



## Délirium: littérature des dernières années en soins palliatifs

# Déclaration des conflits d'intérêt réels ou potentiels

**Nom du conférencier: Bruno Gagnon**



Au cours des deux dernières années, j'ai eu ou j'ai, présentement, une affiliation, des intérêts financiers ou autres avec une entreprise commerciale ou je reçois une rémunération, des redevances ou des octrois de recherche d'une entreprise commerciale en lien avec le contenu de cette présentation :

<b>Noms des entreprises</b>	<b>Type d'affiliation</b> (Subvention, honoraires, conférenciers, actionnariat majoritaire, autres...)	<b>Date</b>
Purdue Pharma	Essai clinique sur l'utilisation du méthylphénidate pour le ' <i>Chemo Brain</i> '	2017-2018



# Objectifs

- Au terme de cette communication, le participant pourra :
  - Connaitre la littérature des dernières années sur le délirium en soins palliatifs;
  - Appliquer les méthodes non-pharmacologiques et juger de leur pertinence selon les situations;
  - Se questionner sur l'utilité des médicaments couramment employés selon l'intensité du délirium;
  - Avoir une idée de la recherche future sur le délirium en soins palliatifs.



# Plan de la Présentation

- Diagnostic du délirium et de ses sous-types
- Approche clinique 2021
- Interventions non pharmacologiques
- Interventions pharmacologiques
- Pistes de recherche
- Démarche clinique
- Conclusions et questions



# DIAGNOSTIC



# Critères diagnostiques du délirium

- Conscience + concentration
  - Troubles cognitifs et perceptuels
  - Temporalité et gravité
  - Étiologie médicale
- Comparaisons entre
    - DSM-III
    - DSM-IV
    - DSM-V
    - CIM-10
    - CIM-11



# DIAGNOSTIC



# Conscience + concentration

- DSM-III:
  - Obscurcissement de la conscience (clarté réduite de la conscience de l'environnement), avec une capacité réduite de changer, de se concentrer et de maintenir l'attention sur les stimuli environnementaux
- DSM-IV:
  - **Perturbation de l'état de conscience avec diminution de la capacité à fixer et à soutenir l'attention**
- DSM-V:
  - Perturbation de l'attention et de la conscience
- CIM-10/11
  - Présence simultanée de perturbations de la conscience et de l'attention





# Troubles cognitifs et perceptuels

- DSM-III:
  - **Au moins deux des éléments suivants:**
    - **Troubles de la perception: mauvaises interprétations, illusions ou hallucinations**
    - **Discours parfois incohérent**
    - **Perturbation du cycle veille-sommeil, avec insomnie ou somnolence diurne**
    - **Augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice**
  - **Désorientation et troubles de la mémoire (si testable)**
- DSM-IV:
  - Altération des fonctions cognitives ou un trouble perceptuel
- DSM-V:
  - Où l'on observe au moins une autre perturbation dans un domaine cognitif
- CIM-10/11:
  - Troubles de la perception, de l'idéation, de la mémoire, du comportement psychomoteur, des émotions et du rythme veille-sommeil



# Temporalité et gravité

- DSM-III:
  - **Caractéristiques cliniques qui se développent sur une** courte **période** (généralement de quelques heures à quelques jours) et qui ont tendance à fluctuer au cours d'une journée
- DSM-IV:
  - Installation rapide des pertes et tendance à fluctuer d'intensité au cours d'une même journée
- DSM-V:
  - Qui se développe **rapidement** (quelques heures/jours), constituant un changement dans le niveau de fonctionnement habituel de la personne, et fluctuant en intensité au cours d'une même journée
- Cim-10
  - **La durée est variable et le degré de gravité varie de léger à très sévère**
- CIM-11:
  - Ce critère n'est pas inclus : **indéterminée**



# Étiologie médicale

- DSM-III:
  - Preuve, à partir des antécédents, de l'examen physique ou des tests de laboratoire, d'un facteur organique spécifique jugé étiologiquement lié à la perturbation
- DSM-IV:
  - **L'histoire, l'examen physique ou les examens paracliniques tendent à démontrer que le trouble est causé par les conséquences physiologiques directes d'une condition médicale (organique)**
- DSM-V:
  - Ne s'expliquant pas autrement, par un autre trouble du SNC, et ne résultant pas d'une atteinte importante de l'état d'éveil, comme dans un coma
- CIM-10
  - **Syndrome cérébral organique** sans étiologie spécifique
- CIM-11:
  - Attribuable à un trouble métabolique/médicamenteux/etc. ou à une maladie non-classifiée sous la rubrique: maladies mentales, troubles du comportement, **intoxication médicamenteuse ou sevrage de médication**

# Délirium dans le contexte palliatif

- L'histoire, l'examen physique ou les examens paracliniques tendent à démontrer que le trouble est causé par les conséquences physiologiques directes d'une condition médicale (organique) (DSM-IV);  
***Syndrome cérébral organique (CIM-10)***
- Caractéristiques cliniques qui se développent
  - sur une période indéterminée et ont tendance à fluctuer au cours d'une journée (DSM-III/CIM-11);
  - La durée est variable et le degré de gravité varie de léger à très sévère (CIM-10)



# Délirium dans le contexte palliatif

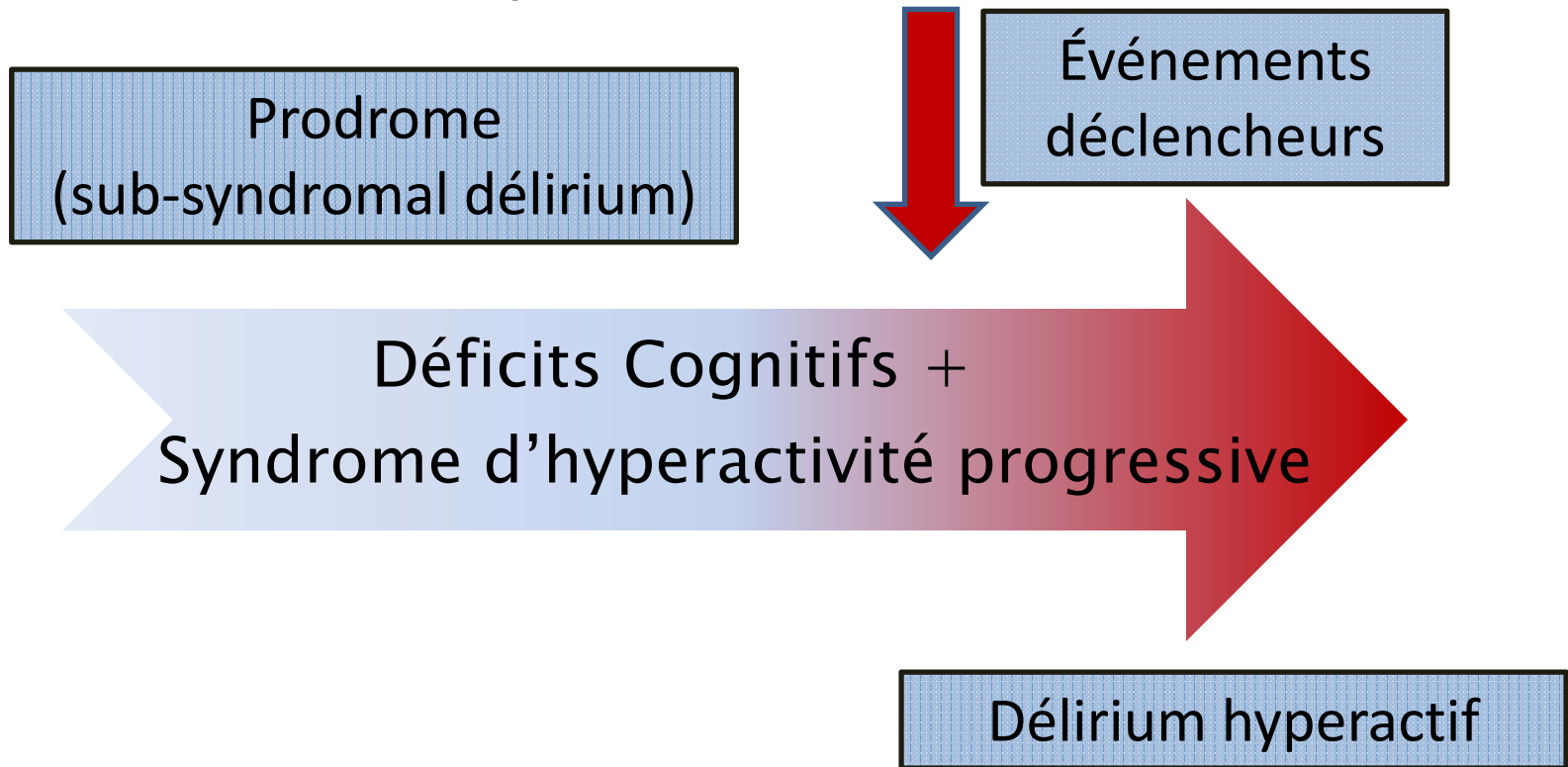
- Obscurcissement de la conscience (clarté réduite de la conscience de l'environnement), avec une capacité réduite de changer, de se concentrer et de maintenir l'attention sur les stimuli environnementaux (DSM-III)
- Au moins deux des éléments suivants:
  - Troubles de la perception: mauvaises interprétations, illusions ou hallucinations
  - Discours parfois incohérent
  - Perturbation du cycle veille-sommeil, avec insomnie ou somnolence diurne
  - Augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice



# SOUS-TYPES



# Le Continuum des déficits cognitifs – délirium hyperactif chez les patients avec cancer



# NuDesk

## Attribuer une valeur pour chaque période

0 = comportement absent durant la période

1 = comportement présent quelquefois pendant la période

2 = comportement présent pendant la période et pro

Date				
	24h-8h	8h-16h	16h-24h	24h-8h
<b>Désorientation</b> Manifestations verbales ou comportementales indiquant une mauvaise orientation dans le temps et dans l'espace, ou perceptions erronées par rapport aux personnes dans l'environnement.				
<b>Comportement inapproprié</b> Pour l'endroit et/ou pour la personne ; par exemple : arracher sa sonde ou ses pansements, essayer de sortir du lit alors que ceci est contre-indiqué ou des comportements similaires.				
<b>Communication inappropriée</b> Pour l'endroit et/ou pour la personne ; par exemple : incohérence, état incommunicabilité, discours inintelligible ou n'ayant aucun sens.				
<b>Hallucinations</b> Voir ou entendre des choses qui ne sont pas réellement présentes, comme distorsion dans la perception des objets.				
<b>Ralentissement psychomoteur</b> Réponse différée. Peu ou pas d'actions/mots spontanés ; par exemple quand on essaie de réveiller le patient, sa réaction est ralentie ou le patient est non réveillable, sans être sous l'effet de médicaments.				
<b>Total</b>				

**Total par période  $\geq 2$  = suspicion d'état confusionnel (**





# NuDesk

Les états confusionnels sont souvent précédés d'autres signes. On parle alors d'un cortège prodromal :

- Anxiété (inquiétude morbide)
- Insomnie
- Cauchemar
- Hypersensibilité à la lumière et aux sons
- Illusions
- Hallucinations
- Difficulté de concentration
- Hyperactivité et/ou hypoactivité.



