

L'utilisation au besoin des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation aiguë

Sophie Sanfaçon

Résumé

Bien que les antipsychotiques atypiques se soient avérés efficaces dans le traitement chronique de la schizophrénie, leur utilisation au besoin (en « p.r.n. ») pour le traitement de l'agitation aiguë (psychotique ou non) est controversée. Cette pratique semble être de plus en plus fréquente et rapportée dans les consensus d'experts, mais les études cliniques sur l'utilisation des antipsychotiques atypiques au besoin (olanzapine, quétiapine, rispéridone) restent peu nombreuses. Le présent article fait un tour d'horizon de la pharmacologie et de la littérature entourant cette controverse afin de guider la décision clinique.

Cas clinique

Une femme de 53 ans, non fumeuse, souffrant d'une décompensation de schizophrénie à la suite de l'arrêt de sa médication, est hospitalisée à l'unité de soins psychiatriques. À domicile, ses symptômes de schizophrénie étaient contrôlés depuis 5 ans sous olanzapine 15 mg par jour en monothérapie. Depuis son arrivée à l'urgence, la patiente s'est vu prescrire la médication suivante : olanzapine 20 mg régulier au coucher et olanzapine 10 mg aux 6 heures au besoin contre l'agitation (les deux prescriptions étant servies sous forme de comprimés à dissolution rapide de type « Zydis »). Une intolérance à l'halopéridol (laryngospasme) est mentionnée au dossier antérieur ainsi que plusieurs échecs thérapeutiques (sous rispéridone, loxapine et thioridazine). Selon les notes des soins infirmiers, la patiente aurait reçu 50 mg d'olanzapine en moins de 24 heures. Sa dernière dose au besoin d'olanzapine remonte à 8 h ce matin et, vers 10 h, l'infirmière note une présence toujours aussi importante de propos délirants et de comportements hallucinatoires. Bien que la patiente n'ait pas pris d'antipsychotique typique récemment, elle présente de la roue dentée de novo (rigidité) aux deux membres supérieurs. L'équipe traitante se demande si elle ne devrait pas remplacer les doses au besoin d'olanzapine par la quétiapine, qui présenterait, semble-t-il, un risque moindre de symptômes extrapyramidaux (SEP).

Que savons-nous réellement au sujet de l'utilisation des antipsychotiques atypiques pris au besoin (en « p.r.n. ») dans le traitement de l'agitation aiguë? Le présent article traitera de trois antipsychotiques atypiques, soit l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. Les médicaments non commercialisés au Canada au

moment de la rédaction du présent article (ziprasidone et olanzapine intramusculaire) ainsi que la clozapine ne seront pas abordés.

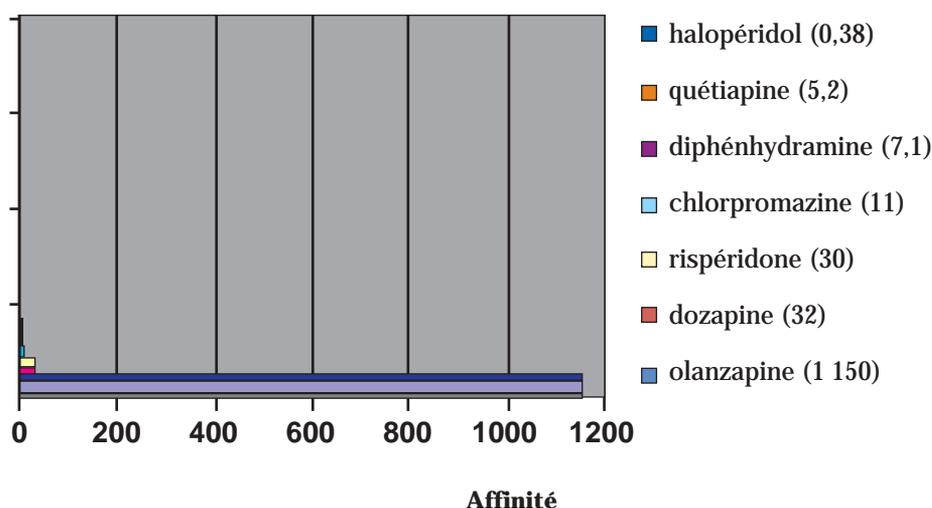
Différencier agitation et psychose

Par définition, l'agitation signifie « l'état d'une personne en proie à des émotions et des impulsions diverses, et qui ne peut rester au repos »¹. Par contraste, la psychose se définit comme une « maladie mentale affectant de manière essentielle le comportement »¹. Ainsi, un patient agité n'est pas nécessairement psychotique et vice-versa. Prenons deux exemples simples à conceptualiser. D'une part, l'agitation sans psychose peut s'illustrer par un patient en abus d'une substance telle que l'alcool qui est agité et présente des comportements socialement non acceptables, parfois agressifs, sans pour autant être franchement psychotique. D'autre part, l'inverse, soit l'existence de psychose sans agitation, est également possible. Cela pourrait s'appliquer au cas présenté ci-haut : une patiente délirante, mais qui reste calme au cours d'une phase aiguë de sa maladie.

