

Agitation aiguë chez l'adulte: proposition d'un algorithme de traitement psychopharmacologique

Dre SÉVERINE CRETTOLE WAVRE^a, Dr NICOLAS ANSERMOT^a, GUIBERT SIBAILLY^a, Dr FRÉDÉRIK VANDENBERGHE^a, CAROLE GRANDJEAN^a, BRUNO TEIXEIRA ROBALO^b, Drs SYLFA FASSASSI GALLO^b, JACQUES THONNEY^b, ALESSANDRA SOLIDA-TOZZI^b, Prs PHILIPPE CONUS^b et CHIN-BIN EAP^{a,c,d,e}

Rev Med Suisse 2020; 16: 1751-5

Le traitement aigu de l'agitation en psychiatrie fait partie des situations urgentes pour lesquelles des recommandations de prise en charge sont nécessaires. Diverses recommandations internationales existantes ont été évaluées et adaptées à notre pratique clinique ainsi qu'aux médicaments disponibles en Suisse afin de proposer une stratégie de prise en charge uniformisée au sein de notre hôpital. Cette stratégie inclut un algorithme de choix de traitement avec différentes options selon la situation clinique et la voie d'administration possible. Des recommandations de doses pour les voies orale et intramusculaire, certains paramètres pharmacocinétiques, ainsi que les risques d'interactions et des mises en garde importantes figurent également dans cette recommandation clinique.

Rapid tranquilisation in adults: algorithm proposed for psychopharmacological treatment

Acute treatment of agitation in psychiatry is one of the urgent situations for which management recommendations are needed. Various existing international recommendations have been evaluated and adapted to our clinical practice and to the drugs available in Switzerland in order to propose a uniform management strategy in our hospital. This strategy includes a treatment choice algorithm with different options depending on the clinical situation and the possible route of administration. Dose recommendations for the oral and intramuscular routes, certain pharmacokinetic parameters, as well as risks of interactions and important warnings are also included in this clinical recommendation.

INTRODUCTION

L'agitation aiguë peut survenir dans le contexte de maladies psychiatriques, somatiques ou d'abus de substances. Les symptômes psychotiques sont fréquents dans de tels

contextes et peuvent contribuer à l'émergence de comportements agressifs ou violents.¹ Les recommandations existantes pour le traitement de l'agitation aiguë (ou *rapid tranquilisation* en anglais) se basent sur un certain nombre d'études cliniques, mais comme il est souvent difficile de réaliser des études bien conduites dans ces circonstances, des considérations théoriques et surtout basées sur l'expérience clinique sont également prises en compte.¹

Notre démarche vise à adapter les données issues de revues systématiques récentes de la littérature sur ce sujet^{2,3} ainsi que de diverses recommandations internationales existantes,^{1,4-6} à notre pratique clinique, ainsi qu'aux médicaments et formes galéniques disponibles en Suisse, afin de proposer une stratégie de prise en charge uniformisée au sein des Services de psychiatrie adulte du Département de psychiatrie du CHUV et disponible pour les cliniciens (www.chuv.ch/uppc).

PRINCIPES GÉNÉRAUX

Un certain nombre de principes généraux sont communs à la plupart des recommandations existantes et permettent de fixer le cadre du traitement de l'agitation aiguë.^{1,4-6}

L'agitation aiguë requiert une prise en charge urgente et prioritaire. Durant l'épisode aigu, la cause de l'agitation doit être réévaluée régulièrement. Les approches non médicamenteuses verbales et non verbales, telles que la désescalade verbale ou la régulation de la stimulation environnementale, doivent être privilégiées. Un certain nombre de ces stratégies sont décrites dans d'autres publications.^{5,7}

L'implication du patient dans la prise en charge et les choix de traitement doit être favorisée autant que possible. Si un traitement pharmacologique est jugé indispensable, avant toute prescription, il est nécessaire d'obtenir une anamnèse clinique et médicamenteuse, y compris durant les dernières 24 heures, afin de rechercher une cause iatrogène, de privilégier des médicaments qui ont été efficaces par le passé et de prévenir des interactions médicamenteuses. L'administration orale doit toujours être privilégiée dans la mesure du possible. L'administration intramusculaire (IM) est indiquée uniquement suite à l'échec de persuader le-la patient-e d'une prise orale, et doit être remplacée par la forme orale dès que possible. En cas d'injection intramusculaire, la surveillance devrait être aussi fréquente que possible, en particulier dans les 2 à 4 pre-