**ENCERCLER**

**[1] ÉTAT DE CONSCIENCE**

*Cela inclut les patients qui peuvent être nettement somnolents (par exemple, difficiles à réveiller et/ou visiblement endormis lors de l'évaluation) ou agités/hyperactifs. Observez le patient. S'il est endormi, essayez de le réveiller en lui parlant ou en touchant doucement son épaule. Demandez au patient de dire son nom et son adresse pour aider l'évaluation.*

Normal (alerte, mais pas agité, tout au long de l'évaluation)	0
Somnolence légère <10 secondes après le réveil, puis normal	0
Clairement anormal	4

**[2] AMT4**

*Âge, date de naissance, endroit (nom de l'hôpital ou du bâtiment), année courante.*

Aucune erreur	0
1 erreur	1
2 erreurs ou plus/ne peut être testé	2

**[3] ATTENTION**

*Demandez au patient : « Pouvez-vous me dire les mois de l'année dans l'ordre inverse, en commençant par décembre. »  
Pour aider à la compréhension, il est permis de dire une seule fois : « quel est le mois avant décembre? »*

Mois de l'année à l'envers	Réussit à nommer 7 mois ou plus	0
	Commence, mais réussit <7 mois ou refuse de commencer	1
	Ne peut être testé (ne peut pas commencer, car ne se sent pas bien, somnolent ou inattentif)	2

**[4] CHANGEMENT AIGU OU ÉVOLUTION FLUCTUANTE**

*Preuve de changements significatifs ou de fluctuation de l'état de conscience, cognition, autre fonction mentale (ex. paranoïa, hallucinations) apparus au cours des 2 dernières semaines et encore apparents dans les dernières 24 heures.*

Non	0
Oui	4

**4 ou plus** : délirium possible +/- troubles cognitifs  
**1-3** : troubles cognitifs possibles  
**0** : délirium ou troubles cognitifs sévères peu probable (mais délirium encore possible si information incomplète à [4])

**SCORE DU 4AT**



# S'enfoncer dans le délirium



# Pathologie aiguë

## Septicémie



# Facteurs de risque Maladie vasculaire/fragilité



# Pathologie cérébrale

## Démence

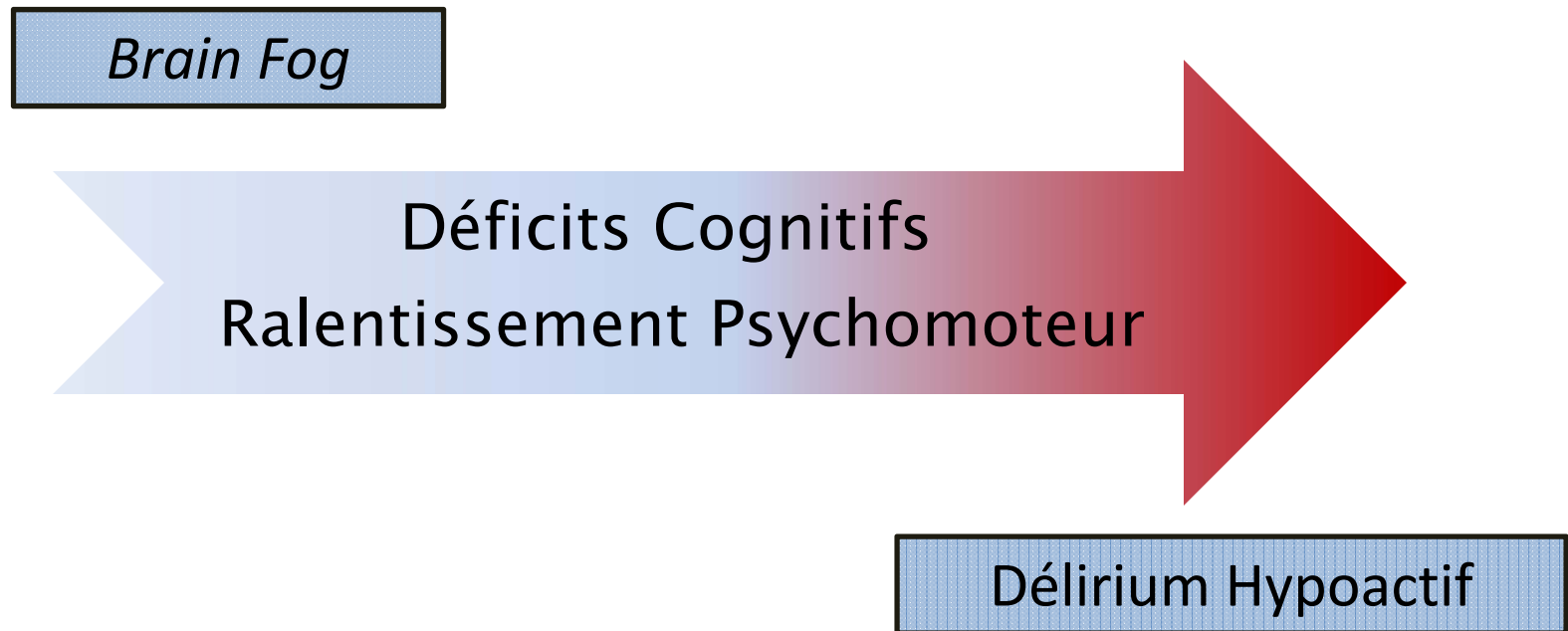


# Fragilisation progressive Cancer



**« Titanic: The New Evidence »  
Par le journaliste irlandais Senan Molony  
Feu dans les réserves de charbon  
qui aurait affaibli la coque du Titanic**

# Le Continuum des déficits cognitifs – Délirium hypoactif chez les patients avec cancer





# Clinique de réadaptation palliative



# Clinique de réadaptation palliative chez les patients avec cancer

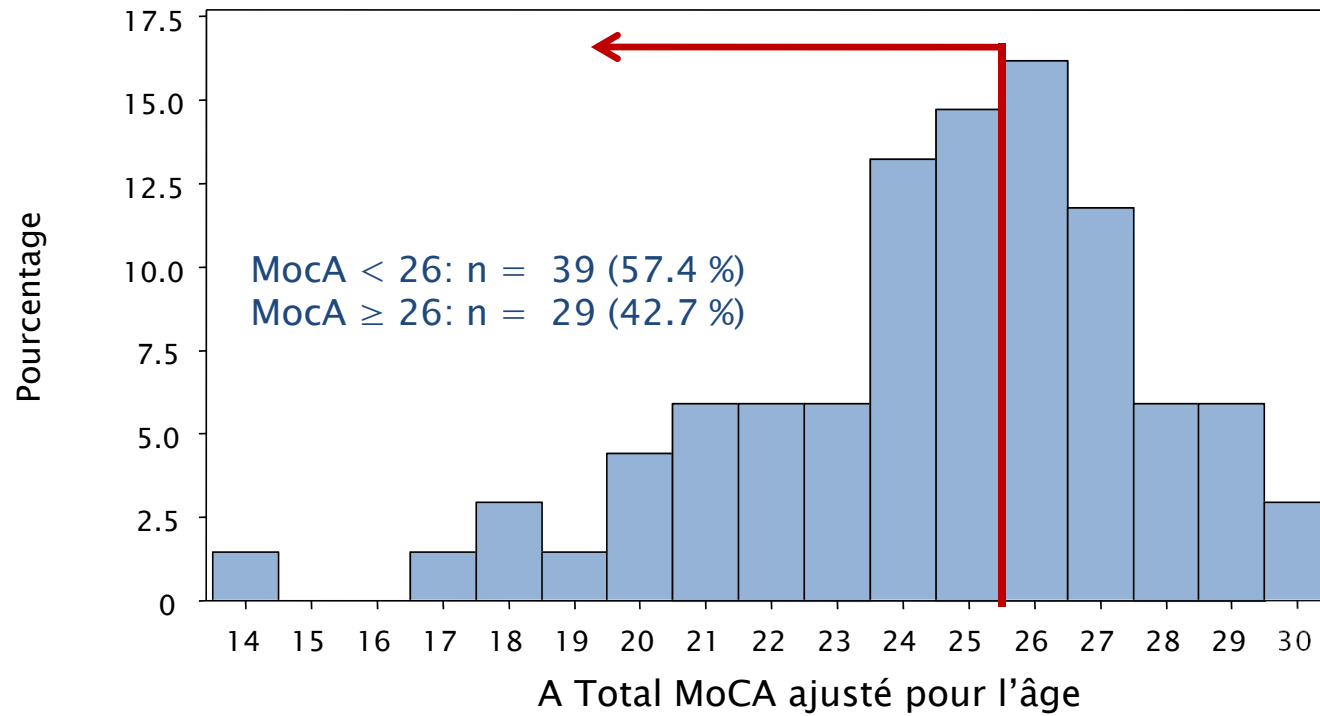
## Caractéristiques cliniques (N=68)

<b>Cancer : n (%)</b>	
Colorectal	15 (22.1)
Sein	12 (17.6)
Hématologique	11 (16.2)
Poumon	7 (10.3)
Gastrointestinal	5 (7.4)
Ovaire	5 (7.4)
Pancréatique	4 (5.9)
Autres	9 (13.2)
<b>Stade: n (%)</b>	
I-II	11 (16.2)
III-IV	47 (69.1)
N/A	10 (14.7)
<b>Chimiothérapie: n (%)</b>	
En cours	31 (45.6)
Dans le passé	37 (54.4)

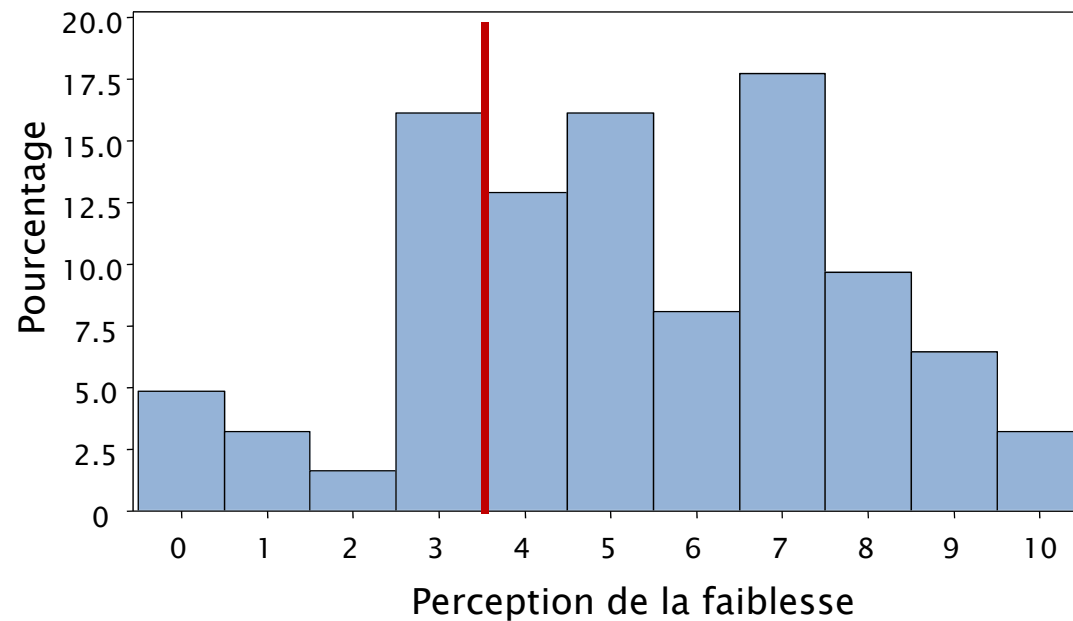


# MoCA

## Distribution du score total



# Distribution ESAS faiblesse



## Régression linéaire Multivariée du score du MoCA

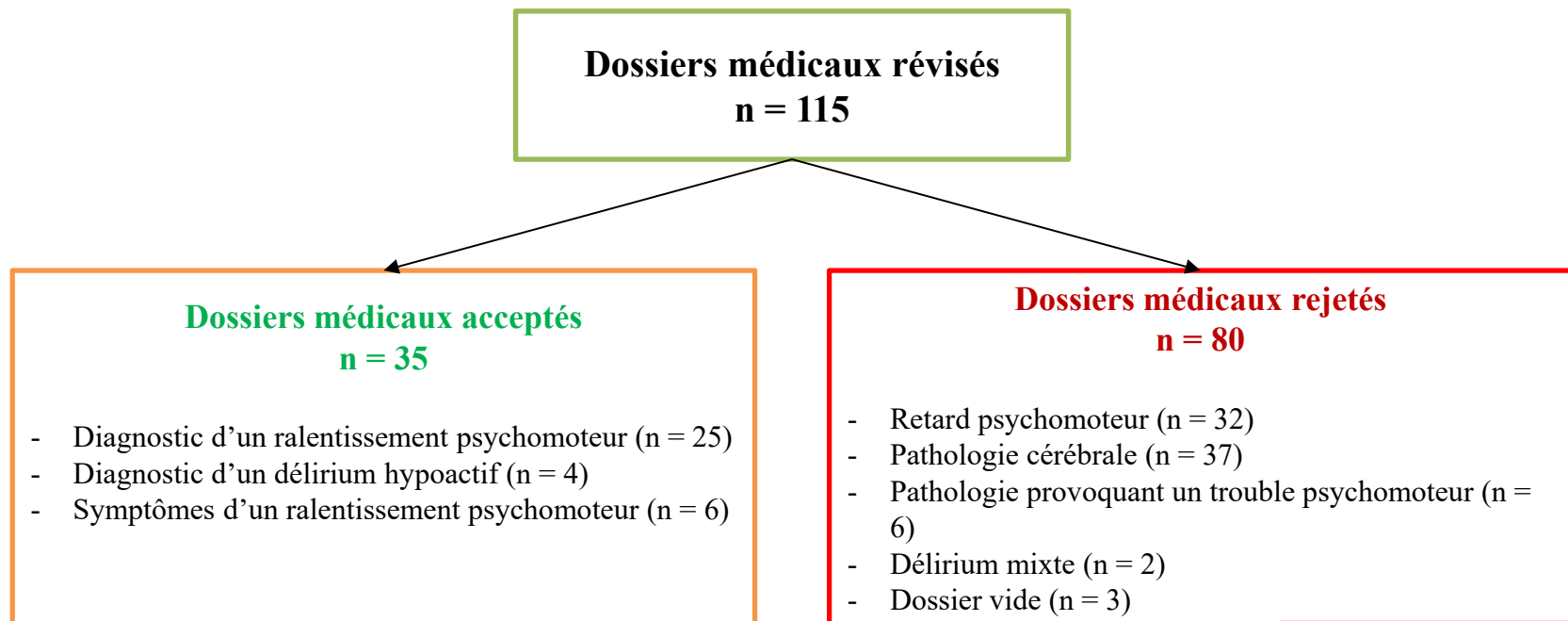
Résultat	MoCA (<26 vs. ≥ 26)		Âge (/10 ans)		Sexe (H vs. F)	
	Coefficient [95 % CI]	<i>p</i>	Coefficient [95 % CI]	<i>p</i>	Coefficient [95 % CI]	<i>p</i>
Faiblesse	0.85 [-0.34, 2.04]	0.16	-	-	2.37 [1.20,3.54]	<0.01
DM-6 (m)	-87 [-156,-47]	0.02	-32 [-59,-5]	0.02	-15 [-51, 82]	0.65
Marche rapide (m/s)	-0.29 [-0.54,-0.04]	0.03	-0.12 [-0.22,-0.02]	0.02	0.29 [0.05, 0.53]	0.02