Il est important de savoir qu'il est reconnu que le début de la résolution de l'épisode psychotique de type schizophrénique se produit généralement en 4 à 6 semaines². Il s'agit d'un processus de rémission à évolution progressive et non spontanée se déroulant sur plusieurs jours, même plusieurs semaines². Ainsi, bien qu'un patient reçoive l'antipsychotique à dose optimale pour sa condition clinique, l'amélioration des symptômes de psychose ne pourra pas s'instaurer d'une manière rapide et perceptible en quelques heures. De la même façon, des doses suprathérapeutiques ou une dose de charge d'antipsychotique n'accéléreront pas le déclin de la psychose. En général, les doses surthérapeutiques d'antipsychotiques ne présentent pas une efficacité supplémentaire, mais plutôt un risque accru d'effets indésirables³. On croyait faussement jadis que l'utilisation de hautes doses d'antipsychotiques (p. ex. halopéridol 100 mg) allait résoudre la psychose plus rapidement : c'est ce qu'on appelait la neuroleptisation rapide². Actuellement, la stratégie de traitement

Sophie Sanfaçon, M.Sc., est pharmacienne au Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Général de Montréal.

Figure 1 : Affinité pour le blocage des récepteurs histaminiques H_1 *



* $10^{-7} \times 1/K_d$ où K_d est la constante de dissociation à l'équilibre exprimée en mole.

Adapté de Richelson E. J Clin Psychiatry 1999;60(suppl 10):5-14.

préconisée est la « tranquillisation rapide », qui consiste à calmer rapidement le patient sans pour autant amener une sédation excessive².

Puisque l'on sait que l'utilisation d'antipsychotiques à haute dose ne semble pas amener une résolution des symptômes psychotiques plus hâtive que les doses thérapeutiques, il ne serait pas justifié pour cette raison d'avoir utilisé 50 mg d'olanzapine en moins de 24 heures afin de diminuer les symptômes psychotiques.

Traitement usuel de l'agitation aiguë

L'agitation est un état très complexe au niveau psychoneurologique, mais les agents réduisant le tonus dopaminergique ou noradrénergique ou les agents augmentant le tonus sérotoninergique ou GABAergique diminueraient l'agitation indépendamment de son étiologie⁴. Il est généralement reconnu que le traitement standard consiste à utiliser une benzodiazépine seule et/ou un antipsychotique atypique⁴. L'une des combinaisons les plus étudiées et utilisées est le lorazépam 2 mg en combinaison avec l'halopéridol 5 mg, donnés par la voie intramusculaire (IM) ou orale⁴. La benzodiazépine produit un effet sédatif et anxiolytique. Globalement, le lorazépam à raison de 2 mg intramusculaire aurait un début d'action d'environ 30 minutes⁵⁻⁶. L'halopéridol a pour sa part une forte liaison au niveau des récepteurs dopaminergiques D_2 ⁵⁻⁶. Cependant, son mécanisme d'action exact contre l'agitation reste hypothétique, bien qu'il soit généralement mentionné qu'un blocage des récepteurs D_2 serait impliqué⁵⁻⁶. Malgré le fait que l'on obtienne globalement une diminution de l'agitation avec l'halopéridol (5 mg intramusculaire) en environ 30 minutes, l'effet antipsychotique prendra plusieurs jours et même plusieurs semaines avant de s'instaurer².

Les études cliniques ont démontré que l'halopéridol 5 mg IM aurait une efficacité comparable à celle du lorazépam 2 mg IM^{4,6}. Cependant, plusieurs études cliniques supplémentaires seraient nécessaires afin de bien connaître les doses optimales de ces deux agents. Baldessarini a combiné et analysé trois études et a démontré que la dose optimale d'halopéridol au niveau de l'efficacité (et non d'un équilibre clinique entre l'efficacité et la sécurité) serait de 10 mg IM⁷. Ainsi, on pourrait se demander si une dose plus élevée de lorazépam (p. ex. 4 mg) pourrait être plus efficace et aussi sécuritaire que 2 mg de lorazépam. Bienek et ses collaborateurs se sont même demandé si l'utilisation de lorazépam à dose plus élevée ne donnerait pas alors la possibilité d'utiliser une benzodiazépine en monothérapie⁶. On pourrait également s'interroger sur l'utilisation de doses plus faibles d'halopéridol (p. ex. 2 mg IM), qui pourraient peut-être présenter un risque moindre de SEP et une efficacité comparable à la dose reconnue de 5 mg d'halopéridol. Étant donné le manque d'études cliniques, ces questionnements restent encore aujourd'hui sans réponse.