^aUnité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de psychiatrie générale, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^cCentre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques, CHUV, 1011 Lausanne, ^dSection des sciences pharmaceutiques, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^eInstitut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale, Université de Genève, 1211 Genève 4
severine.crettol-wavre@chuv.ch | nicolas.ansermot@chuv.ch
guibert.sibailly@chuv.ch | frederik.vandenbergh@chuv.ch
carole.grandjean@chuv.ch | bruno.robalo@chuv.ch | sylfa.fassassi@chuv.ch
jacques.thonney@chuv.ch | alessandra.solida@chuv.ch
philippe.conus@chuv.ch | chin.eap@chuv.ch

mières heures après l'injection, et ajustée en fonction de l'état d'agitation et de la dangerosité potentielle du patient. Cette surveillance doit inclure la survenue d'effets indésirables, la tension artérielle, le pouls, la température, la respiration, l'état de conscience et d'hydratation. Si la situation clinique l'exige, il peut être nécessaire de maintenir cette surveillance étroite au-delà de 4 heures après l'injection.

Dans les situations d'agitation aiguë avec antécédents de violence et risques pour l'intégrité corporelle du patient et des intervenants, la contention mécanique doit faire partie des options cliniques associées au traitement pharmacologique pour les 2 à 4 premières heures.

Après l'épisode aigu, le traitement prescrit ne doit pas être poursuivi sans une évaluation globale de la balance bénéfice-risque, notamment des effets secondaires extrapyramidaux et métaboliques.

CHOIX DE TRAITEMENT

Un algorithme de choix de traitement adapté d'un consensus américain⁴ est proposé à la **figure 1**. Cet algorithme tient compte de la cause présumée de l'agitation avec plusieurs options proposées, allant de la forme orale à l'injection intramusculaire selon la gravité de la situation. Les molécules recommandées incluent des antipsychotiques et benzodiazépines.^{1,4-6}

Le choix de traitement doit également tenir compte des comorbidités somatiques et des possibles interactions médicamenteuses avec les autres médications que le-la patient-e pourrait prendre et qui doivent également être considérées pour guider le choix de la molécule, de la dose administrée ou de la fréquence d'administration. Par exemple, la prise concomitante d'un inhibiteur enzymatique va impliquer une diminution de la vitesse d'élimination du traitement administré avec un risque d'accumulation et de surdosage. Une attention toute particulière doit être portée aux antécédents d'intervalle QT corrigé (QTc) allongé ainsi qu'à la présence de facteurs de risque de prolongation de cet intervalle (notamment comédications/substances pouvant allonger le QTc ou connues pour provoquer des torsades de pointe).