# À domicile



# Révision des dossiers médicaux



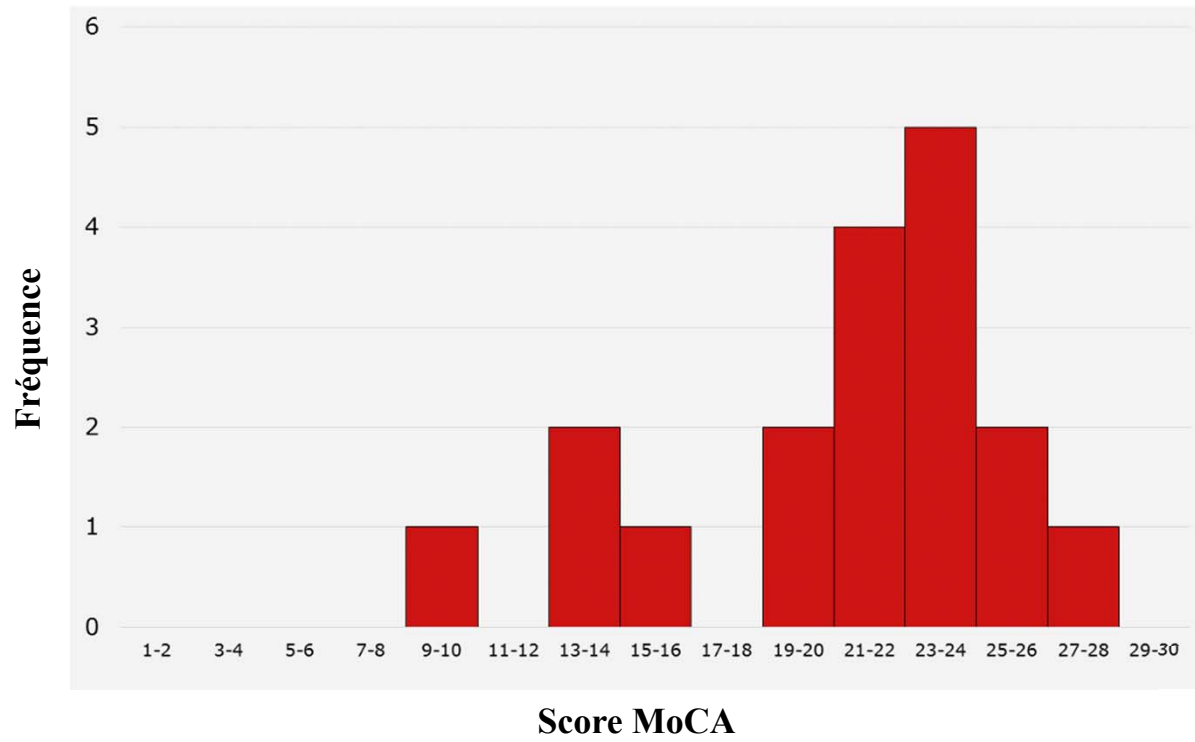
# Révision des dossiers médicaux

Caractéristiques sociodémographiques des patients (n = 35)			
		n	%
<b>Âge</b>	< 65	4	11,4
	≥ 65	23	65,7
	Inconnu	8	22,9
<b>Sexe</b>	Masculin	18	51,4
	Féminin	17	48,6
<b>Type de cancer</b>	Adénocarcinome	1	2,9
	Sein	4	11,4
	Côlon	5	14,3
	Œsophage	2	5,7
	TSGI	1	2,9
	Rein	1	2,9
	Foie	1	2,9
	Poumon	8	22,9
	Mélanome	1	2,9
	Pancréas	5	14,3
	Plèvre	3	8,6
	Estomac	1	2,9
	Langue	1	2,9
	Inconnu	1	2,9
	<b>Stade du cancer</b>	3	3
4		30	85,7
Inconnu		2	5,7





# Scores MoCA



Valeurs manquantes = 17



# Thèmes

Fatigue et sommeil

Mémoire, confusion et  
concentration

Faiblesse physique,  
déséquilibre et ralentissement

Activités autonomes,  
interactions sociales et  
ingestion d'aliments

Parole



# Types de délirium selon les « lieux » de soins

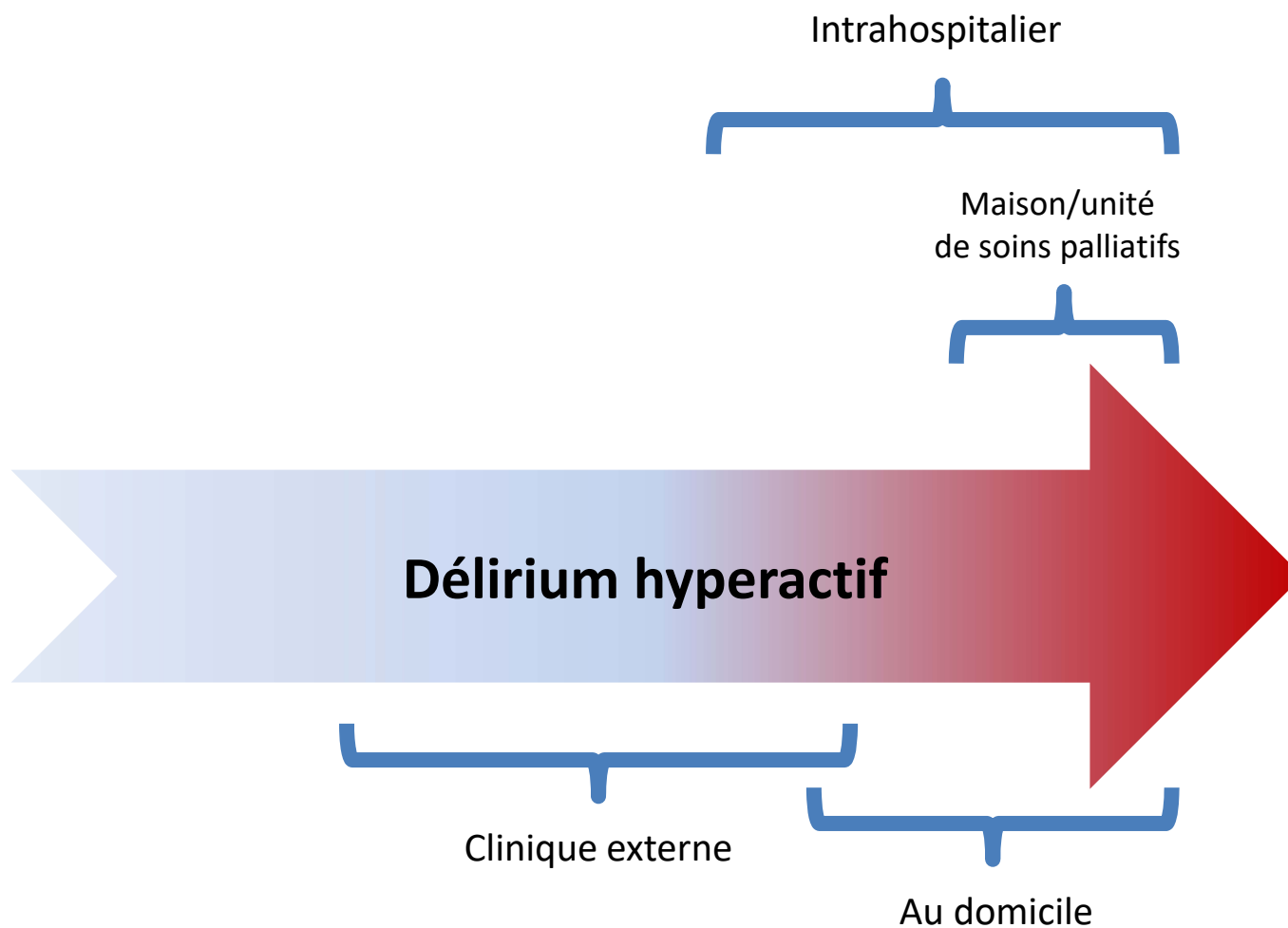
**Tableau 1** Données démographiques et cliniques de la population générale

	Soins palliatifs (n=263)	Psychiatrie de liaison pour âge avancé (n=287)	Psychiatrie de liaison générale pour adultes (n=1207)	Valeur du P
Âge moyen	70,7	79,6	48,1	< 0,001
Démence (%)	28	56	0,01	< 0,001
Hypoactif (%)	28	33	11	< 0,001
Mixte (%)	30	19	24	< 0,001
Hyperactif (%)	27	29	57	< 0,001
Étiologies totales (moyenne)	2,9	2,2	2,2	< 0,001

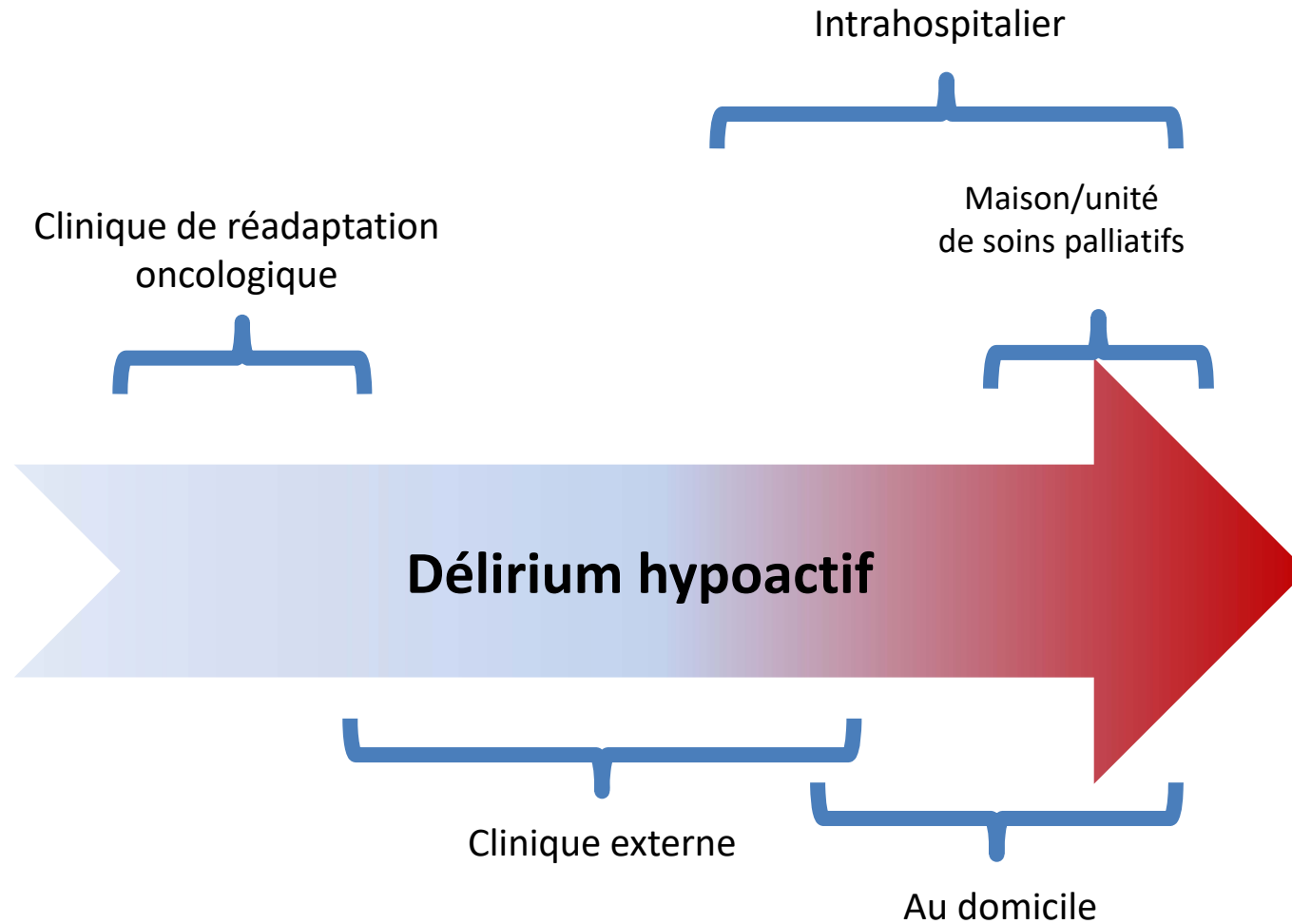
Glynn K, et al. BMJ Open 2021;11:e041214



