

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
28 mai 2014****ADASUVE 9,1 mg, poudre pour inhalation en récipient unidose**
B/1 inhalateur (CIP : 34009 585 976 7 1)

Laboratoire BIOPROJET PHARMA

DCI	loxapine
Code ATC	N05AH1 (antipsychotique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Les patients doivent recevoir un traitement régulier immédiatement après le contrôle des symptômes d'agitation aiguë. »

SMR	Important.
ASMR	ADASUVE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	20/02/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AH Diazépines, oxazepines, thiazepines et oxepines N05AH1 Loxapine
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'ADASUVE, une spécialité à base de loxapine administrée par voie inhalée, dans le contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

La loxapine est un antipsychotique commercialisé depuis une trentaine d'année sous le nom de spécialité LOXAPAC. Elle est disponible en comprimé et en solution buvable dans le traitement de la schizophrénie et en solution injectable intramusculaire dans le traitement des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ADASUVE est indiqué pour le contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

Les patients doivent recevoir un traitement régulier immédiatement après le contrôle des symptômes d'agitation aiguë. »

04 POSOLOGIE

« ADASUVE doit être administré uniquement en milieu hospitalier, sous la surveillance d'un professionnel de santé.

Un traitement par un médicament bronchodilatateur bêta-agoniste d'action rapide doit être disponible pour traiter d'éventuels effets secondaires respiratoires graves (bronchospasme).

La dose initiale recommandée d'ADASUVE est de 9,1 mg. Une seconde dose peut être administrée après 2 heures, si nécessaire. Il ne faut pas administrer plus de deux doses.

Une dose plus faible de 4,5 mg peut être administrée, si la dose de 9,1 mg n'a pas été tolérée précédemment par le patient ou si le médecin décide qu'une dose plus faible est plus adaptée.

Le patient doit être placé en observation pendant la première heure suivant la prise de chaque dose, afin de détecter tout signe ou symptôme de bronchospasme. »

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'état d'agitation est un trouble du comportement psychomoteur caractérisé par une hyperactivité motrice associée à une perte de contrôle des actes, de la parole et de la pensée¹. Les maladies psychiatriques (épisode maniaque, schizophrénie, bouffée délirante, attaque de panique...) en sont les plus fréquemment à l'origine.

La prise en charge doit être rapide afin de prévenir l'escalade vers la violence et le passage à l'acte auto ou hétéro-agressif. Elle repose en premier lieu sur l'approche relationnelle (installation dans un lieu calme, invitation à la verbalisation). Le recours à un traitement médicamenteux ne doit intervenir qu'en cas d'échec de la prise en charge relationnelle. Les médicaments utilisés sont principalement les antipsychotiques et/ou les benzodiazépines par voie orale ou intramusculaire.

Peu d'études randomisées ont évalué l'efficacité et la tolérance de ces produits dans le traitement des états d'agitation². Leur utilisation repose principalement sur des bases empiriques.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En cas d'échec de l'approche relationnelle, les antipsychotiques et/ou benzodiazépines, par voie orale qui doit toujours être privilégiée, ou parentérale sont utilisés en pratique courante.

Les seuls produits à avoir une AMM chez l'adulte dans le traitement des états d'agitation au cours des états psychotiques sont des antipsychotiques administrés par voie intramusculaire :

- aripiprazole (ABILIFY) ;
- amisulpride (SOLIAN) ;
- chlorpromazine (LARGACTIL) ;
- cyamémazine (TERCIAN) ;
- halopéridol (HALDOL) ;
- lévomépromazine (NOZINAN) ;
- loxapine (LOXAPAC) ;
- olanzapine (ZYPREXA) ;
- tiapride (TIAPRIDAL).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ADASUVE sont les antipsychotiques ou les benzodiazépines par voie orale ou parentérale utilisés dans le traitement des états d'agitation d'étiologie psychiatrique.

Les seuls produits à avoir une AMM dans ces états d'agitation sont des antipsychotiques par voie intramusculaire.

¹ ANAES. Conférence de Consensus : « L'agitation en urgence (petit enfant excepté) ». JEUR, 2003 ; 16 : 58-64.

