B, et al. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (Suppl. 1): S1-S17.

21 Winterer G, Hermann WM. Valproate and the symptomatic treatment of schizophrenia spectrum patients. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 182-8.

22 Hilty DM, Rodriguez GD, Hales RE.

tionnels, malgré leur facilité d'administration et la perception d'une bonne efficacité clinique dans le traitement de l'agitation, ne devraient plus être utilisés en première intention, en raison de leurs effets secondaires, particulièrement extrapyramidaux et, en moindre mesure, cardiaques.

Les antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques, tels que la clozapine (Leponex®), la rispéridone (Risperdal®), l'olanzapine (Zyprexa®), sont de plus en plus reconnus pour le traitement de l'agression chronique. Leurs propriétés antiagressives semblent liées à des profils d'action sérotoninergiques et dopaminergiques particuliers et ainsi qu'à leurs effets antihistaminiques.¹⁵ L'usage des antipsychotiques atypiques dans le contexte de l'urgence est limité par les schémas de titration progressive nécessaires pour certaines substances (clozapine, quétiapine (Seroquel®) afin d'éviter des effets secondaires intolérables ou dangereux. L'autre difficulté réside dans la non-disponibilité actuelle de formes injectables. Des formes injectables ont été développées (ziprasidone, olanzapine) mais ne sont pas commercialisées en Suisse pour l'instant. L'avantage des antipsychotiques atypiques, outre un éventuel effet antiagressif spécifique, résulte de leur tolérance supérieure à celle des antipsychotiques incisés, particulièrement sur le plan des effets secondaires extrapyramidaux.

Rispéridone

Plusieurs auteurs rapportent une efficacité comparable ou supérieure à l'halopéridol dans le traitement de l'agitation.¹⁶ La rispéridone (Risperdal®) est disponible sous une forme liquide qui présente l'avantage d'une biodisponibilité plus rapide en comparaison avec le comprimé.

Olanzapine

L'olanzapine (Zyprexa®) a également démontré une efficacité comparable ou supérieure à l'Haldol® dans le traitement de l'agitation et de l'agression.^{17,18} 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 préférer en raison d'une plus grande facilité à s'assurer de leur ingestion. Une préparation intramusculaire sera peut-être disponible cette année et représentera très probablement une avancée significative dans le traitement des urgences psychiatriques. Des études récentes^{18,19} ont montré que l'olanzapine intramusculaire était plus rapidement efficace que l'halopéridol i.m. dans le traitement de l'agitation aiguë chez les patients schizophrènes.

Antiépileptiques

L'usage thérapeutique d'antiépileptiques en psychiatrie est bien documenté pour le traitement des troubles affectifs bipolaires. Le valproate (Dépakine®) est la substance antiépileptique la plus utilisée en psychiatrie, étant également utilisée dans d'autres troubles mentaux, dont le traitement de l'agitation et de l'agressivité impulsive, avec une efficacité prometteuse.²⁰

L'effet du valproate est complexe et semble lié, entre autres, à des effets sérotoninergiques et stabilisateurs de membrane. L'effet GABAergique, longtemps postulé pour cette substance, semble en revanche peu probable aux doses thérapeutiques utilisées.²¹ Ce dernier point est intéressant dans la mesure où il peut expliquer sa sédation relativement faible.

Le valproate peut être pris par voie orale ou parentérale. Par voie orale, les formes liquides ont une biodisponibilité nettement plus rapide que les formes à libération prolongée (Chrono), et devraient être utilisées préférentiellement dans le traitement de l'agitation aiguë. En cas de refus du médicament oral, le valproate peut être injecté par voie intraveineuse lente. Cette voie d'administration, à notre connaissance encore peu utilisée par la psychiatrie suisse, semble bien tolérée et sûre. Elle est utilisée de longue date en neurologie pour le traitement de certaines formes d'épilepsie. Quelques *case-reports* ont été récemment publiés, rapportant le traitement par voie i.v. de patients agités souffrant d'autisme,²² de troubles neuropsychiatriques,²³ de patients maniaques^{23,24} ou déments.²⁴ Ces traitements se sont avérés rapidement efficaces et bien tolérés. Norton,²³ dans des cas de manie, a prescrit 1000 mg de valproate par voie i.v. en perfusion dans 250 cc de solution saline 0,9%, sur une durée d'une heure, traitement qu'il a répété après quatre heures, avec une bonne efficacité et tolérance.