# Continuum selon les sites cliniques



# Continuum selon les sites cliniques



# Étiologies sous-jacentes

- Cancer
  - Métabolisme cellulaire anormal
  - Réaction immunitaire
  - Inflammation chronique
- Les chirurgies
- La radiothérapie
- La chimiothérapie/ autres traitements oncologiques
- Inflammation chronique
- Polypharmacie : molécules psychoactives +++

Cube de glace



# APPROCHE CLINIQUE



- ❖ Détection et diagnostic du délirium
- ❖ Établir/Clarifier/Revoir les buts de traitements, choisir traitements appropriés
- ❖ Communication, enseignement et support émotionnel à la famille, au patient et à l'équipe médicale
- ❖ Considérer consultation en soins palliatifs

Viser la résolution du délirium et le traitement des symptômes

Viser uniquement le contrôle des symptômes du délirium



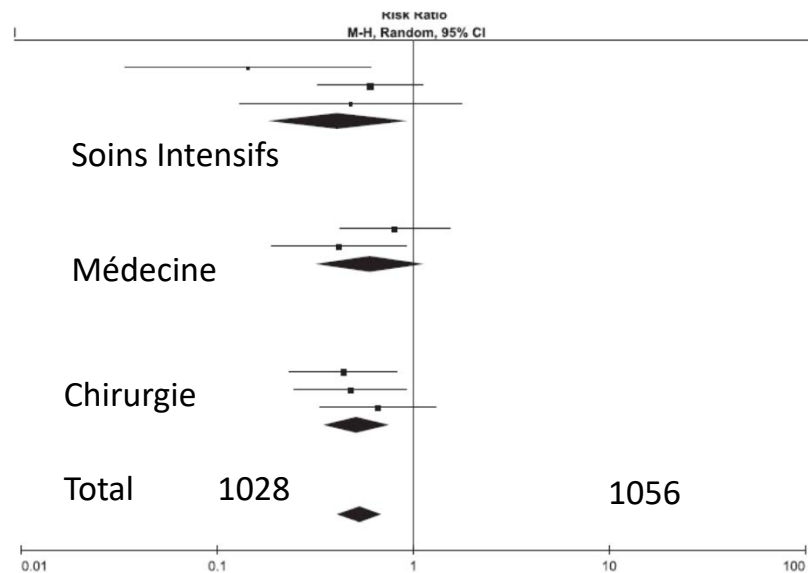


# Interventions préventives Non-pharmacologiques



# Approche intégrée de détection

Formation des intervenants  
Détection précoce  
Revue de la médication  
...



Ludolph et al JAGS 68:1864-71, 2020

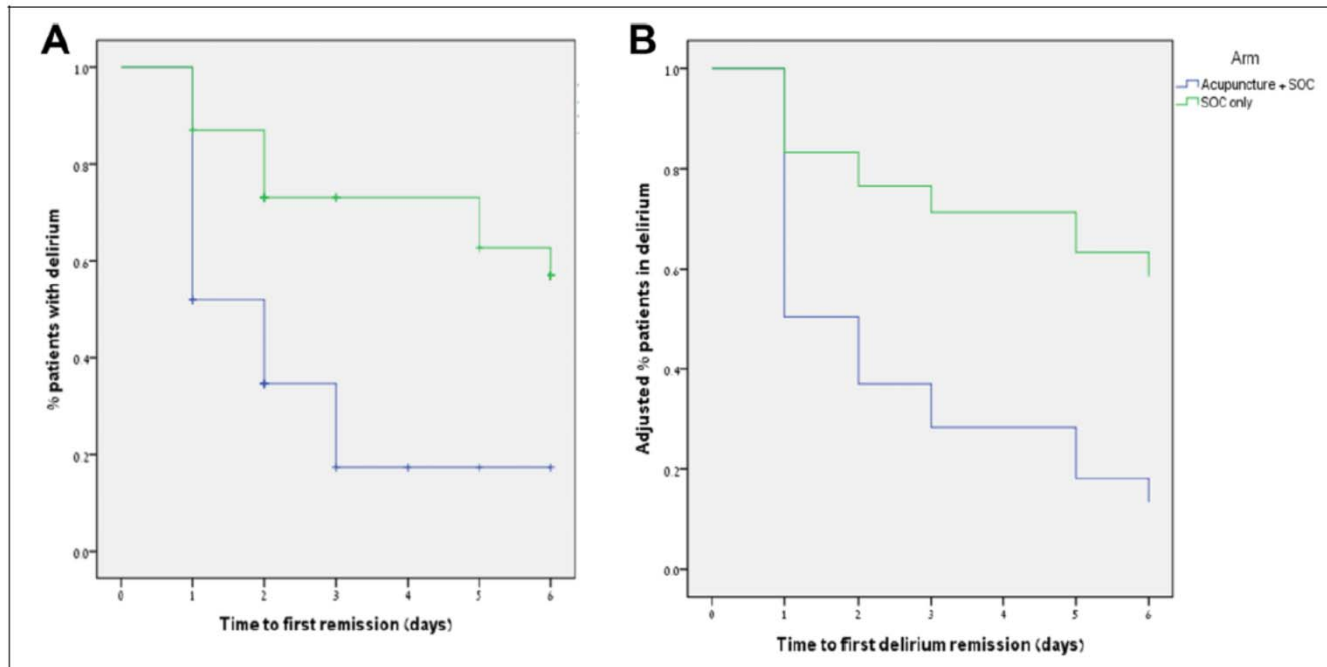


# Acupuncture

- 81 patients  $\geq$  65 ans
- Délirium/subsyndromal délirium
- Acupuncture journalier 5/7 jours X 1 sem



# Résultats



**Figure 2.** Time to first delirium remission. A.  $p < 0.001$  B. HR 0.267 (95% CI: 0.098-0.726,  $p = 0.010$ ). **A.** Kaplan-Meier graph with Log-rank comparison of time to first delirium remission between study groups. **B.** Cox regression analysis of time to first delirium remission considering sociodemographic and medical covariates. Legend: SOC: Standard-of-Care.

Levy et al. J Geriatric Psych and Neuro accepted Jan 2021



# Effet d'entendre une voix familière

- 30 patients en soins intensifs
- Interventions:
  - Message de 2 minutes 3 fois/jour
    - Voix d'un membre de la famille
    - Voix d'un lecteur anonyme
    - Pas de voix

- Résultats:

Évaluation du Délirium				
Voix	Familiale	Inconnue	aucune	Valeur P
# jours sans délirium	1.9 (0.99)	1.6 (1.07)	1.6 (1.13)	0.044
# jours en délirium	0.3 (0.48)	0.6 (0.84)	0.9 (1.28)	> 0.05

Munro et al Heart and Lung 2017; Vol 46: 234-238



Viser uniquement le contrôle des symptômes du délirium

Traitement axé sur les symptômes

Pharmacologique

Modification  
environnementale

Approche par sédation minimale

Approche par sédation accentuée

Détresse réfractaire ou autre symptôme dû au  
délirium en soins de fin de vie :  
Sédation palliative



# Traitement Non-pharmacologique



# Thérapie musicale

- Une revue de littérature (Gutgsell, 2019)
  - Manque de preuves
- Une étude subséquente de patients aux soins intensifs
  - Intervention: 60 minutes de musique BID pour 3 jours versus placebo
  - Résultats
    - Mesures physiologiques (FC, RR, TA) plus basses
    - Délirium: aucun patient

Johnson et al. Intensive & Critical Care Nursing 2018 47: 7-14





# Étude sur le contrôle de la douleur en soins palliatifs

- 99 patients référés à l'équipe des soins palliatifs
- Intervention : thérapie musicale de groupe
- Résultats:
  - Diminution de la douleur
  - *Tendance à une diminution plus importante des signes d'hyperactivité*

Gutgsell et al. JPSM Vol 45 No 5 May 2013



# Traitement Pharmacologique



# Neuroleptiques: récepteurs

**Table 5** Receptor affinities for selected antipsychotics (derived from Procyshyn et al. [92] Howard et al. [93], and Lal et al. [94])

Drug	D <sub>2</sub> blockade <sup>a</sup>	5-HT <sub>1A</sub> blockade	5-HT <sub>2A</sub> blockade	α <sub>1</sub> blockade <sup>b</sup>	α <sub>2</sub> blockade	H <sub>1</sub> blockade <sup>c</sup>	M <sub>1</sub> blockade <sup>d</sup>
Haloperidol	+++++	+	+++	+++	+	+	+
Levomepromazine (methotrimeprazine)	+++	?	++++	+++++	++	+++++	++
Chlorpromazine	++++	+	++++	++++	++	+++	+++
Olanzapine	+++	+	++++	+++	++	++++	++++
Quetiapine	++	++ <sup>c</sup>	+++	+++	+++	+++	++
Risperidone	++++	++	+++++	++++	++	+++	-
Aripiprazole	+++++ <sup>e</sup>	+++++ <sup>e</sup>	++++	+++	+++	+++	-

Bush et al Drugs 2107 77:1623-1643



# Rispéridone, halopéridol versus placebo

- Étude multicentrique internationale
- 247 patients en soins palliatifs
  - ≤ 65 ans: Dosage 0.5 mg 2 fois par jour avec titration par 0.5 mg
  - > 65 ans: Dosage 0.25 mg 2 fois par jour avec titration par 0.25 mg
- Midazolam 2.5 mg s/c q 2 hres prn

Agar et al JAMA 2017 Jan 1;177(1):34-42



# Risperidone, halopéridol versus placebo

**Tableau 1. Caractéristiques de l'échantillon de base par groupe**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Risperidone (n = 82)</b>	<b>Halopéridol (n = 81)</b>	<b>Placebo (n = 84)</b>
Score aux symptômes de délirium (moyenne)	2,54	2,60	2,54
Femmes	25	33	27
Âge moyen	74,5	76,5	73,8
Diagnostic de cancer	76	67	75
Dose d'opioïdes (médiane)	6,9	33,0	15,0
Patients recevant des opioïdes	39	31	35
Dose de benzodiazépine (médiane)	0	0	0

Agar et al JAMA 2017 Jan 1;177(1):34-42



# Risperidone, halopéridol versus placebo

- Résultats:
  - Placebo meilleurs résultats:
    - Intensité des symptômes du délirium:
      - Risperidone > Halopéridol > Placebo
    - Symptômes extrapyramidaux
      - Halopéridol + Risperidone > Placebo
    - Une meilleur survie;
      - halopéridol la plus pauvre survie
    - Moins de patients ont eu besoin de midazolam

Agar et al JAMA 2017 Jan 1;177(1):34-42



# Halopéridol versus placebo ou versus autres antipsychotiques

- Méta-analyse de 19 études
  - Chirurgie
  - Médecine
  - Soins Intensifs
- Pas de différence
  - Incidence
  - Durée de l'épisode de délirium
  - Temps d'hospitalisation
  - Temps aux soins intensifs

Neufeld, Inouye et al J aM Geriatr Soc 2016;64(4):705-714



# Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium

- Contexte de consultations en psychiatrie
- Nombre de patients:
  - Pas de contrôle placebo
  - Halopéridol, 20 (0.25-10 mg/jour)
  - Rispéridone, 21 (0.25-4 mg/jour)
  - Olanzapine, 21 (1.25-20 mg/jour)
- Équivalents: amélioration sur 6 jours
  - Cognitif et sévérité

Grover S et al Journal of Psychosomatic Research b71 (2011)) 277-81





# Risperidone versus olanzapine

- 32 patients (72% cancer)
- Dernière dose:
  - Risperidone: 0,25-2 mg
  - Olanzapine: 2,5-7,5
- Également efficace pour contrôler le délirium (DRS-R-98)
- La réponse était inférieure chez les  $\geq 70$  ans