² NICE. Violence: the short-term management of disturbed/violent behaviour in in-patient psychiatric settings and emergency departments. Clinical Guideline 25. February 2005. www.nice.org.uk

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le dossier du laboratoire repose sur deux études randomisées en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'ADASUVE à celle du placebo chez des patients présentant un état d'agitation aigu :

- chez des patients souffrant de schizophrénie (étude 004-301) ;
- chez des patients ayant un épisode maniaque d'un trouble bipolaire (étude 004-302).

7.1.1 Méthodologie

Les études 004-301 et 004-302 reposent sur des protocoles superposables.

Il s'agit de deux études multicentriques randomisées en double aveugle de supériorité versus placebo. Les deux études ont été conduites exclusivement aux Etats-Unis.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la loxapine par voie inhalée comparativement au placebo chez des patients présentant un état d'agitation aigu au cours d'une schizophrénie (étude 004-301) ou d'un épisode maniaque d'un trouble bipolaire (étude 004-302).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Avoir entre 18 et 55 ans ;
- Un diagnostic de schizophrénie (critère DSM IV) pour l'étude 004-301 ou un diagnostic d'un épisode maniaque ou mixte d'un trouble bipolaire de type I (critère DSM IV) pour l'étude 004-302 ;
- Présenter un état d'agitation avec un score total ≥ 14 sur l'échelle d'agitation PANSS-EC³ et un score ≥ 4 sur au moins un des 5 items de cette échelle ;
- Etre en mesure de fournir un consentement écrit à la participation dans l'étude.

Les patients ont été recrutés parmi : a) les patients admis à l'hôpital ou dans une unité de recherche en vue d'une inclusion dans l'étude ; b) les patients déjà hospitalisés pour une schizophrénie ; c) les patients admis dans un service d'urgence psychiatrique.

Les critères de non inclusion étaient : un état d'agitation dû à une intoxication, l'usage de psychostimulants, un risque suicidaire, l'exposition à une benzodiazépine ou un antipsychotique dans les 4 heures précédant l'administration du traitement de l'étude. Les patients ayant une atteinte pulmonaire aigue ou chronique ont également été exclus.

Les patients ont été randomisés en trois groupes :

- loxapine 4,5 mg par voie inhalée,
- loxapine 9,1 mg par voie inhalée,
- placebo.

La première dose (dose 1) était administrée au moment de la randomisation.

En cas de persistance de l'agitation, trois doses au maximum étaient autorisées sur 24 heures (une seconde dose au moins deux heures après la dose 1 puis si nécessaire une troisième dose au moins quatre heures après la seconde dose).

L'administration de lorazepam par voie intramusculaire (IM) était autorisée en traitement de recours deux heures après l'administration de la dose 1.

³ L'échelle PANSS-EC (positive and negative syndrome scale excited component) comporte 5 items (excitation, hostilité, tension, manque de collaboration, mauvais contrôle des impulsions) cotés de 1 (absents) à 7 (extrême).

Le critère principal était la diminution du score d'agitation sur l'échelle PANSS-EC, deux heures après l'administration de la dose 1.

Les critères secondaires incluaient :

- la diminution du score d'agitation sur l'échelle PANSS-EC, 10, 20, 30 et 45 minutes après l'administration de la dose 1 ;
- le pourcentage de patients dont les symptômes étaient « très fortement améliorés » ou « fortement améliorés » deux heures après l'administration de la dose 1 sur l'échelle d'impression clinique globale CGI-I⁴ ;
- le pourcentage de patients répondeurs définis comme étant les patients présentant une diminution ≥ 40 % par rapport à leur état initial sur le score PANSS-EC ;
- le nombre de patients ayant reçu une à deux doses additionnelles du traitement à l'étude ou un traitement de recours par lorazepam IM.

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé à 100 par groupe basé sur les résultats observés dans l'étude de recherche de dose 004-201⁵ et une puissance de 99 % pour le groupe loxapine 9,1 mg et de 79 % pour le groupe loxapine 4,5 mg.

7.1.2 Résultats

7.1.2.1 Résultats de l'étude 004-301

Au total, 344 patients ont été randomisés ; 338 patients ont terminé l'étude.