Pharmacologie des antipsychotiques atypiques

Tel que le démontre la figure 1, les antipsychotiques atypiques ont un effet antihistaminique au niveau du récepteur 1 (H_1) plus prononcé que l'halopéridol *in vitro*⁸. L'olanzapine serait probablement le médicament le plus antihistaminique (anti- H_1) qui existe jusqu'à présent puisqu'il a une affinité supérieure à la diphénhydramine⁸. Le blocage des récepteurs H_1 , à court terme, se traduit en clinique par un effet sédatif⁸. Il n'existe actuellement pas de règles de conversion ou d'équivalence entre les doses sédatives d'anti- H_1 , d'antipsychotiques atypiques ou de benzodiazépines. Cependant, il faut garder à l'esprit que le blocage des récepteurs H_1 peut potentialiser l'effet dépressif du système nerveux central produit par d'autres médicaments⁸.

Tableau I : Estimation de l'occupation des récepteurs D₂ pour certains antipsychotiques atypiques à différentes doses

OLANZAPINE						
Dose (mg)	5	10	15	20	30	40
Occupation des récepteurs D ₂ (%)	55	73	75	76	83	88
QUÉTIAPINE						
Dose (mg)	150	600				
Occupation des récepteurs D ₂ (%)	2	22				
RISPÉRIDONE						
Dose (mg)	2	> 6				
Occupation des récepteurs D ₂ (%)	60	≥ 80				

Adapté de Remington G et Kapur S. J Clin Psychiatry 1999;60(suppl 10):15-20 et Kapur S et coll. Am J Psychiatry 1999;155(7):921-8.

Dans les études utilisant le PET (« positron emission tomography ») scan, méthode permettant d'observer *in vivo* chez l'humain l'occupation des récepteurs neurologiques par la médication, on estime que l'occupation de 50 % à 60 % des récepteurs D₂ est associée à un effet antipsychotique thérapeutique^{3,9}. Un taux d'occupation supérieur à 60 %-70 % serait associé à un risque accru de SEP sans pour autant susciter une meilleure réponse thérapeutique au niveau de la psychose⁹. C'est ce qu'on pourrait appeler l'index thérapeutique étroit des antipsychotiques. La relation proportionnelle entre la dose de certains antipsychotiques atypiques et l'occupation des récepteurs D₂ est illustrée dans le tableau I.

Selon le tableau I, il est clair que l'utilisation de doses très élevées d'olanzapine augmente le risque de SEP par rapport à l'utilisation de doses plus faibles comme 20 mg et moins^{3,9}. Bien que, cliniquement, les SEP semblent être moins présents à la suite de l'utilisation d'olanzapine par rapport à l'utilisation de rispéridone à des taux d'occupation des récepteurs D₂ comparables, ce phénomène pourrait s'expliquer par l'activité antimuscarinique de l'olanzapine qui crée un effet protecteur contre les SEP³. Cependant, la survenue de SEP, telle la rigidité de la patiente, est possible en cas d'utilisation de l'olanzapine à haute dose, qui perdrait sa spécificité ou ses propriétés atypiques¹⁰.

Comme l'olanzapine est principalement métabolisée au cytochrome P450 1A2, un patient ayant un métabolisme induit (souvent associé au tabagisme et au sexe masculin) pourrait nécessiter des doses plus élevées¹¹⁻¹². Puisque la patiente ne semble pas avoir un métabolisme du 1A2 induit (elle est non fumeuse et a été stable plusieurs années sous olanzapine 15 mg par jour), il ne serait pas justifié d'utiliser d'emblée des doses supérieures à 15-20 mg par jour dans ce cas-ci, d'autant plus que l'épisode de décompensation semble avoir été précipité par un arrêt de la prise de la médication par la patiente.