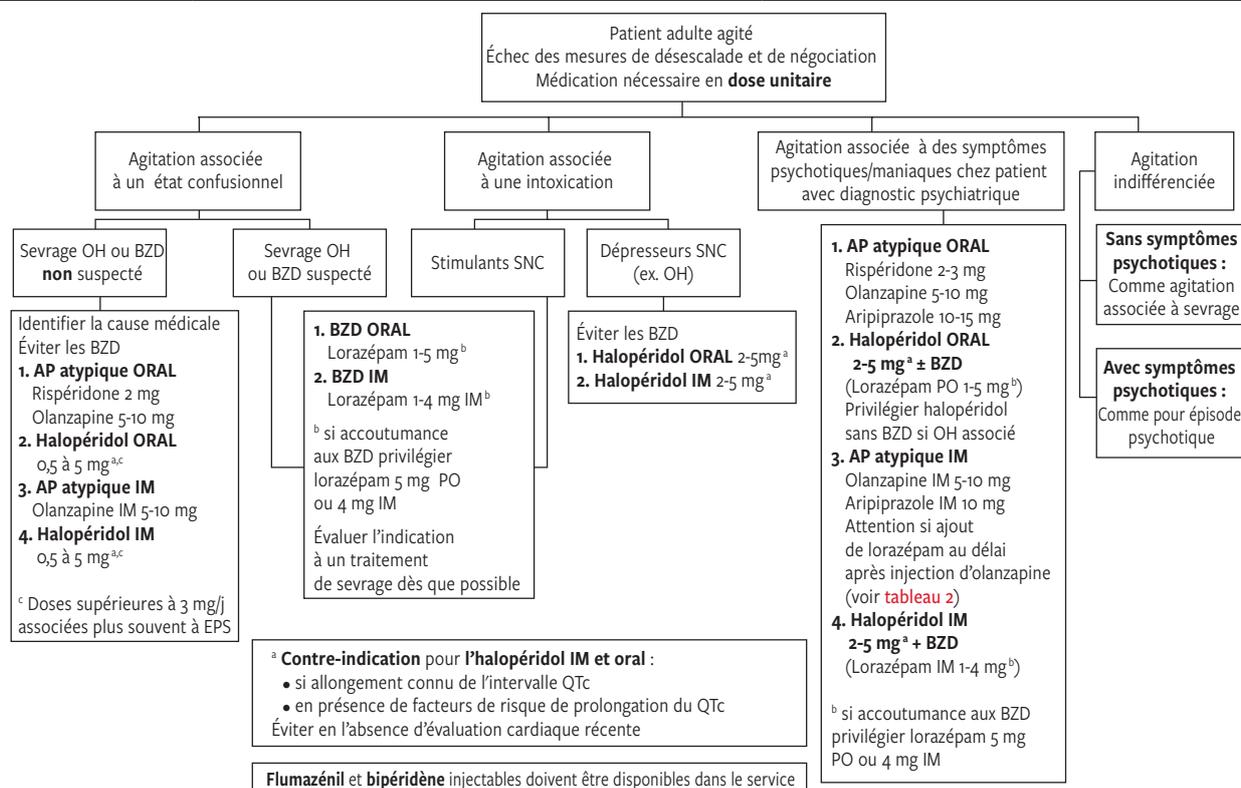
Les doses minimales efficaces doivent être utilisées en particulier chez les patients n'ayant pas bénéficié dans le passé des mêmes médications. Elles doivent également être adaptées en cas d'insuffisance hépatique, rénale et/ou respiratoire selon la médication prescrite. Les **tableaux 1** et **2** décrivent les modalités posologiques et pharmacocinétiques des traitements oraux et intramusculaires proposées dans l'algorithme. Le **tableau 3** liste les principaux risques liés aux injections intramusculaires.

En cas de problème respiratoire sévère (par exemple, BPCO, *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19)), il est recommandé de suivre l'algorithme, mais sans introduire de nouveaux traite-

FIG 1 Algorithme de choix de traitement de l'agitation aiguë²⁻⁶

Voir **tableaux 1** et **2** pour les modalités de traitement oral et intramusculaire.

AP: antipsychotique; BZD: benzodiazépine; EPS: symptômes extrapyramidaux; IM: intramusculaire; OH: alcool; SNC: système nerveux central; PO: per os.



(Adaptée de réf. 4).

TABLEAU 1 Résumé des modalités de traitement oral⁸

Tmax: temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique (à noter que l'effet sédatif peut débuter avant le Tmax); BZD: benzodiazépine; IM: intramusculaire.

Médications orales selon algorithme	Dose initiale	Intervalle entre les administrations	Dose maximale par 24 h	Tmax	Remarques
Risperidone	2-3 mg	2 h	6 mg	1 h	Réduction de posologie en cas d'insuffisance hépatique ou rénale
Olanzapine	5-10 mg	2 h	20 mg	6 h	Réduction de posologie en cas d'insuffisance hépatique Prudence en cas d'insuffisance respiratoire
Aripiprazole	10-15 mg	2 h	30 mg	3-5 h	Prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère
Halopéridol	2-10 mg	2 h (max 10 mg/12 h)	20 mg	3-6 h	Contre-indiqué: • si allongement connu de l'intervalle QTc • et/ou en présence de facteurs de risque d'allongement du QTc (comédications ou prise de substances, hypokaliémie, âge...) Éviter en l'absence d'évaluation cardiaque récente ³ Réduction de posologie en cas d'insuffisance hépatique
Lorazépam	1-5 mg (5 mg si accoutumance aux BZD)	1 h	7,5 mg (12 mg si accoutumance aux BZD)	2 h	Prudence en cas d'insuffisance hépatique et/ou respiratoire Rapidité d'action identique pour les formes orodispersible et IM

TABLEAU 2 Résumé des modalités de traitement intramusculaire⁸⁻¹¹

Tmax: temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique (à noter que l'effet sédatif peut débuter avant le Tmax); BZD: benzodiazépine; IM: intramusculaire; inj: injection; PO: per os.