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 43 ans ; il s'agissait majoritairement d'hommes (73 %). Les patients avaient un diagnostic de schizophrénie depuis en moyenne 18 ans (écart-type [ET] : 10 ans). La durée médiane de l'épisode d'agitation était de 4 jours (minimum : < 1 jour ; maximum : 90 jours). Près de 35 % des patients recevaient un traitement par antipsychotique avant l'inclusion.

Critère principal

Une diminution de l'agitation a été constatée dans les deux groupes loxapine comparativement au placebo, deux heures après l'administration de la dose 1 (cf. tableau 1 et figure 1).

Tableau 1. Variation du score d'agitation PANSS-EC deux heures après la dose 1 (population ITT).

	Placebo n = 115	Loxapine 4,5 mg n = 116	Loxapine 9,1 mg n = 112
PANSS-EC à l'inclusion			
Moyenne (ET)	17,4 (1,8)	17,8 (2,3)	17,6 (2,1)
Médiane (min ; max)	17 (14 ; 24)	18 (14 ; 28)	17 (14 ; 27)
Changement du score PANSS-EC 2 heures après la dose 1			
Moyenne des moindres carrés	- 5,8	- 8,0	- 8,7
Valeur de p		p < 0,001	p < 0,0001

⁴ L'échelle CGI-I (clinical global impression of improvement) est une échelle d'impression clinique globale sur l'amélioration de l'état clinique (hétéro-évaluation). Le score est compris entre 1 (très fortement amélioré) à 7 (très fortement aggravé).

⁵ Dans l'étude de recherche de dose 004-201 chez des patients présentant un état d'agitation au cours d'une schizophrénie, la diminution de l'agitation deux heures après l'administration a été de - 5,0 (ET : 4,1) dans le groupe placebo, - 6,7 (ET : 5,1) dans le groupe loxapine 5 mg et de - 8,6 (ET : 4,9) dans le groupe loxapine 10 mg.

Critères secondaires

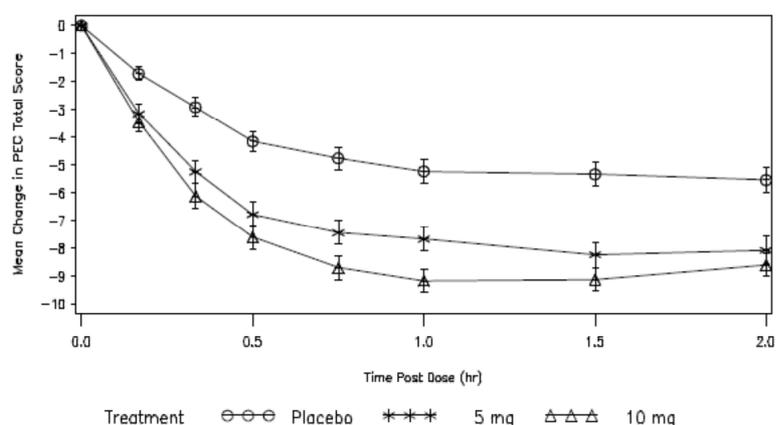
Une diminution de l'agitation comparativement au placebo a été constatée 10 minutes après la dose 1 puis lors de toutes les évaluations ultérieures (cf. figure 1).

Le pourcentage de patients dont les symptômes ont été « très fortement améliorés » ou « fortement améliorés » sur l'échelle CGI-I, deux heures après la dose 1 a été de 36 % dans le groupe placebo versus 57 % ($p = 0,015$) dans le groupe loxapine 4,5 mg et 67 % ($p < 0,0001$) dans le groupe loxapine 9,1 mg.

Le pourcentage de patients répondeurs sur l'échelle PANSS-EC, deux heures après la dose 1 a été de 38 % dans le groupe placebo versus 63 % ($p < 0,001$) dans le groupe loxapine 4,5 mg et 70 % ($p < 0,0001$) dans le groupe loxapine 9,1 mg.