Quant à la quétiapine, les proportions d'occupation des récepteurs D₂ seraient faussement plus basses qu'elles ne le sont réellement. La quétiapine, un peu comme la clozapine, se lierait de manière pulsatile ou transitoire au niveau des récepteurs D₂^{3,9}. La quétiapine aurait un risque moindre de SEP que l'olanzapine ou la rispéridone¹⁰. Ainsi, le concept d'index thérapeutique étroit s'appliquerait moins bien à la quétiapine. Bien que la modification de l'ordonnance d'olanzapine au besoin pour la quétiapine (au besoin) chez la patiente puisse théoriquement avoir un effet bénéfique sur ses symptômes de rigidité, il ne faut pas oublier que l'effet des antipsychotiques sur les SEP dépend aussi de la médication concomitante (dans ce cas-ci, l'olanzapine 20 mg par jour) et de la variabilité interindividuelle.

Études sur l'utilisation des antipsychotiques atypiques pris au besoin

Olanzapine

Il n'existe actuellement aucune étude contrôlée et publiée sur l'olanzapine per os prise au besoin. Un rapport de 57 cas patients sous l'olanzapine en comprimé à dissolution rapide (Zydis) fait état d'une utilisation de 15 à 20 mg/jour pris régulièrement pendant 1 à 2 semaines afin d'obtenir une dose de charge sécuritaire d'antipsychotique atypique¹¹. La première évaluation de l'efficacité est effectuée dans l'intervalle de 12 à 24 heures post-dose¹¹. Cet intervalle est peu précis et éloigné de la prise de la médication; cela ne permet pas de savoir si l'olanzapine prise au besoin pourrait avoir une efficacité dans les minutes ou les heures suivant la prise de la médication. L'état de la majorité des patients s'est amélioré dans l'intervalle de 12 à 24 heures selon le score CGI (« clinical global impression » ou impression globale clinique) moyen de 2,43 (le score de 2 signifie une grande amélioration et le score de 3 signifie une légère amélioration), mais il n'y avait pas de groupe de comparaison ou témoin¹¹. Sans groupe de comparaison,

il est difficile de cerner l'efficacité réelle ou la place de l'olanzapine prise au besoin dans la pharmacothérapie de l'agitation.

Bien que les auteurs aient utilisé la formulation à dissolution rapide (Zydis), celle-ci est considérée bioéquivalente au comprimé régulier¹². Il n'y aurait pas de différence significative pour l'absorption entre ces deux formulations¹². L'avantage clinique du comprimé à dissolution rapide est qu'il permet de diminuer les risques d'inobservance du patient (en crachant ou cachant la médication)¹².

Quatre études ont été publiées sur l'olanzapine intramusculaire dans le traitement de l'agitation aiguë, mais cette formulation ne sera pas commercialisée au Canada avant l'année 2004. Il faut savoir que les résultats obtenus avec la formulation intramusculaire ne sont pas transférables à l'utilisation par voie orale, puisque leurs paramètres pharmacocinétiques sont différents¹². Le pic sérique de l'olanzapine intramusculaire est à environ 15 minutes, comparativement à 6-8 heures pour l'olanzapine orale¹². Ainsi, bien qu'il ne soit pas impossible que des effets sédatifs surviennent avant le pic sérique de l'olanzapine par voie orale, le pic sérique se trouve beaucoup plus tard que dans le cas de l'olanzapine intramusculaire.

Risperidone

Il existe une étude utilisant la rispéridone dans le traitement de l'agitation aiguë dont l'issue d'efficacité était mesurée dans un court intervalle de temps (jusqu'à 2 heures post-dose)¹³. L'objectif primaire était de comparer l'efficacité et l'innocuité entre la combinaison de rispéridone 2 mg (sous forme de solution liquide) et de lorazépam 2 mg (par voie orale) à la combinaison d'halopéridol 5 mg (par voie intramusculaire) et de lorazépam 2 mg (par voie intramusculaire)¹³. L'assignation des patients à chacun des groupes était non aléatoire puisque, au départ, les patients choisissaient le groupe de traitement¹³. Trente patients ont été inclus dans chacun des groupes¹³. Le patient et le personnel traitant connaissaient le groupe de traitement de chacun des participants, mais les chercheurs qui procédaient aux mesures d'efficacité et d'innocuité n'étaient pas mis au courant du groupe de traitement¹³. Cependant, les mesures prises afin de garder l'insu chez les chercheurs n'étaient pas mentionnées dans l'article. Bien que l'étude ait obtenu l'approbation d'un comité d'éthique, il n'y avait pas de formulaire de consentement, mais les patients recevaient de l'information écrite sur la médication avant leur enrôlement¹³. L'efficacité a été mesurée avec l'échelle PANSS (échelle des symptômes positifs et négatifs ou « Positive and Negative Symptoms Scale » incluant 5 items reliés à

l'agitation, soit l'excitation, l'hostilité, les comportements hallucinatoires, la non-coopération et le faible contrôle des impulsions) à 30 et 60 minutes ainsi qu'avec l'échelle CGI pour le changement du comportement (impression globale clinique ou « clinical global impression ») à 15, 30, 60 et 120 minutes¹³. L'innocuité était vérifiée au minimum une fois entre la 2^e et la 24^e heure suivant l'administration de la médication, et les visites médicales supplémentaires étaient notées¹³. Les chercheurs mesuraient à 24 heures la survenue de SEP chez tous les patients¹³. Cette étude était appuyée en partie par l'industrie pharmaceutique¹³.

Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 18 à 65 ans, la moyenne étant d'environ 37 ans¹³. La population était issue d'une seule urgence psychiatrique et les diagnostics (posés par le service d'urgence) étaient variés : la schizophrénie (2 patients, tous dans le groupe IM), la manie (2 patients, tous dans le groupe per os) et la psychose non spécifique (56 patients au total, 28 dans chacun des groupes)¹³. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le score PANSS (groupe IM : 28,5; groupe per os : 26,7; IC 95 % : -1,1- 4,6) à l'enrôlement¹³. Ces scores pourraient se traduire par une agitation allant de plutôt modérée à importante (score total de 5 : absence d'agitation; score total de 35 : agitation extrême). Globalement, les deux groupes de patients ont montré une amélioration clinique lors des deux mesures du PANSS pour les cinq items et il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes¹³. Le score CGI s'est également amélioré dans chacun des groupes sans différence significative entre le groupe IM et le groupe per os¹³. Un patient du groupe IM a développé de la dystonie dans les 24 heures suivant l'enrôlement et un patient du groupe per os a dû recevoir par la suite de l'halopéridol IM¹³.

La généralisation de cette étude devrait se limiter à une clientèle de patients adultes. De plus, cette étude n'incluait que peu de patients en décompensation de schizophrénie et de manie, qui sont généralement deux populations fréquentes dans les autres études en urgence psychiatrique. L'absence de randomisation et de double insu peut nous amener à nous questionner sur les aspects suivants : Les mesures non pharmacologiques ou l'approche interpersonnelle du personnel traitant au courant du traitement auraient-elles pu favoriser l'amélioration des patients d'un groupe plutôt que de l'autre? Quelles mesures étaient prises pour que le groupe de traitement demeure à l'insu des chercheurs?

Il ne faudrait surtout pas oublier que les deux groupes recevaient le lorazépam, ce qui permet difficilement d'évaluer l'efficacité précise de la rispéridone administrée en monothérapie.

La quétiapine

Une étude pilote ouverte, sans groupe de comparaison, sur l'utilisation de la quétiapine titrée selon la réponse clinique a été réalisée auprès de 33 patients (population totale prévue de 50 patients)¹⁴. Les patients étaient recrutés dans un seul centre et l'étude était entièrement commanditée par l'industrie pharmaceutique¹⁴.

Les diagnostics à l'urgence étaient les suivants : schizophrénie (43 %), psychose non spécifique (33 %), manie (12 %) et abus de substance (12 %)¹⁴. Les deux échelles utilisées étaient l'OAS (échelle évaluant l'agressivité ou « Overt Aggression Scale ») et le BPRS modifié (échelle abrégée d'appréciation psychiatrique ou « Brief Psychiatric Rating Scale ») et les scores moyens de départ étaient respectivement de 3,7 (sur un maximum de 16, 16 étant de l'agressivité extrême au niveau de tous les items) et de 13 (sur un maximum de 20, 20 étant le score maximal de symptômes psychiatriques pour ce BPRS modifié)¹⁴.

Les doses moyennes utilisées aux jours 1, 2 et 3 étaient respectivement de 250, 350 et 400 mg¹⁴. Les diminutions des scores OAS et BPRS étaient statistiquement significatives à tous les jours suivant la journée initiale de traitement (OAS : $p < 0,001$ aux jours 3 et 4; $p < 0,01$ aux jours 2 et 5; BPRS : $p < 0,001$ aux jours 3 et 4; $p > 0,01$ aux jours 2 et 5)¹⁴. Il ne faut pas oublier qu'il n'y avait pas de groupe témoin. Les effets indésirables mentionnés dans cette étude sont l'augmentation de la durée du sommeil, la sédation et la fatigue étant survenues chez respectivement 14, 12 et 6 patients¹⁴.