^aSelon la biodisponibilité (60-70%) l'équivalence IM → PO serait d'environ 1:1,5, mais Swissmedic indique d'utiliser une équivalence plus prudente de 1:1.⁸ Pour le passage PO → IM, le rapport 1,5:1 peut être utilisé.

^bAdministration intramusculaire validée au Royaume-Uni¹⁰ et en Allemagne¹¹ mais hors indication en Suisse.

Médications IM selon algorithme	Dose	Intervalle entre administrations	Dose maximale par 24 h	Tmax	Commentaires si adjonction nécessaire	Remarques
Olanzapine	5-10 mg/inj	2 h après la 1 ^{re} inj puis 4 h après la 2 ^e inj Max 3 inj/jour	20 mg	15-45 min	Lorazépam IM possible, mais respecter délai de minimum 1 h après olanzapine IM ⁹ Équivalence: 5 mg IM = 7,5 mg PO	Réduction de posologie si insuffisance hépatique Prudence en cas d'insuffisance respiratoire
Aripiprazole	10 mg/inj	2 h Max 3 inj/jour	30 mg	1-3 h	Équivalence: 10 mg IM = 10 mg PO	Prudence en cas d'insuffisance hépatique sévère
Halopéridol	2-5 mg/inj	1 h	20 mg	20-40 min	Équivalence: ^a 5 mg IM → 5 mg PO 7,5 mg po → 5 mg IM	Contre-indiqué: • si allongement connu de l'intervalle QTc • et/ou en présence de facteurs de risque d'allongement du QTc (comédications ou prise de substances, hypokaliémie, âge...) Éviter en l'absence d'évaluation cardiaque récente ³ Réduction de posologie en cas d'insuffisance hépatique
Lorazépam ^b	0,025-0,03 mg/kg/inj ¹⁰ 0,05 mg/kg/inj ¹¹ 1-4 mg/inj (4 mg/inj si accoutumance aux BZD)	2-6 h	7,5 mg (12 mg si accoutumance aux BZD)	1-1,5 h	Olanzapine IM possible, mais respecter délai de minimum 2 h après lorazépam IM Équivalence: 2 mg IM = 2 mg PO	Prudence en cas d'insuffisance hépatique et/ou respiratoire Rapidité d'action identique pour formes IM et orodispersible

ments d'olanzapine et ainsi de privilégier la rispéridone pour l'administration orale ou l'halopéridol (± lorazépam) pour l'administration intramusculaire en l'absence de contre-indication, notamment cardiaque. Au vu du risque de dépression respiratoire, la dose minimale de lorazépam doit être prescrite et les benzodiazépines de plus longue demi-vie (telles que le diazépam) devraient être évitées. La lévomépromazine et le zuclopenthixol devraient également être évités. Dans tous les

cas, une surveillance rapprochée est préconisée ainsi que le maintien des traitements en cours si possible.

ANTIPSYCHOTIQUES

Dans la plupart des situations d'agitation, les antipsychotiques atypiques doivent être préférés aux antipsychotiques

TABLEAU 3 Principaux risques associés aux injections intramusculaires^{1,3-6}

À noter que les traitements intramusculaires sont contre-indiqués chez les patients sous anticoagulation,⁸ la voie orale doit être privilégiée chez ces patients, et la voie sous-cutanée est possible au cas par cas et pour certaines molécules uniquement.