La proportion de patients ayant reçu une dose additionnelle de traitement ou un traitement de recours par lorazepam IM dans les quatre heures après la première dose a été de 44,3 % dans le groupe placebo, de 31,6 % dans le groupe loxapine 4,5 mg et de 25,0 % dans le groupe loxapine 9,1 mg.

Figure 1. Variation du score d'agitation PANSS-EC dans les deux heures après l'administration de la dose 1.



Mean (SEM)	10 minutes	20 minutes	30 minutes	45 minutes	1 hour	1.5 hours	2 hours
Placebo:	-1.7 (0.23)	-2.9 (0.33)	-4.1 (0.38)	-4.8 (0.41)	-5.2 (0.45)	-5.3 (0.43)	-5.5 (0.46)
5 mg:	-3.1 (0.36)	-5.2 (0.42)	-6.8 (0.44)	-7.4 (0.44)	-7.7 (0.44)	-8.2 (0.45)	-8.1 (0.48)
10 mg:	-3.4 (0.34)	-6.1 (0.45)	-7.6 (0.45)	-8.7 (0.42)	-9.2 (0.42)	-9.1 (0.4)	-8.6 (0.41)

SEM=standard error of the mean

7.1.2.2 Résultats de l'étude 004-302

Au total, 314 patients ont été randomisés ; 312 patients ont terminé l'étude.

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 41 ans ; 50 % d'hommes. Les patients avaient un diagnostic de trouble bipolaire depuis en moyenne 18 ans (ET : 10 ans). La durée médiane de l'épisode d'agitation était comprise entre 5 et 6 jours (minimum : < 1jour ; maximum : 210). Près de 13 % des patients recevaient un traitement par antipsychotique avant l'inclusion.

Critère principal

Une diminution de l'agitation a été constatée dans les deux groupes loxapine, comparativement au placebo, deux heures après la prise (cf. tableau 2).

Tableau 2. Variation du score d'agitation PANSS-EC deux heures après la dose 1 (population ITT).

	Placebo n = 105	Loxapine 4,5 mg n = 104	Loxapine 9,1 mg n = 105
PANSS-EC à l'inclusion			
Moyenne (ET)	17,7 (2,8)	17,4 (2,2)	17,3 (2,2)
Médiane (min ; max)	17 (14 ; 31)	17 (14 ; 26)	17 (14 ; 25)
Changement du score PANSS-EC 2 heures après la prise			
Moyenne des moindres carrés	- 4,7	- 8,2	- 9,2
Valeur de p		p < 0,0001	p < 0,0001

Critères secondaires

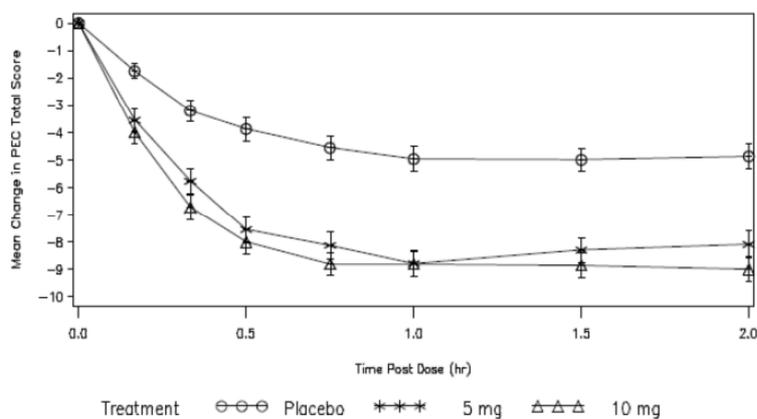
Une diminution de l'agitation comparativement au placebo a été constatée 10 minutes après la dose 1 puis lors de toutes les évaluations ultérieures (cf. figure 1).

Le pourcentage de patients dont les symptômes ont été « très fortement améliorés » ou « fortement améliorés » sur l'échelle CGI-I deux heures après la dose 1 a été de 28 % dans le groupe placebo versus 66 % (p < 0,0001) dans le groupe loxapine 4,5 mg et 74 % (p < 0,0001) dans le groupe loxapine 9,1 mg.