L'échelle OAS est une échelle mesurant uniquement l'agressivité et non l'agitation dans son ensemble¹⁴. Bien que l'échelle BPRS soit validée et largement utilisée dans les essais cliniques, elle évalue les symptômes psychotiques et non psychotiques principalement reliés à la schizophrénie et elle n'est pas spécifique à l'agitation. À l'origine, cette échelle est à 18 items cotés de 1 à 7 (1 = absence, 7 = extrêmement grave)¹⁵. Il arrive parfois que certains chercheurs écourtent cette échelle de quelques items afin de mesurer une composante plus spécifique de la maladie (p. ex. l'agitation). Cependant, on garde généralement le même système de cotation de sévérité de 1 à 7 pour les items sélectionnés. Dans cette étude pilote, les chercheurs ont considérablement modifié le BPRS en ne sélectionnant que 5 des 18 items (la mégalomanie, la méfiance, le contenu inhabituel de la pensée, les comportements hallucinatoires et la désorganisation conceptuelle¹⁴) et en tronquant le système de cotation de sévérité réparti originalement de 1 à 7 pour une cotation modifiée de 1 à 4¹⁴. Bien que l'échelle BPRS soit validée et largement utilisée, les modifications apportées dans cette étude ne semblent pas avoir été

spécifiquement validées ni utilisées dans d'autres études portant sur l'agitation aiguë. De plus, ce BPRS modifié reflète plutôt l'état psychotique du patient que les comportements d'agitation. Ces modifications rendent alors pratiquement impossible la généralisation de ces résultats à ceux des autres études ayant utilisé le BPRS.

Il n'y a pas de spécification sur la comédication permise et utilisée¹⁴. Puisqu'il n'y avait aucun groupe témoin, il est difficile de cerner la place de la quétiapine dans la thérapie de l'agitation aiguë. De plus, l'évaluation psychiatrique faite de 12 à 24 heures après le début du traitement ne répond pas à la question clinique sur l'efficacité rapide (en quelques minutes ou quelques heures) de la quétiapine advenant une utilisation au besoin. On ne mentionne pas de suivi systématique ou de valeurs des paramètres cardiovasculaires des patients (tension artérielle, pouls)¹⁴, ce qui aurait été fort intéressant compte tenu du risque potentiel d'hypotension orthostatique possible avec la quétiapine¹⁰.

Consensus d'experts

Un consensus d'experts américains sur l'urgence psychiatrique mentionne l'utilisation d'antipsychotiques atypiques par voie orale en combinaison avec les benzodiazépines¹⁶. L'utilisation d'un antipsychotique atypique en monothérapie ne constituerait pas un choix de première ligne pour le traitement de l'urgence psychiatrique¹⁶. En général, les benzodiazépines en monothérapie ou en combinaison avec un antipsychotique typique ou atypique sont en première ligne de traitement¹⁶. Il est à noter que le consensus est issu des résultats d'un sondage écrit qui a été distribué à 50 experts en urgence psychiatrique pratiquant dans un milieu universitaire ou une urgence psychiatrique et experts publiant sur le sujet¹⁶.

Des données partielles d'un consensus québécois en urgence psychiatrique mentionnent, pour sédatonner un patient agité sans abus de substance, l'utilisation de divers médicaments. En première ligne, on retrouve l'halopéridol, la loxapine, le zuclopenthixol acétate (Clopixol Acuphase^{MD}), la combinaison neuroleptique typique et le lorazépam ainsi que l'olanzapine en comprimé à dissolution rapide¹⁷. En deuxième ligne de traitement, on mentionne la rispéridone sous forme liquide, l'olanzapine en comprimé régulier ainsi que la quétiapine¹⁷. Il n'y avait pas de tendance sur la place dans la thérapie de l'utilisation des benzodiazépines en monothérapie¹⁷. Il est à noter que le consensus regroupe l'opinion de 29 médecins pratiquant au Québec¹⁷, mais la méthodologie de la sélection des experts n'est pas connue pour l'instant. Seulement des données partielles du consensus québécois sont disponibles pour le moment

puisque celui-ci n'a pas encore été publié. Il est à noter que ce dernier document a été subventionné par l'industrie pharmaceutique, avec la mention « subventions sans restriction à l'éducation médicale »¹⁷.

Dénouement du cas patient

Afin de diminuer les effets indésirables de rigidité et de somnolence, les doses au besoin d'olanzapine ont été cessées. De plus, la dose quotidienne d'olanzapine a été ramenée à 15 mg, tel que prescrit à domicile. La rigidité a disparu dans les 3 jours suivants et la somnolence en environ 24 heures. Le lorazépam à raison de 1 à 2 mg par voie orale, sublinguale ou intramusculaire a été prescrit au besoin, répétable aux 2 heures en cas d'agitation importante seulement. L'épisode de psychose de la patiente s'est ainsi grandement amélioré après une période de 3 semaines.