Sur le plan diagnostique, les patients répondant le mieux au valproate seraient par ordre hiérarchique ceux avec: 1) des syndromes cérébraux organiques; 2) un diagnostic de démence ou de retard mental et 3) un diagnostic de trouble affectif bipolaire de type maniaque.²⁵

Bien que basées sur une littérature restreinte, et donc à prendre avec une certaine prudence, ces données suggèrent une utilisation plus fréquente du valproate lors d'épisodes d'agitation, particulièrement pour certaines catégories diagnostiques.

Conclusion

Une étude récente s'est penchée sur les souhaits de patients psychiatriques quant au traitement lors d'une urgence psychiatrique. Les patients ont insisté sur l'importance

Intravenous valproate for rapid stabilization of agitation in neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 365-6.

23 Norton J. The use of intravenous valproate in acute mania. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22: 389-92.

24 Regnold WT, Prasad M. Uses of intravenous valproate in geriatric psychiatry. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 306-8.

25 Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: A critical review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 123-8.

26 Allen MH, Carpenter D, Sheets JL, et al. What do consumers say they want during a psychiatric emergency? *J Psychiatric practice* 2003; 9: 39-58.

27 Sheline Y, Nelson T. Patient choice: Deciding between psychotropic medication and physical restraints in an emergency. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1993; 21: 321-9.

que les soignants les traitent avec respect, qu'ils leur parlent, les écoutent et les impliquent dans les décisions thérapeutiques. Sur le plan médicamenteux, ils considèrent les benzodiazépines, suivies des antipsychotiques atypiques, comme les traitements de choix et ont placé l'halopéridol en queue de liste des options à envisager.²⁶ Ces résultats rejoignent ceux d'une étude plus ancienne.²⁷

La compliance au traitement sur le long terme, particulièrement sur le plan médicamenteux, est un point crucial pour un bon nombre de patients psychiatriques. L'attitude d'un patient par rapport au traitement qu'il reçoit est probablement beaucoup plus importante que les différences pharmacologiques entre les diverses modalités thérapeutiques. Lors d'un épisode d'agitation, dont la durée est par définition brève, les choix de la médication et de sa voie d'administration doivent tenir compte du vécu subjectif des patients traités, afin d'éviter de compromettre le traitement à long terme, par

une défiance du patient à l'égard du traitement médicamenteux et des soignants en général.

L'efficacité des benzodiazépines et leur bonne tolérance en font, de manière générale, le traitement de choix d'un épisode d'agitation. Si nécessaire, l'adjonction d'antipsychotiques atypiques doit être envisagée. La possible introduction au cours de cette année d'une forme injectable de l'olanzapine va certainement représenter une avancée significative dans le traitement de l'agitation.

Chez des patients agités souffrant d'une atteinte cérébrale organique (démence, retard mental), l'utilisation d'un agent antiépileptique devrait être envisagée, par voie orale ou, si nécessaire, par voie intraveineuse.

Malgré l'efficacité bien documentée de substances telles que l'halopéridol dans le traitement de l'agitation, leurs effets secondaires, en particulier extrapyramidaux, contre-indiquent leur usage en première intention.