Le pourcentage de patients répondeurs sur l'échelle PANSS-EC deux heures après la dose 1 a été de 28 % dans le groupe placebo versus 62 % (p < 0,0001) dans le groupe loxapine 4,5 mg et 73 % (p < 0,0001) dans le groupe loxapine 9,1 mg.

La proportion de patients ayant reçu une dose additionnelle de traitement ou un traitement de recours par lorazepam IM dans les quatre heures après la première dose a été de 63,8 % dans le groupe placebo, de 40,4 % dans le groupe loxapine 4,5 mg et de 24,0 % dans le groupe loxapine 9,1 mg.

Figure 2. Variation du score d'agitation PANSS-EC dans les deux heures après l'administration de la dose 1.



Mean (SEM)	10 minutes	20 minutes	30 minutes	45 minutes	1 hour	1.5 hours	2 hours
Placebo:	-1.8 (0.29)	-3.2 (0.39)	-3.9 (0.43)	-4.6 (0.43)	-5.0 (0.45)	-5.0 (0.42)	-4.9 (0.47)
5 mg:	-3.6 (0.4)	-5.8 (0.46)	-7.5 (0.47)	-8.1 (0.47)	-8.8 (0.46)	-8.3 (0.46)	-8.1 (0.48)
10 mg:	-4.0 (0.4)	-6.7 (0.45)	-8.0 (0.46)	-8.8 (0.43)	-8.8 (0.44)	-8.8 (0.46)	-9.0 (0.46)

Source: m5.3.5.1, CSR 004-302, Section 11.1, Tables 2.1, 2.7, 2.15

07.2 Effets indésirables

7.2.1 Données issues des études cliniques

L'évaluation du profil de tolérance est fondée sur trois études cliniques contrôlées versus placebo (les études 004-301 et 302 et une étude de recherche de dose) ; ces études ont inclus 524 patients adultes traités par loxapine inhalée à la dose de 4,5 mg (265 patients) ou ou 9,1 mg (259 patients).

L'incidence des événements a été comparable entre les groupes loxapine et le placebo (35 % à 39 % dans les groupes loxapine versus 37 % dans le groupe placebo).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par loxapine inhalée ont été une dysgueusie (13 % versus 5 % dans le groupe placebo) et une sédation/somnolence (12 % versus 9 % dans le groupe placebo ; cf. tableau 3).

Tableau 3. Effets indésirables rapportés chez au moins 5 % des patients traités par ADASUVE.

Effet indésirable n (%)	Placebo n = 263	Loxapine 4,5 mg n = 152	Loxapine 9,1 mg n = 269	Loxapine 15-30 mg n = 103
Sensation vertigineuse	23 (9)	12 (8)	14 (5)	10 (10)
Sédation	20 (8)	23 (15)	25 (9)	7 (7)
Dysgueusie	13 (5)	11 (7)	37 (14)	19 (18)

Bronchospasme

Afin d'évaluer la tolérance pulmonaire de la loxapine par voie inhalée, deux études contrôlées versus placebo ont été conduites chez des volontaires sains souffrant d'asthme persistant léger à modéré (étude 004-105, 52 patients) ou de BPCO (étude 004-108, 53 patients). Dans ces deux études, deux doses de loxapine étaient administrées à 10 heures d'intervalle.

Un bronchospasme (incluant une respiration sifflante, un essoufflement ou une toux) a été rapporté chez 14/26 patients (54 %) souffrant d'asthme traités par loxapine et chez 5/26 patients (19 %) souffrant de BPCO traités par loxapine. Ces événements sont survenus dans les 25 minutes après la prise de loxapine chez 12/14 patients souffrant d'asthme et 4/5 patients souffrant de BPCO. Ces événements ont été qualifiés de légers à modérés. Un traitement par bronchodilatateur par voie inhalée a été nécessaire pour 13 patients atteints d'asthme et 2 patients atteints de BPCO.

7.2.2 Plan de gestion des risques

Dans le cadre du plan de gestion des risques validés avec l'agence européenne du médicament, les risques importants identifiés sont les suivants : bronchospasme, symptômes extrapyramidaux et hypotension.