Kim et al. Hum Psych Clin Exp 2010: 25: 298-302



# Quétiapine versus halopéridol

- 42 patients : cancer et autres pathologies
  - Quétiapine (25-100 mg/jour)
  - Halopéridol (0.5-2.0 mg/jour)
- Pas de différence (DRS-R-98)
- Tendance à plus de somnolence avec la quétiapine (33.3%) vs (21.4%)

Maneeton et al. Drug Design, Development and Therapy  
2013;7 657-667



# Quétiapine vs Placebo en ajout à l'halopéridol

- 36 patients post-chirurgie ou condition médicale en soins intensifs
- Quétiapine dose : en augmentation 50-100-150-200 mg q 12 hres
- Quétiapine associée avec
  - Résolution plus rapide du délirium ( $p=0.006$ )
  - Moins d'agitation ( $p=0.02$ )
  - Moins de fluctuation des symptômes
  - Plus petit % du temps passé avec des troubles d'attention
  - Moins d'extradoses d'halopéridol
  - Plus de somnolence

Delvin et al Crit Care Med 2010 Vol 38, No 2 et Critical Care 2011, 15:R215



# *Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness*

- Nombre de patients suivis: 1183
- Incidence du délirium: 566 (48%)
- Nombre de patients randomisés:
  - Placebo: 184; halopéridol: 192; ziprasidone: 190
- Pas de différence entre les groupes:
  - Nombre de jours sans délirium/coma
  - Nombre de jours avec délirium

Girard TD et al NEJM 2018, Dec 27 379 (26): 2506-16



# Halopéridol dans d'autres populations

- Versus olanzapine et rispéridone
  - 64 patients en chirurgie ou en médecine
  - Pas de différence
  - Grover et al. J Psychosomatic Research 7 (2011) 277-281
- Versus quétiapine
  - Service de consultation en psychiatrie
  - 31 patients
  - Pas de différences
  - Grover et al World J of Psychiatry Sept 2016 Vol 6 (3)



# Stratégies pour agitation terminale chez des patients avec délirium

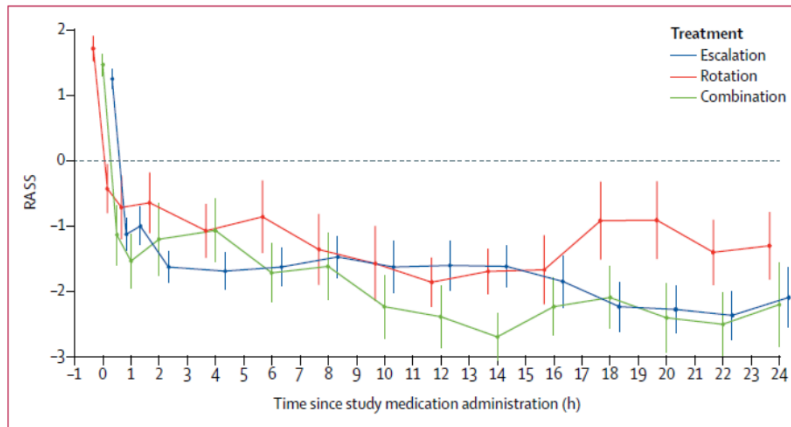


Figure 2: Change in RASS score over the first 24 h after study medication administration  
The mean RASS scores (data markers) are plotted for each study group starting at time 0 (ie, immediately before masked study medication administration) over the next 24 h, with error bars indicating standard error.  
RASS=Richmond Agitation Sedation Scale.

Agitation:  
Halopéridol >  
Halopéridol + Chlorpromazine  
>> Chlorpromazine

- « Escalation »: augmentation de la dose d'halopéridol
- « Rotation »: chlorpromazine
- « Combination »: halopéridol et chlorpromazine

Hui, Bruera et al. The Lancet/onco Vol m21 July 2020



# Lorazépam +/- Halopéridol

- 90 patients avec délirium agité
- Lorazépam entraîne un meilleur RASS (agitation) à 8 Hres (- 4,1 vs -2,3;  $p < 0.01$ )
- Moins de PRN d'halopéridol (2.0 mg vs 4.0 mg;  $p = 0.009$ )
- Selon infirmière plus confortable



# Résumé

- Il a été démontré que l'halopéridol est dommageable
- Les autres neuroleptiques sont pour l'instant très décevants
- Quétiapine un petit espoir?
- Le grand absent: Méthotriméprazine!





# Hypoactif



# Flumazénil



# Effet du Flumazénil

- Antagoniste compétitif des récepteurs à benzodiazépines
- Patients avec delirium hypoactif aux SI
- Flumazenil: 10; Placebo: 10
- En faveur du flumazenil :
  - Médiane du nombre de jours sans delirium: 12.7 vs 9.2 (p=0.13)
  - Résolution en 14 jours: 90% vs 70% (p=0.2)

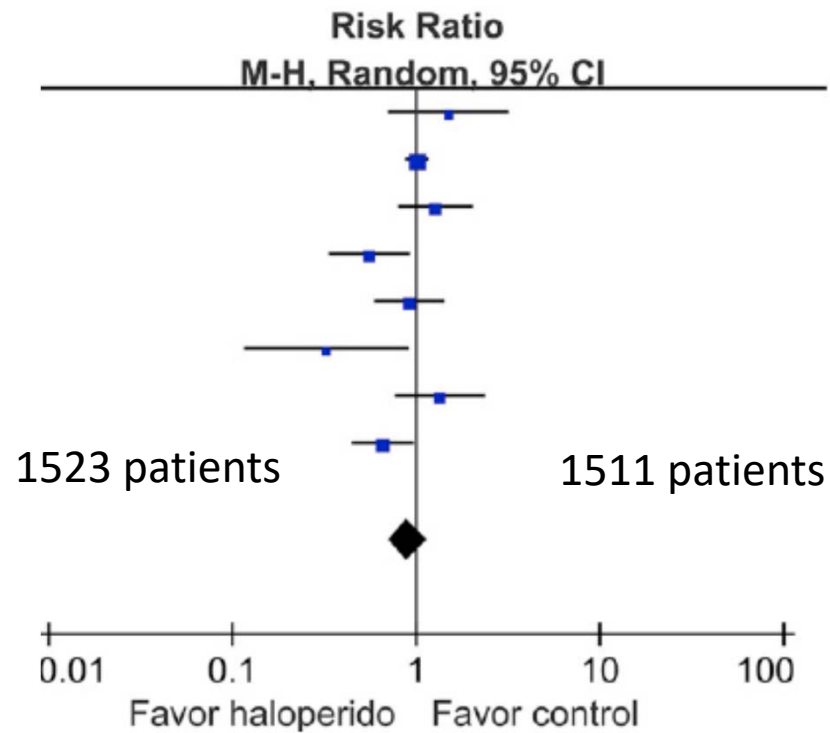


# Traitement pharmacologique en prévention



# *Efficacy and safety of haloperidol for delirium prevention in adult patients*

5 études chirurgie  
3 études médecine



Chen et al. JCA; 61, 2020



# *Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium*

- 299 patients (USI) halopéridol et 177 placebo
- Détection: CAM-SI et confirmation clinique
- En faveur de l'halopéridol:
  - Incidence : 65% vs 75% (p=0.01)
  - Nombre de jours sans délirium: 20 vs 13 (p=0.003)
  - Survie: 0.80 (95% IC: 0.66-0.98)

Van den Boogaard et al Critical Care 2013, 17;R9



# Quétiapine vs placebo en prévention

- 2 études ***négatives***:
  - Chez les patients en soins intensifs
    - Kim et al J Clinical Medicine 2020, 9,69
  - Chez les patients âgés hospitalisés
    - Thanapluetiwong et al BMC Geriatrics (2021) 21:215



# En pédiatrie

- 2 études avec l'utilisation de la dexmédétomine durant la chirurgie démontrant une diminution de l'incidence d'un délirium
- Une étude pilote utilisant un enregistrement de la voix de la mère a démontré une réduction de l'incidence du délirium en post-opératoire





# Pistes de recherche



Mélatonine agonist  
Mélatonine  
Ramelteon



# En prévention

- Revue de la littérature
- 5 essais randomisés et 1 non randomisé
  - Seulement une étude positive patients avec condition médicale
  - Chirurgie soir avant opération: 4 études négatives
  - Soins intensifs: 1 petite étude avec tendance positive

Cheri et Ann of Pharm 2017 Vol 51 (1) 72-78



# En prévention

- Rameltéon en chirurgie<sup>1</sup>
  - Après résection hépatique
  - 120 patients traités avec rameltéon
  - 186, placebo
  - Incidence : 5.8% vs 15.1 % (p=0.035)
- Mélatonine aux soins intensifs<sup>2</sup>
  - 137 patients
  - Études négatives
  - Sous-analyses: patients avec pathologies médicales semblent mieux répondre

<sup>1</sup>Cheri et Ann of Pharm 2017 Vol 51 (1) 72-78

<sup>2</sup>Abbasi et Iran J Pharma Research (2018), 17 (4): 1571-1580)



# Pour traitement

- 3 études négatives avec la mélatonine
  - Patients hospitalisés en médecine<sup>1</sup>
  - Patients aux soins intensifs<sup>2</sup>
  - Petite étude en soins palliatifs<sup>3</sup> :
    - Impossibilité de recruter

<sup>1</sup>Jaiswal et al Am J Med (2018) Sept; 131(9): 1110-1117

<sup>2</sup>Bellapart et al Crit Care Resaerch and Practice (2020)

<sup>3</sup>Lawlor et al BMC Pall Care (2020) 19:163

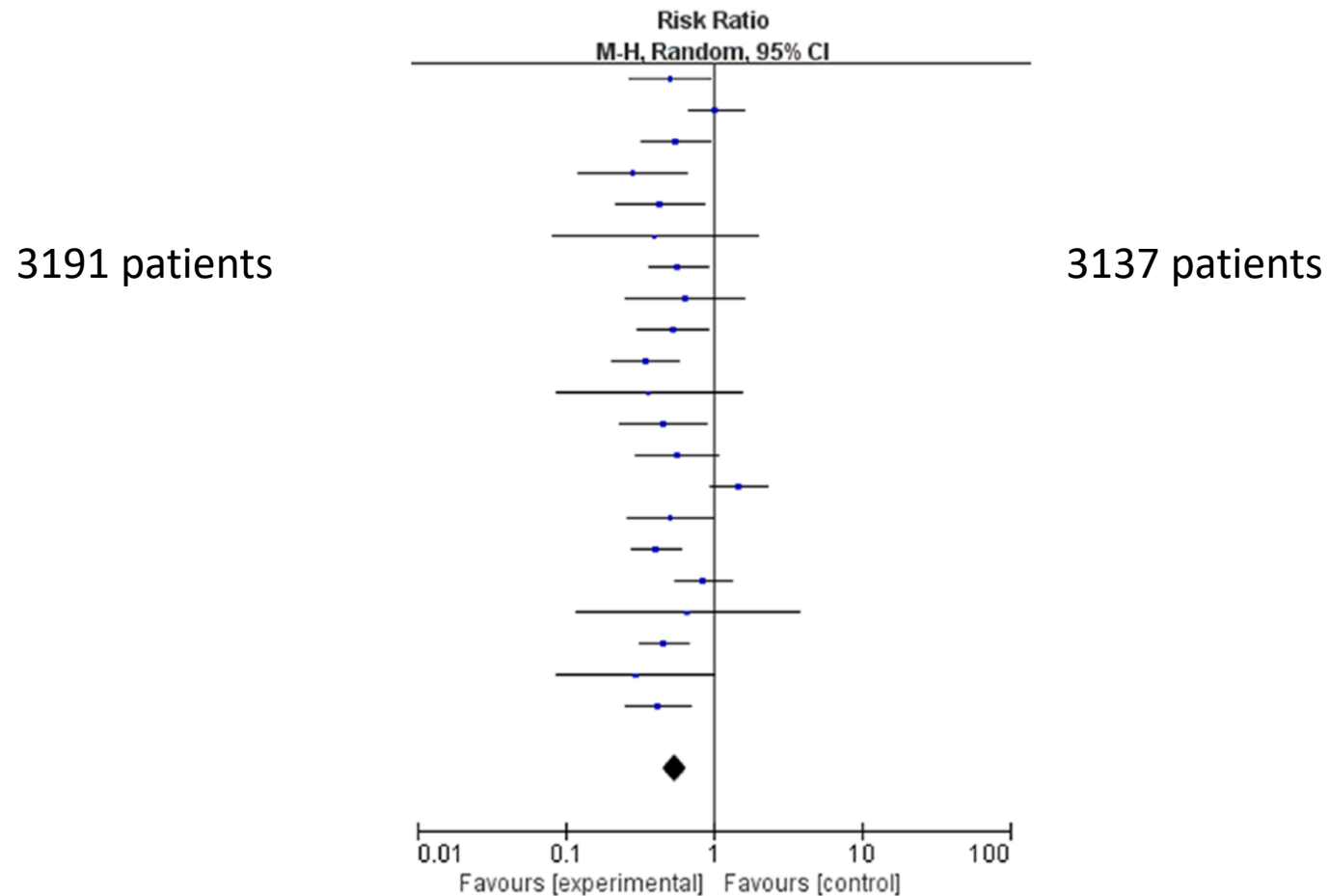


# Dexmédétomidine

## Propriétés anti-inflammatoires



# *Effect of Dexmédétomidine on Delirium in Elderly Surgical Patients*



Lin C et Al. A Pharmacotherapy 2021, Vol 55(5); 624-36



# Dexmédétomidine aux soins intensifs

- 71 patients impossibilité d'extubation à cause d'un délirium hyperactif
- Dexmédétomidine 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hre}$  ajustée entre 0-1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hre}$ 
  - Versus placebo
- Résultats:
  - Diminution du temps intubés et temps pour extubation
  - Diminution du temps en délirium