Conclusion

Il n'existe que très peu d'études sur l'utilisation des antipsychotiques atypiques pris au besoin pour le traitement de l'agitation. On ne peut alors pas recommander d'emblée l'utilisation des antipsychotiques atypiques pris au besoin en première intention de traitement de l'agitation aiguë. À court terme ou en cas d'utilisation au besoin, on soupçonne que l'effet sédatif obtenu majoritairement par l'effet antihistaminique des antipsychotiques atypiques contribue fortement à la diminution de l'agitation. Des études avec des groupes témoins comprenant le traitement standard (halopéridol 5 mg et lorazépam 2 mg) seraient nécessaires afin de connaître les posologies optimales à utiliser ainsi que la place des antipsychotiques atypiques pris au besoin dans la pharmacothérapie du traitement de l'agitation aiguë.

Pour toute correspondance :

Sophie Sanfaçon

Département de pharmacie

Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Général de Montréal

1650, avenue Cedar, Montréal (Québec) H3G 1A4

Courriel : sophie.sanfacon@muhc.mcgill.ca

Abstract

Although atypical antipsychotics have been proven effective in the chronic treatment of schizophrenia, their use on an as needed-basis (prn) for treatment of acute restlessness (whether psychotic or not) is controversial. This practice seems to be spread more and reported more frequently in the expert field, but clinical studies on the use of atypical antipsychotics on an as needed-basis (olanzapine, quetiapine, risperidone) is not common. This article gives a general overview of the pharmacology and of the literature related to this controversial matter to guide the clinical decision.

Références

1. Dictionnaires Le Robert. Le Nouveau Petit Robert, dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française. 1993.
2. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH et coll. Principles and practice of psychopharmacology. Baltimore. Md: Williams and Wilkins; 1993:93-184.
3. Remington G, Kapur S. D2 and 5-HT2 receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using PET. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 10):15-19.
4. Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 14):11-20.
5. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom I et coll. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997;5(4):335-40.
6. Bieniek S, Ownby RL, Penalver A, Dominguez RA. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy* 1998;18(1):57-62.
7. Baldessarini RJ, Cohen B, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(1):79-91.
8. Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 10):5-14.
9. Kapur S, Zipursky R, Remington G, Corey J, Dasilva J, Wilson A, Houle S. 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J of Psychiatry* 1998;155(7):921-8.
10. Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 10):31-41.
11. Karagianis JL, Dawe IC, Thakur A, Bégin S, Raskin J, Roychowdhury S et coll. Rapid tranquilisation with olanzapine in acute psychosis: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 2):12-16.1.
12. Eli Lilly Canada. Prise en charge du patient en phase aiguë. Zyprexa intramusculaire à action rapide. 2002. 30 p.
13. Currier G et coll. 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.
14. Ganesan S, Levy M, Bilsker D. MR412: Effectiveness of quetiapine treatment of aggressive psychosis in the emergency psychiatric setting: a naturalistic pilot study. Affiche présentée à la rencontre annuelle de l'APA (American Psychiatric Association), 17-22 mai 2003, San Francisco, États-Unis.
15. Sajatovic M, Mullen JA. Répertoire d'échelles de cotation pour l'évaluation de maladies mentales sérieuses. 2001. Réalisé à titre éducatif par AstraZeneca Canada Inc.
16. Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP. The expert consensus guideline series: treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med* 2001;5(Spec No):1-88.
17. Igartua K et coll. Consensus des experts québécois en urgence psychiatrique 2002. Document disponible par le service de l'information médicale d'Eli Lilly Canada.

NOUVEAUTÉS EN PHARMACOTHÉRAPIE

Caelyx^{MD} (chlorhydrate de doxorubicine, liposomes peguylés, pour solution injectable stérile) de Schering Canada inc. a reçu l'homologation de Santé Canada pour une nouvelle indication d'emploi en monothérapie contre le cancer du sein métastatique, dans les cas où le risque cardiaque est élevé. • Information : Sabrina Tremblay, Schering Canada inc., tél. : (514) 428-7475.

Caplets Valtrex[®] (chlorhydrate de valacyclovir) de GlaxoSmithKline a été approuvé par Santé Canada pour un traitement de trois jours de l'herpès génital récurrent. Deux nouvelles indications du produit ont également été approuvées par Santé Canada : pour la suppression de l'herpès génital récurrent chez les personnes infectées par le VIH ayant un nombre de lymphocytes CD4 \geq 100 cellules/mm³ et pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital. • Information : Daphne Weatherby, Eldelman, tél. : (514) 844-6665, poste 225.