Adresse des auteurs :

Drs Thomas Haefliger et Daniele F. Zullino, Pr François Borgeat
Département universitaire de psychiatrie adulte
Unité de psychiatrie communautaire
Sévelin, 18
1004 Lausanne
Thomas.Haefliger@inst.hospvd.ch

Implications pratiques

- Les benzodiazépines devraient être le médicament de première intention lors des épisodes d'agitation
- Les benzodiazépines sont efficaces et bien tolérées
- Les neuroleptiques conventionnels, bien qu'efficaces, ne devraient pas être utilisés en première intention en raison de leurs effets secondaires, en particulier de type extrapyramidal
- D'autres substances, telles que les antipsychotiques atypiques ou les anticonvulsivants, semblent des alternatives prometteuses

Informations de l'industrie

Cette rubrique n'engage pas la responsabilité de la rédaction

Selon une récente étude américaine, le chlorure de trospium (Spasmo-Urgénine® Néo) est très efficace

Lors du dernier congrès des urologues américains en avril 2003 à Chicago, une nouvelle étude portant sur un grand collectif de patients a attesté à nouveau l'efficacité convaincante du chlorure de trospium (Spasmo-Urgénine® Néo) lors de vessie instable et d'incontinence d'urgence mictionnelle.

Cette étude randomisée, multicentrique et à double insu a recruté 523 patients au total, traités pendant douze semaines, soit par la dose standard de 2 x 20 mg de chlorure de trospium par jour, soit par un placebo. Lors des consulta-

tions de contrôle après une, quatre et douze semaines, le CIT s'est révélé significativement plus efficace que le placebo ($p < 0,0001$).

Principaux résultats

- Le chlorure de trospium a diminué de 60% le nombre d'épisodes d'incontinence.
- Le chlorure de trospium a diminué significativement les symptômes gênants provoqués par l'urgence mictionnelle.
- Le volume des mictions a augmenté significativement, réduisant de ce fait le nombre de mictions

de près de la moitié, par comparaison aux patients sous placebo.

– Cette amélioration a eu des conséquences significatives sur la qualité de vie, en particulier chez les femmes qui représentaient presque les quatre cinquièmes du collectif de la population de l'étude.

– Le chlorure de trospium a démontré à nouveau son excellente tolérance : seul un cinquième des patients environ a constaté une sécheresse buccale (21,8%), un résultat qui peut même être relativisé si on constate que cet effet indésirable a également été rapporté par 7% des sujets sous placebo.

– Aucun des effets indésirables signalés n'a été classé dans la catégorie «sévère» et le nombre d'abandons n'était pas augmenté dans le groupe sous chlorure de trospium.

Conclusion

Grâce à son rapport avantageux entre efficacité et effets indésirables, le chlorure de trospium est une option thérapeutique porteuse d'espoir pour les patients atteints de vessie instable.

– Zinner N, et al. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: A multicenter phase III trial. *AUA Chicago 2003, Discussed Poster Session 13, DP51.*

Informations

Biomed AG
Dr M. Zenner-Weber
Ueberlandstrasse 199
8600 Dübendorf
Tél. 01 802 16 16
Fax 01 802 16 00
zenner.ma@biomed.ch

Pratique

Traitement des états d'agitation

T. Haefliger, F. Borgeat et D. F. Zullino

Med Hyg 2003 ; 61 : 1743-9

Les états d'agitation posent un problème clinique important en médecine somatique comme en psychiatrie. Leur traitement vise une diminution rapide de l'agitation, pour assurer la sécurité du patient et de son entourage, et pour rétablir aussi vite que possible une relation de collaboration entre le patient et ses soignants. Les trois principales benzodiazépines (BZD) utilisées dans le traitement de l'agitation sont le lorazépam, le diazépam et le clonazépam. Elles sont efficaces et bien tolérées, même à de hautes doses. Les antipsychotiques conventionnels tels que l'halopéridol ou le zuclopenthixol sont également efficaces mais leur utilisation est limitée par leurs effets secondaires. Les nouvelles substances telles que l'olanzapine ou la rispéridone peuvent être une alternative prometteuse. Des données préliminaires indiquent également une utilité pour le valproate.