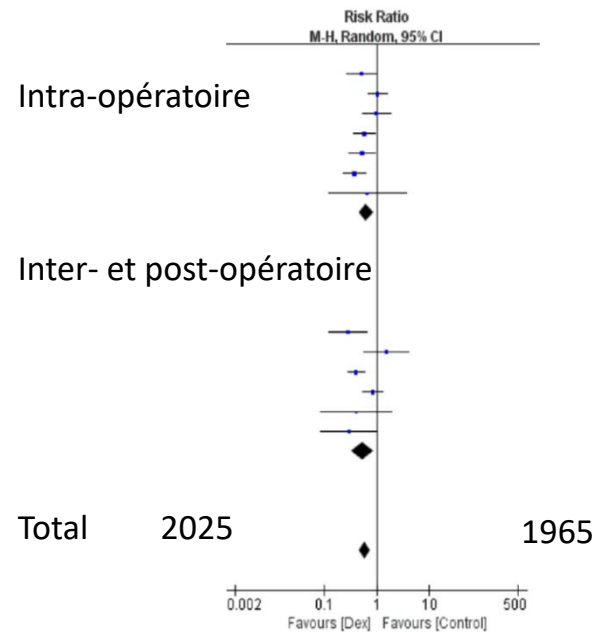
Reade et al JAMA 2016;315((14):1460-1468





# Dexmédétomidine

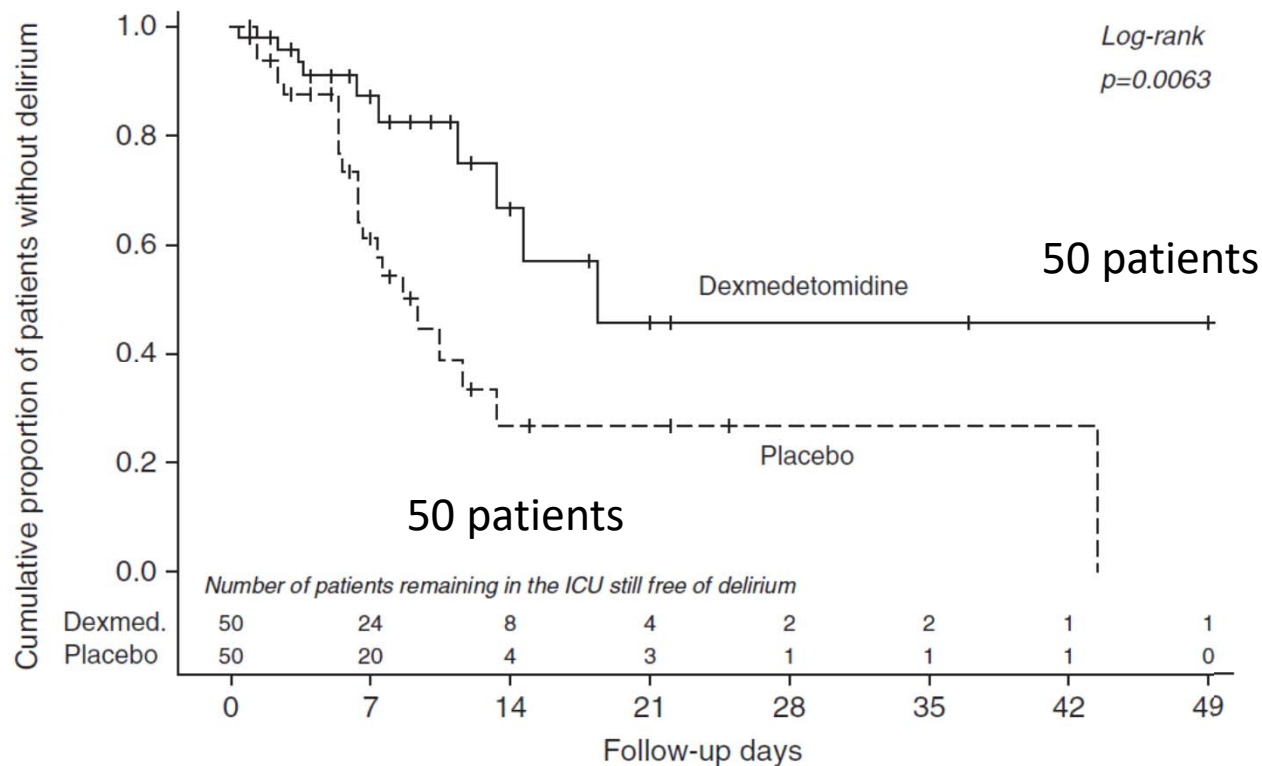
## Post-opérateurie chirurgie non cardiaque



Qin et al J of Clinical Anesthesia 73 (2021)



# Low-Dose Nocturnal Dexmédétomidine en prévention du délirium aux SI



Skrobik Y et al Am J Respir Care Med May 1, 2018; Vol 197, Iss; 1147-56



# Dexmédétomidine: électrochocs

- Post électrochocs
- Nombre de patients:
  - 111 Dexmedetomidine (0,5 µg/kg)
  - 112 ).9% NaCl
- En faveur du dexmedetomidide:
  - 44.1 % vs 67.9% de délirium

Qui Z et al Eur J Anaesthesiol 2020; 37: 5-13



# Clonidine



# Pour traitement

- Clonidine : agoniste des récepteurs adrénergiques de type  $\alpha_2$
- 30 patients aux soins intensifs après correction d'une dissection aortique
- Clonidine 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bolus suivi de 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hre}$  vs placebo
- Score du délirium plus bas ( $p < 0,001$ )

Rubino et al 2010 Jan: 10(1): 58-62



# Kétamine



# Kétamine

- Semble efficace pour diminuer l'incidence du délirium en lien avec la chirurgie:
  - À l'induction de la chirurgie
    - Étude en chirurgie cardiaque: 58 patients<sup>1</sup>
      - Une seule dose (0.5 mg/kg versus placebo)
      - Incidence du délirium réduite ( $p < 0.05$ )
      - Risque chez le groupe placebo (OR: 12.6; IC 1.5-107.5)
      - Diminution du niveau plasmatique de la CRP

<sup>1</sup>Hudetz et al J of Cardiotho and Vasc Anesth Vol 23, No 5 (Octobre), 2009: 651-657



# Kétamine

- Semble efficace pour diminuer l'incidence du délirium en lien avec la chirurgie:
  - À l'induction de la chirurgie
    - Étude chirurgie majeure: 672 patients
    - Une seule dose (0.5 mg/kg versus 1,0 mg/kg versus placebo)
    - Pas d'effets sur l'incidence du délirium
    - Haute dose plus d'hallucinations et cauchemars

Avidan et al The Lancet Vol 390 July 15, 2017





# S-Kétamine

- En per- et post-opératoire
  - 56 patients avec opération abdominale
  - Interventions à l'induction et pour 48 hres:
    - S-Kétamine 0.25 mg/kg bolus suivi par 0.125 mg/kg/hre
    - S-Kétamine 0.25 mg/kg bolus suivi par 0.0,015 mg/kg/hre
    - Placebo
  - Diminution de l'incidence du délirium en post-opératoire avec petite dose

Bornemann-Cimenti et al Minerva Anestesiologica 2016  
October;82(10):1069-76



# Kétamine

- Aux soins intensifs
  - 162 patients intubés
  - Interventions à l'induction et pour 48 hres:
    - Kétamine 2 mg/kg/hre
    - Placebo
  - En faveur de la kétamine
    - Diminution de l'incidence: 21 % versus 37% (p= 0.03)
    - Diminution de la durée du délirium en jours: 2.8 (2.8) versus 5.3 (4.7) (p = 0.005)

Perbet et al Société Anesth Crit Care Pain Med 37  
(2018) 589-595



# Cancer

## Avantage accru?



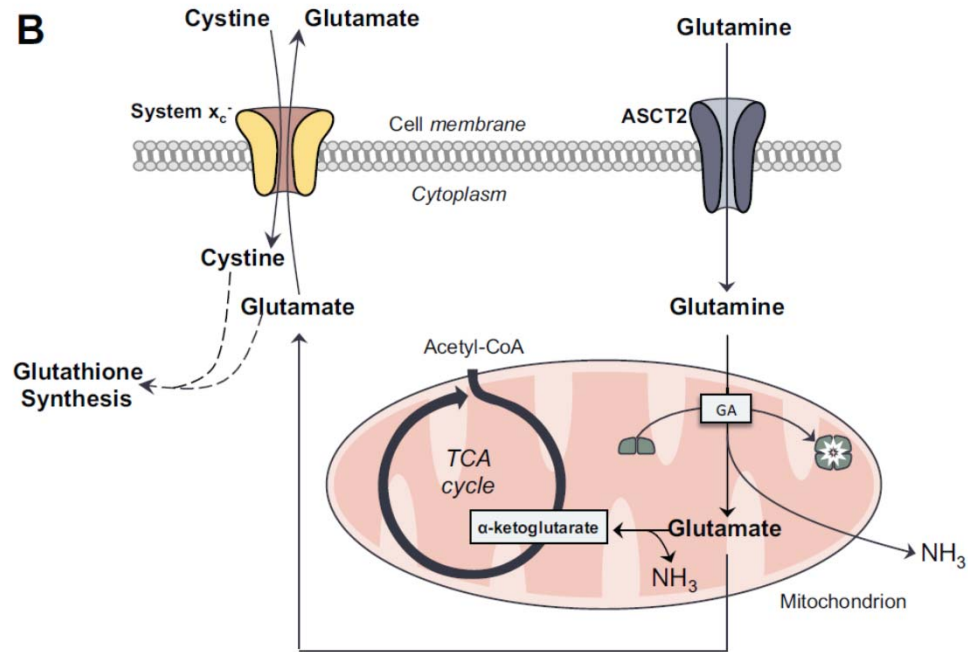


## Tumour-Derived Glutamate: Linking Aberrant Cancer Cell Metabolism to Peripheral Sensory Pain Pathways



Jennifer Fazzari, Katja Linher-Melville and Gurmit Singh\*

Pancréas  
Poumon  
Oesophage  
Colon  
  
Sein  
Prostate



# Niveaux plasmatiques

- Cystéine et glutamine:

	28 patients avec cancer du pancréas	12 individus normaux	
	M (ET) $\mu$ M	M (ET) $\mu$ M	P
Glutamate	71,5(42,2)	41.2 (24,5)	0.007
Glutamine	630,3(165,9)	666,8 (88,8)	0,40



# Donépézil



# ***Pilot Randomized Trial of Donépézil for Delirium After Hip Fracture***

- Inhibiteur de la cholinestérase
- Recrutement difficile: 16 patients
- Étude négative
- Au moins 1 effet secondaire :
  - Donepezil: 100% vs Placebo: 44% (p=0.04)

Marcantini ER et al J Am Geriatric Soc Nov 2011; 59 (supp 2): S282-8



# Délirium hypoactif





# Méthylphénidate et autres psychostimulants



# Le méthylphénidate dans le traitement du syndrome du retard psychomoteur chez les patients souffrant d'un cancer

Dr. Bruno Gagnon, M.D. M.Sc.