Candidas[®] (acétate de caspofongine) de Merck Frosst Canada Ltée a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de la candidose invasive et de la candidose œsophagienne. • Information : Sheila Murphy Leclerc, Merck Frosst Canada Ltée, tél. : (514) 428-2748.

Cialis^{MC} de Eli Lilly a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de la dysfonction érectile. • Information : Sylvie Robitaille, National Relations publiques, tél. : (514) 843-2354.

Gleevec^{MC} (mésylate d'imatinib) de Novartis a été approuvé par Santé Canada comme traitement pour les adultes chez qui la leucémie myéloïde chronique (LMC-Ph+) vient d'être diagnostiquée. • Information : Daphne Weatherby, Eldelman, tél. : (514) 844-6665, poste 225.

Invanz^{MC} (ertapénem sodique) de Merck Frosst Canada Ltée a reçu l'approbation de Santé Canada pour le traitement des infections modérées ou graves causées par diverses bactéries. • Information : Sheila Murphy Leclerc, Merck Frosst Canada Ltée, tél. : (514) 428-2748.

Ketek^{MC} (télithromycine) de Aventis Pharma Inc. a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de diverses infections des voies respiratoires supérieures et inférieures (pneumonie extra-hospitalière, surinfections bactériennes de la bronchite chronique, de l'amygdalite et de la pharyngite). • Information : Pamela Pavlik, Aventis Pharma Inc., tél. : (514) 856-3832.

FORMATION CONTINUE



Janvier 2004 — Journée d'éducation permanente de l'A.P.E.S.-SCPH en reprise

Thème : Le pharmacien d'établissement : initiateur de recherche clinique • Lieu : Université de Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776

4 février 2004, 17 h — La place des nouveaux anti-fongiques dans l'arsenal thérapeutique — Produits naturels et thérapies non conventionnelles chez les patients atteints de cancer

Lieu : Hôtel Vogue, Montréal • Renseignements : Lysanne Besse, chef adjoint (soins pharmaceutiques), département de pharmacie du CHUM, tél. : (514) 890-8008, poste 36163



27 février 2004 — Journée d'éducation permanente de l'A.P.E.S.

• Thème : Tests de laboratoire : Quand? Comment? Pourquoi? • Lieu : Hôtel Radisson, Longueuil • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776

6 mars 2004 — Mise à jour 2004 — 21^e conférence annuelle du Service régional d'information pharmacothérapeutique de l'Outaouais

Lieu : Centre des congrès d'Ottawa • Renseignements : tél. : (613) 737-8347

25, 26 et 27 mars 2004 — 29^e Congrès annuel de l'AQETA sur les troubles d'apprentissage — Cultiver sa capacité d'apprendre tout au long de sa vie

Lieu : Hôtel Hilton Montréal Bonaventure, Montréal • Renseignements : AQETA, tél. : (514) 847-1324, poste 27 ou www.aqeta.qc.ca



26 mars 2004 — Journée d'éducation permanente de l'A.P.E.S.-SCPH

• Thème : Qualité des soins et gestion des risques • Lieu : Hôtel Delta, Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776

2 avril 2004 — 19^e journée annuelle de pharmacothérapie du Centre d'information pharmaceutique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

• Lieu : Hôtel Delta Centre-Ville, Montréal • Renseignements : Louise Pépin, tél. : (514) 338-2213, télécopieur : (514) 338-3670

21 avril 2004, 17 h — Modification de l'intervalle QT par les médicaments — Les nouveaux anticoagulants : applications cliniques

• Lieu : Hôtel Vogue, Montréal • Renseignements : Lysanne Besse, chef adjoint (soins pharmaceutiques), département de pharmacie du CHUM, tél. : (514) 890-8008, poste 36163



28, 29 et 30 avril 2004 — 43^e Congrès annuel de l'A.P.E.S. — Y a-t-il un spécialiste dans la salle?

• Lieu : Hôtel des Seigneurs, St-Hyacinthe • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776



17 mai 2004 — Soirée d'éducation permanente de l'A.P.E.S. en collaboration avec le regroupement des pharmaciens ayant un intérêt en oncologie

• Lieu : Hôtel Gouverneur, Place Dupuis, Montréal • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776



24 mai 2004 — Soirée d'éducation permanente de l'A.P.E.S. en collaboration avec le regroupement des pharmaciens ayant un intérêt en oncologie

• Lieu : Manoir Montmorency, Beauport • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776