Les risques importants potentiels sont les suivants : risque suicidaire, prolongation de l'intervalle QT, dyskinésies tardives, syndrome malin des neuroleptiques, épilepsie, interactions médicamenteuses.

07.3 Résumé & discussion

Deux études ont comparé l'efficacité et la tolérance d'ADASUVE aux doses de 4,5 mg et 9,1 mg à celle du placebo chez des patients présentant un état d'agitation en lien avec une schizophrénie (étude 004-301, 344 patients) ou un épisode maniaque d'un trouble bipolaire (étude 004-302, 314 patients).

Dans les deux études, une diminution de l'agitation a été observée dans les deux groupes ADASUVE comparativement au placebo deux heures après l'administration d'une première dose de traitement :

- Chez les patients atteints de schizophrénie (étude 004-301), la diminution du score d'agitation sur l'échelle PANSS-EC a été de - 5,8 dans le groupe placebo versus - 8 dans le groupes loxapine 4,5 mg ($p < 0,001$) et - 8,7 dans le groupe loxapine 9,1 mg ($p < 0,0001$) ;
- Chez les patients atteints d'un épisode maniaque d'un trouble bipolaire (étude 004-302), la diminution du score d'agitation a été de - 4,7 dans le groupe placebo versus - 8,2 dans le groupes loxapine 4,5 mg ($p < 0,0001$) - 9,2 et dans le groupe loxapine 9,1 mg ($p < 0,0001$).

Une diminution de l'agitation a été constatée dans les deux études dès 10 minutes après l'administration de la première dose.

► Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une dysgueusie (13 % versus 5 % dans le groupe placebo) et une sédation/somnolence (12 % versus 9 % dans le groupe placebo). ADASUVE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive chronique ou présentant des signes ou symptômes respiratoires aigus.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2}

Le traitement médicamenteux des états d'agitation est un traitement aigu dont les objectifs sont les suivants :

- contrôler rapidement les symptômes d'agitation afin de protéger le patient de lui-même,
- prévenir l'escalade vers le passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif,
- éviter le recours à la contention physique,
- permettre la reprise d'un dialogue, ce qui est essentiel pour établir l'anamnèse et le tableau clinique, afin de déterminer la conduite à tenir thérapeutique la plus adaptée.

Les médicaments utilisés sont les antipsychotiques et/ou benzodiazépines par voie orale ou parentérale. La voie orale doit toujours être privilégiée.

ADASUVE par voie inhalée est une alternative aux antipsychotiques et aux benzodiazépines par voie orale ou parentérale utilisés en milieu hospitalier dans le contrôle rapide des états d'agitation d'étiologie psychiatrique (épisode de schizophrénie, épisode maniaque d'un trouble bipolaire).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'état d'agitation est un trouble du comportement psychomoteur caractérisé par une hyperactivité motrice associée à une perte de contrôle des actes, de la parole et de la pensée. Elle suscite une réaction d'intolérance de l'entourage et du milieu.
- ▶ ADASUVE 9,1 mg par voie inhalée est un traitement symptomatique pour le contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.
- ▶ L'efficacité d'une bouffée d'ADASUVE versus placebo sur la diminution de l'agitation a été démontrée dans deux études randomisées double aveugle. Dans ces deux études, les principaux effets indésirables ont été une dysgueusie et une sédation/somnolence. ADASUVE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'asthme ou de BPCO.
- ▶ Les alternatives médicamenteuses sont les antipsychotiques et benzodiazépines par voie orale ou parentérale habituellement utilisés dans la prise en charge des états d'agitation d'étiologie psychiatrique.
- ▶ Il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité ADASUVE.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADASUVE est important.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ADASUVE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

09.3 Population cible

La population cible d'ADASUVE est difficile à quantifier. Selon une enquête de 2003, les services d'accueil des urgences reçoivent en moyenne 2 000 patients par mois. La prévalence estimée des états d'agitation serait de 1,22 % des patients admis⁶. Les états d'agitation d'origine psychiatrique représenteraient 62 % des cas¹.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

⁶ Bourdinaud et al. Enquête sur la prise en charge des états d'agitation dans les services d'accueil et d'urgences en France. L'encéphale 2003 ; 24 : 89-98.