Professeur Agrégé

Faculté de Médecine,

Département de médecine familiale et de médecine d'urgence,

Université Laval



# Critères d'inclusion

## **Box 1: Clinical characteristics of hypoactive delirium without a clinically identifiable cause**

- Syndrome meets DSM-IV criteria for delirium
- Clinical syndrome presents as an acute change over a few days to a few weeks
- Prodrome characterized by insomnia and daytime drowsiness
- Cognitive deficits:
  - Preservation of orientation regarding time, space and person, except in severe impairment
  - Attention deficits: decreased ability to read, watch television, make telephone calls and so on
  - Short-term memory is affected early on
  - Disorganized thinking and speech, leading to an inability to communicate with family members or friends
  - Documented cognitive failure on formal testing



# Critères d'inclusion

- Psychomotor retardation with sensation of extreme fatigue
- Flat affect to sadness
- Neurologic abnormalities
  - From slurred speech to frank dysarthria
  - From micrographia to dysgraphia
  - From decreased muscular tone to completely bedbound
- Absence of delusions, misperceptions and hallucinations
- Absence of agitation
- Absence of metabolic, infectious, hematologic, cardiopulmonary or other disorders explaining the delirium
- Medication unlikely to be the cause of delirium



**Table 2: Changes in Mini-Mental State Examination (MMSE) scores of patients with hypoactive delirium from previous MMSE ( $T_{-1}$ ) to the time of diagnosis ( $T_0$ ), 1 hour after the first dose ( $T_1$ ) and at a stable dose of methylphenidate ( $T_2$ )**

Time	No. of patients	MMSE score		
		Median	Mean	Standard deviation
$T_{-1}$	10	28	28.5	0.9
$T_0$	14	21*	20.9	4.9
$T_1$	14	27†	24.9	4.7
$T_2$	13	28‡	27.8	2.4

Note: Significance was calculated using a matched, paired Wilcoxon signed rank test (2-tail distribution).

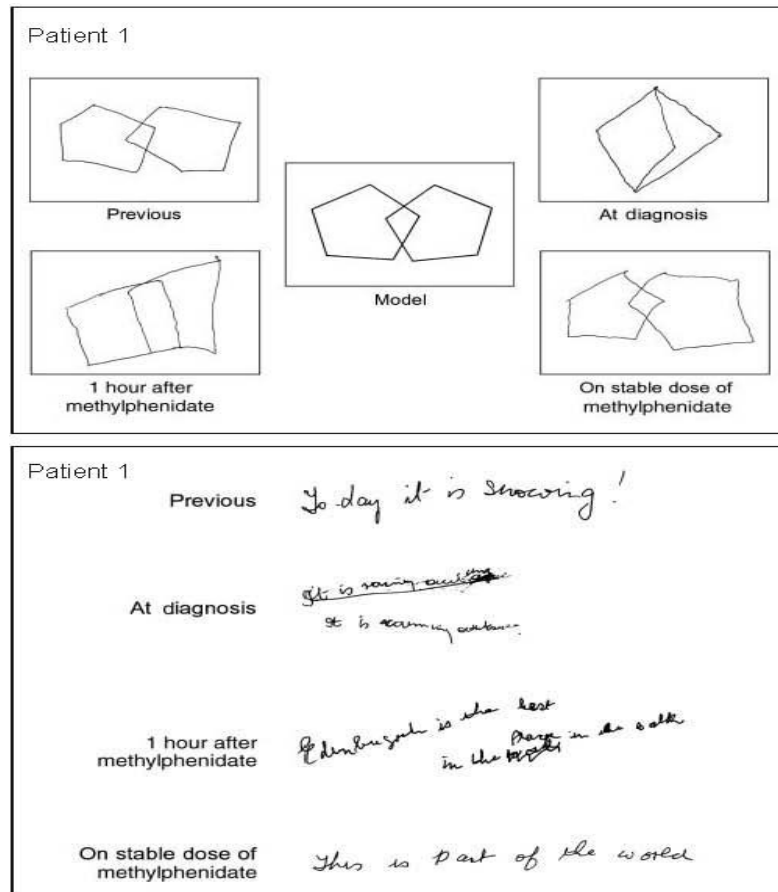
\*Comparing  $T_0$  with  $T_{-1}$ ,  $p = 0.005$ .

†Comparing  $T_1$  with  $T_0$ ,  $p < 0.001$ .

‡Comparing  $T_2$  with  $T_1$ ,  $p = 0.02$ .

*Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium*  
Gagnon B, Low G, Schreier G. 2005





**Fig. 1:** Examples of changes over time induced by hypoactive delirium and treatment with methylphenidate in the drawing and writing abilities of patients with advanced cancer.



# Cas clinique 1

Patient de 72 ans  
avec un cancer du colon métastatique



Cas clinique 4  
Changement dans la performance physique avec le  
méthylphénidate

<b>ACTION</b>	<b>AVANT</b>	<b>APRÈS</b>
<b>Mouvements des mains</b>	D Ralentissement léger	D normalisé
	G Ralentissement modéré	G normalisé
<b>Mouvements rapides alternants</b>	D Ralentissement léger	D Inchangé
	G Ralentissement modéré	G Normalisé
<b>Station sur une jambe</b>	D 6.5 sec	D 14.0 sec
	G 1.4 sec	G 2.5 sec



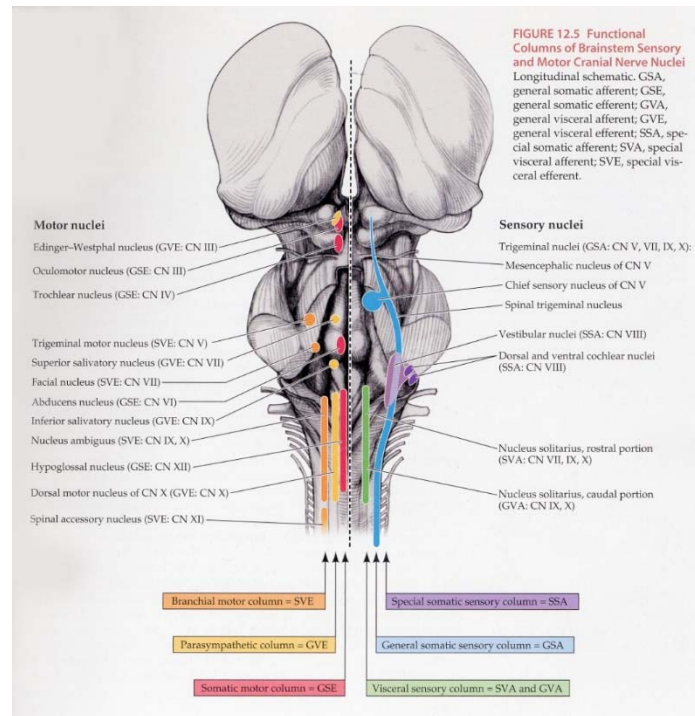


Cas clinique 4  
Changement dans la performance physique avec le  
méthylphénidate

<b>Test</b>	<b>Avant</b>	<b>Après</b>
<b>Marche de 6 min</b>	304 m	363 m
<b>Marche rapide</b>	1.31 m/sec	1.63 m/sec
<b>Posture</b>	Penché vers l'avant modérément	Penché vers l'avant légèrement
<b>Stabilité Posturale</b>	Rétropulsion	Normalisée
<b>Bradykinésie &amp; hypokinésie</b>	Très ralenti	Ralentissement minimal



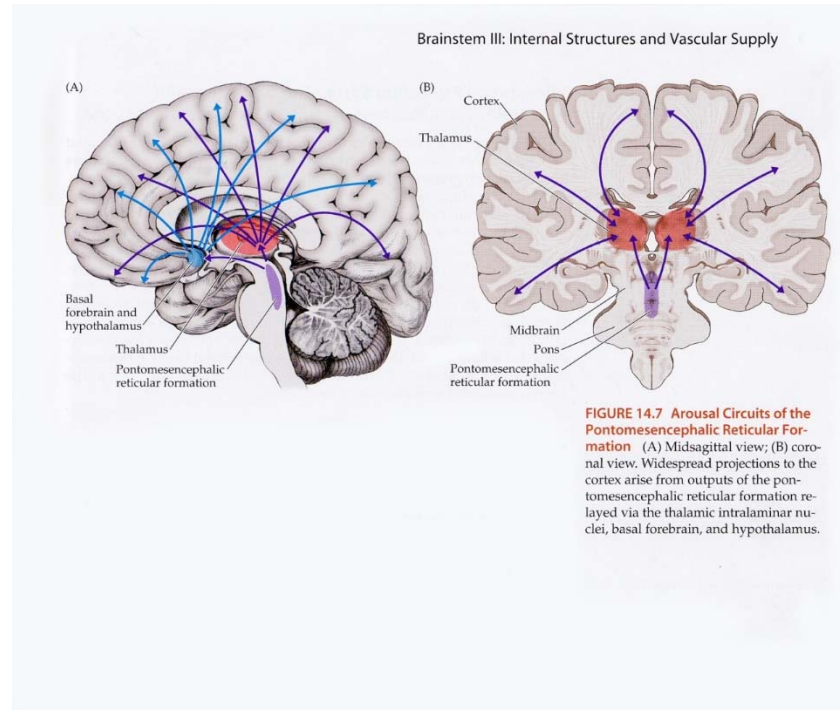
# The Thalamus



Neuroanatomy through Clinical Cases, H. Blumenfeld, *Sinauer*, 2010.



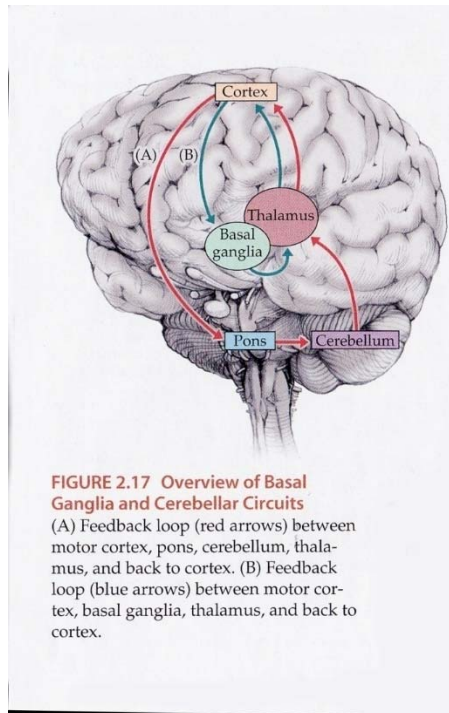
# Éveil et attention



Neuroanatomy through Clinical Cases, H. Blumenfeld, *Sinauer*, 2010.



# *Influence du thalamus sur les fonctions motrices*



Neuroanatomy through Clinical Cases, H. Blumenfeld, *Sinauer*, 2010.



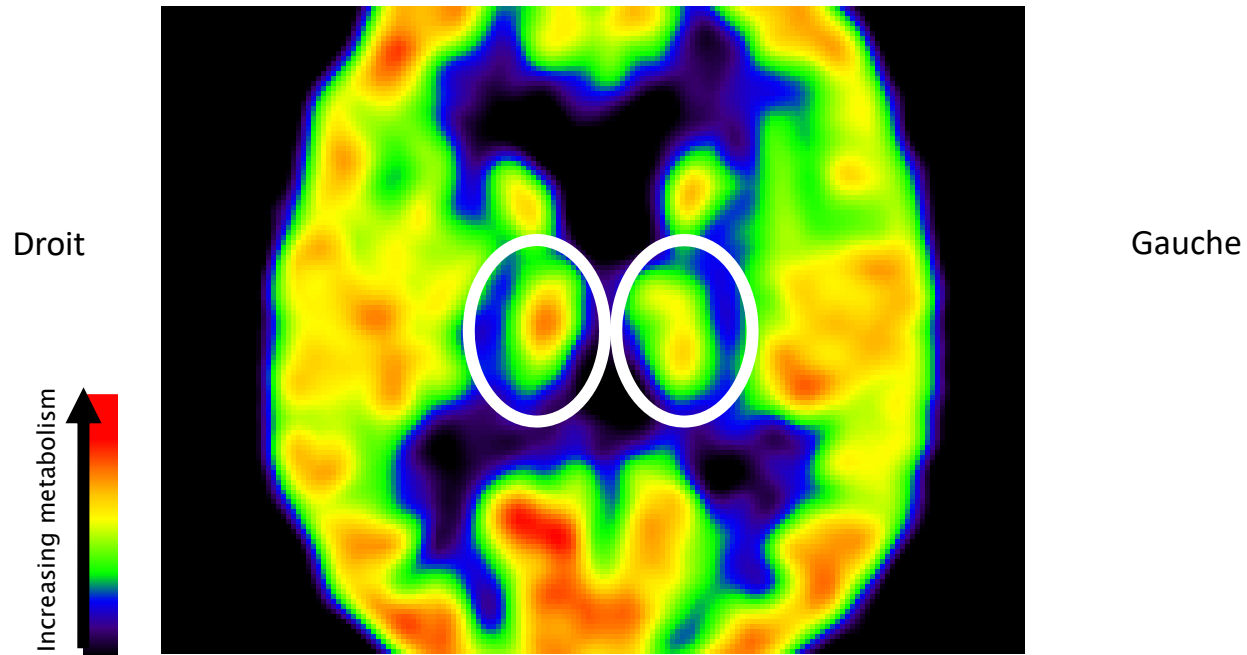
# Cas clinique 2

- Patiente de 64 ans avec une éducation universitaire
- Cancer du poumon 3B non à petites cellules