Antipsychotiques	Benzodiazépines
<ul style="list-style-type: none"> • Perte de connaissance • Complications cardiovasculaires et respiratoires • Collapsus (risque de mort subite) • Prolongation de l'intervalle QTc et torsades de pointe • Convulsions • Sédation excessive • Effets extrapyramidaux tels que akathisie, dystonie aiguë, mouvements involontaires, dyskinésie • Syndrome neuroleptique malin 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de connaissance • Dépression respiratoire ou arrêt respiratoire • Collapsus cardiovasculaire (en particulier chez les patients recevant également la clozapine ou l'olanzapine en intramusculaire) • Réaction paradoxale avec agression

classiques en raison de leur profil d'effets secondaires plus favorable en administration aiguë et d'une efficacité similaire.¹⁻⁶ Une exception est l'intoxication à l'alcool, situation pour laquelle des données solides sont disponibles principalement pour l'halopéridol.^{4,6}

Les anticholinergiques ne doivent pas être prescrits d'office, mais seulement en cas d'antécédents ou d'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux. Il est par contre recommandé de les prescrire en réserve (per os (PO) ou IM) si la situation clinique le justifie.

En cas d'injection intramusculaire, une prudence particulière est de rigueur en présence de pathologies cardiaques documentées, de comédications et/ou prise de substances (notamment cocaïne ou alcool) pouvant allonger l'intervalle QT ou d'autres facteurs de risque de prolongation de celui-ci (hypokaliémie, âge...).

Concernant l'olanzapine, il est recommandé d'éviter l'administration parentérale chez des patients connus pour des troubles cardiovasculaires.⁸ De plus, afin d'éviter une dépression respiratoire, il est nécessaire de respecter un délai minimum entre une injection intramusculaire d'olanzapine et une injection intramusculaire de benzodiazépine (modalités décrites dans le **tableau 2**).⁹ À noter que le risque de sédation excessive et de dépression respiratoire est d'autant plus élevé dans un contexte d'alcoolisation.^{1,4}

Concernant l'halopéridol, comme indiqué dans l'algorithme, ce traitement n'est pas recommandé en première intention, sauf exception en cas d'alcoolisation, en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT, de torsades de pointe (voir contre-indications) et de l'incidence plus élevée de dystonies aiguës, qu'avec les antipsychotiques atypiques.^{1,4} En l'absence d'évaluation cardiaque récente, l'halopéridol ne devrait pas être administré au vu des alternatives disponibles en Suisse.³

Du fait de son délai d'action et du risque important d'effets extrapyramidaux aigus, l'administration de zuclopenthixol intramusculaire (Clopixol Acutard) n'est pas indiquée pour une prise en charge urgente. Bien que l'effet sédatif survienne environ 2 heures après l'injection, avec un effet maximal après 8 heures, le pic de concentration plasmatique n'est

atteint qu'environ 24 à 48 heures après l'injection en raison d'une forme galénique pouvant être qualifiée de mini-dépôt.^{1,5} Son administration peut être envisagée seulement si le-la patient-e a déjà reçu cette médication sous forme orale ou IM avec une réponse satisfaisante et une bonne tolérance. De plus, vu ses caractéristiques pharmacocinétiques (pic de concentration plasmatique retardé et demi-vie de 21 heures), il faut tenir compte des interactions avec toutes les comédications administrées dans les 3 jours suivant l'injection.

BENZODIAZÉPINES

Les propriétés pharmacocinétiques du lorazépam, notamment sa courte demi-vie, l'absence de métabolite actif, et son faible potentiel d'interactions médicamenteuses, ainsi que la commercialisation de formes orales et injectables, en font la benzodiazépine de choix pour le traitement de l'agitation aiguë.

Le temps pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) est déterminant pour la prise en charge de l'agitation aiguë, or pour le lorazépam, le T_{max} de la forme orodispersible est identique à celui de la forme intramusculaire, la rapidité d'action entre ces deux formes galéniques est donc identique.⁵ L'administration de la forme orodispersible de lorazépam est donc d'autant plus à privilégier.

À noter que l'administration intramusculaire du lorazépam comme traitement de l'agitation n'est pas officiellement indiquée en Suisse⁹ mais qu'elle l'est dans d'autres pays, notamment le Royaume-Uni¹⁰ ou l'Allemagne.¹¹ Les modalités de traitement se trouvent dans les **tableaux 1** et **2** et les risques liés aux injections intramusculaires dans le **tableau 3**. De plus, afin d'éviter une dépression respiratoire, il est nécessaire de respecter un délai minimum entre une injection intramusculaire de lorazépam et une d'olanzapine (modalités décrites dans le **tableau 2**).⁹

Ces dernières années, la forme injectable du lorazépam a souvent été indisponible en Suisse et en Europe. Dans ces circonstances et en l'absence de meilleure alternative, le diazépam injectable peut être utilisé en tenant compte de sa longue demi-vie et de la présence de métabolites actifs à très longues demi-vies. La posologie recommandée est de 0,1 à 0,2 mg/kg en injection intramusculaire en fonction de l'état d'agitation, qui peut être répétée à intervalle de 8 heures si nécessaire.⁸ Lors d'injection intramusculaire, le taux d'absorption du diazépam est variable (résorption partielle et retardée) et dépend du site et de la profondeur d'injection.⁸ Le T_{max} survient après environ 1 heure 20 (intervalle: 40 minutes-2 heures) pour le diazépam et plus tardivement pour les métabolites actifs. Vu la longue demi-vie d'élimination du diazépam et de ses métabolites actifs (diazépam: 24 à 48 heures; desméthyl-diazépam: 40-100 heures), il faut tenir compte d'un effet d'accumulation sur la première semaine en cas d'administration répétée. Ce risque est encore accru en cas d'insuffisance hépatique.⁸ En cas de comédication avec l'olanzapine injectable, au vu du risque de sédation excessive et de dépression respiratoire, un délai de 6 heures entre une injection de diazépam et une injection ultérieure d'olanzapine et un délai de 1 heure entre une injection d'olanzapine et une

injection ultérieure de diazépam sont à respecter, compte tenu de la pharmacocinétique et pharmacodynamie de ces deux molécules.

CONCLUSION

Le traitement de l'agitation aiguë est complexe et suscite de nombreuses questions de la part des soignants. La mise en place de recommandations locales de traitement de l'agitation aiguë, incluant des principes généraux, un algorithme de traitement et des modalités de prescription, devrait permettre une amélioration de la prise en charge des patients.

Conflits d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Privilégier autant que possible les approches non médicamenteuses (désescalade verbale, régulation de la stimulation environnementale)
- Baser le traitement sur la cause la plus probable de l'agitation (selon l'algorithme en **figure 1**) et utiliser les doses minimales efficaces
- Privilégier la forme orale si possible et n'administrer de médicaments sous forme intramusculaire que suite à l'échec de persuader le-la patient-e d'une prise orale, puis passer à la forme orale dès que possible
- Préférer les antipsychotiques atypiques aux classiques sauf en cas d'intoxication à l'alcool (plus de données pour l'halopéridol dans ce cas)
- En cas d'injection intramusculaire, surveiller aussi fréquemment que possible (en fonction de l'état d'agitation et de la dangerosité potentielle du patient) les paramètres vitaux et l'apparition d'effets indésirables
- Après l'épisode aigu, ne pas poursuivre le traitement prescrit sans une évaluation globale de la balance bénéfice-risque à long terme

1 Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 13^e éd. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2018.

2 Zun LS. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy for Acute Agitation. Part 1: Onset of Efficacy. J Emerg Med 2018;54:364-74.

3 *Zun LS. Evidence-Based Review Of Pharmacotherapy For Acute Agitation. Part 2: Safety. J Emerg Med 2018;54:522-32.

4 **Wilson MP, Pepper D, Currier GW, et al. The psychopharmacology of

agitation: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. West J Emerg Med 2012;13:26-34.

5 *Patel MX, Sethi FN, Barnes TR, et al. Joint BAP NAPICU evidence-based consensus guidelines for the clinical management of acute disturbance: De-escalation and rapid tranquillisation. J Psychopharmacol 2018;32:601-40.

6 *Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus.

World J Biol Psychiatry 2016;17:86-128.

7 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;13:17-25.

8 Information sur les médicaments, Swissmedic [En ligne]. Disponible sur : www.swissmedicinfo.ch

9 Base de données publiques des médicaments, France [En ligne]. Disponible sur : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php

10 electronic Medicines Compendium (eMC) UK [En ligne]. Disponible sur : www.medicines.org.uk/emc/

11 PatientenInfo-Service, Gebrauchsinformationsverzeichnis für Deutschland [En ligne]. Disponible sur : www.patienteninfo-service.de/

* à lire

** à lire absolument