Cas Clinique 2  
TEP

Plan horizontal



Hypométabolisme sévère à gauche et modéré à droite du thalamus



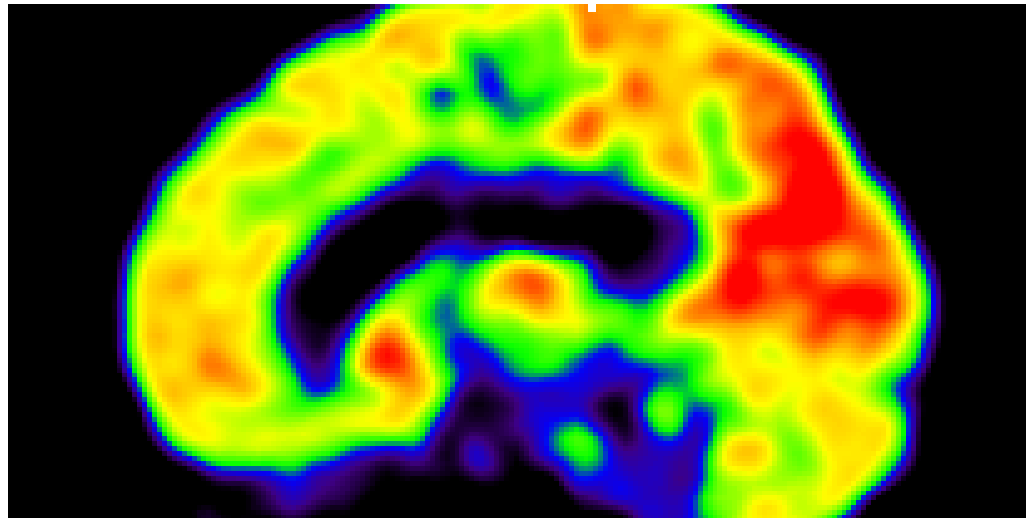
Cas clinique 2:  
TEP

Plan sagittal droit

antérieur

postérieur

Increasing metabolism  

Hypométabolisme sévère frontal



# Cas clinique 3

- Patiente de 52 ans
- Cancer du rectum métastatique au foie
- Fatigue extrême, doit se coucher après 30-60 minutes d'activités
- ↓ concentration avec lecture très affectée;
- Difficultés à suivre les conversations dans un groupe de personne

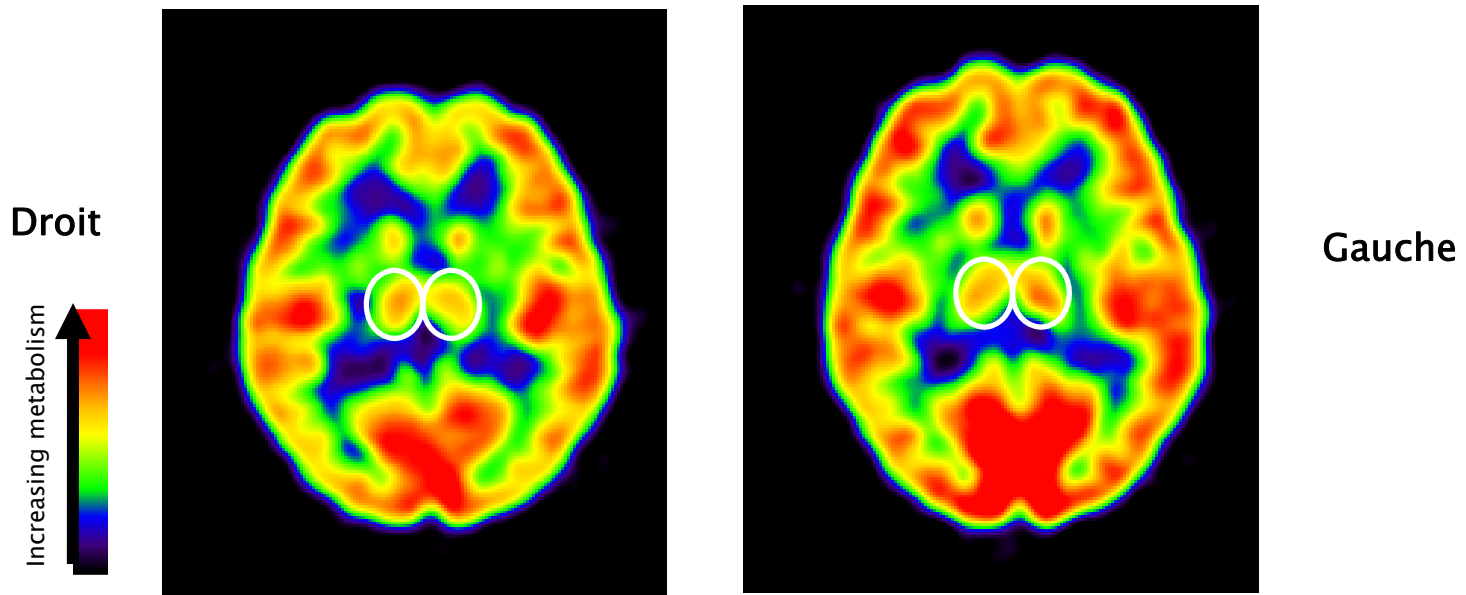




# Cas clinique 3

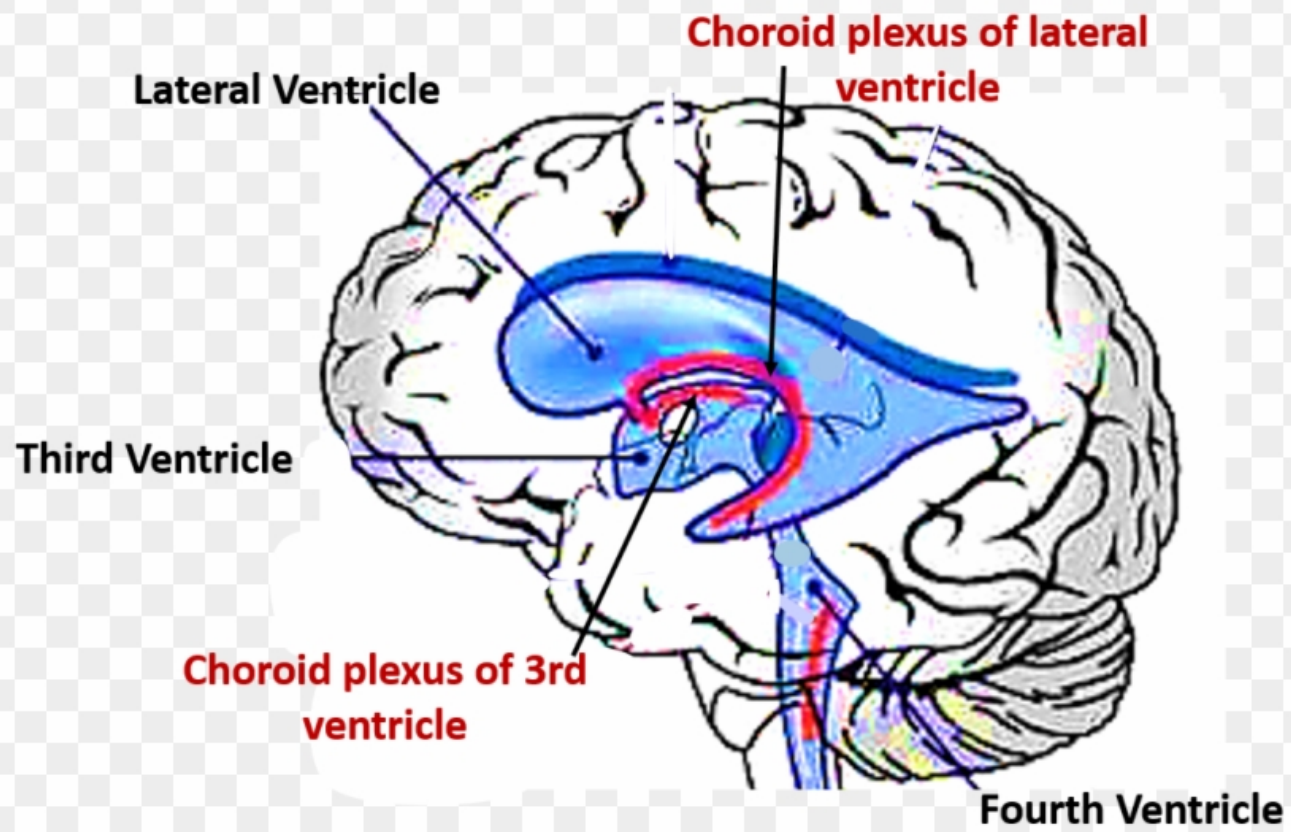
## PET scan avant et après méthylphénidate

**Avant méthylphénidate**

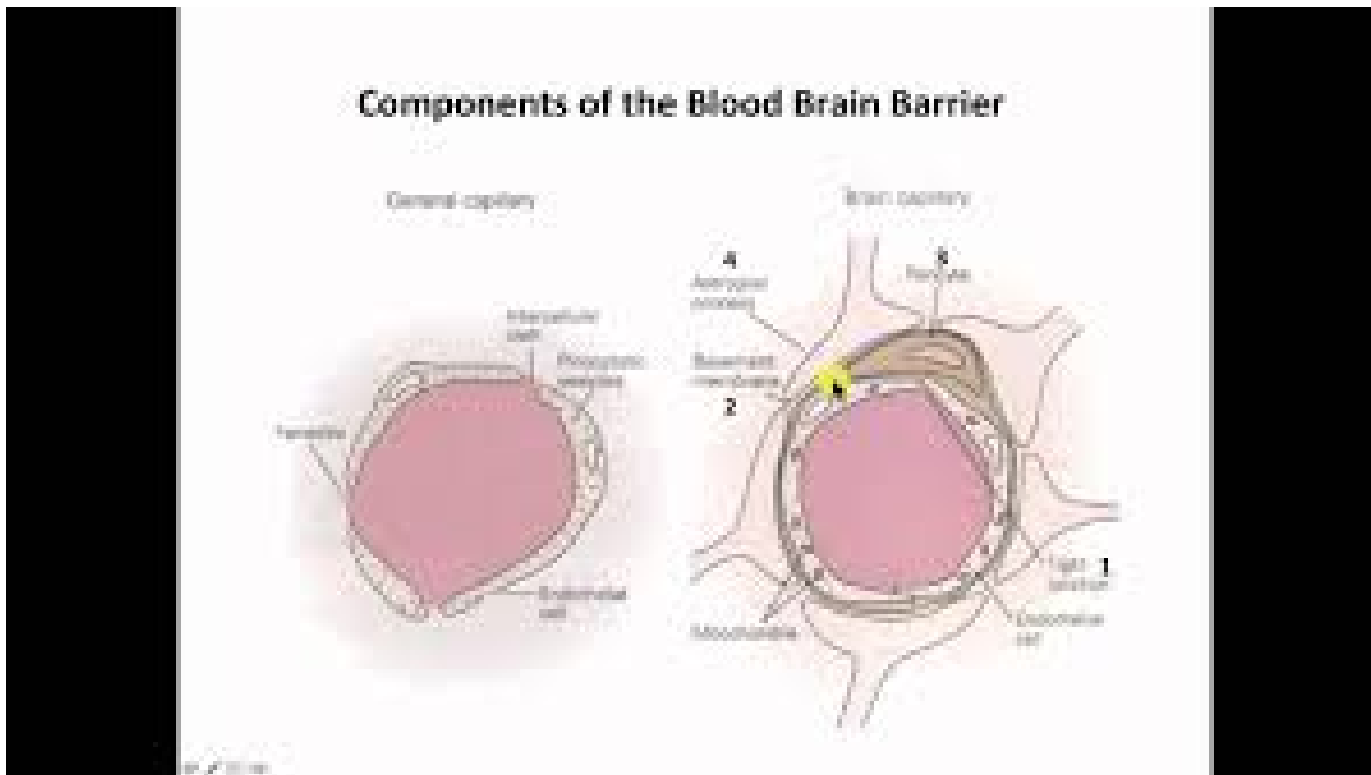


**Après méthylphénidate**

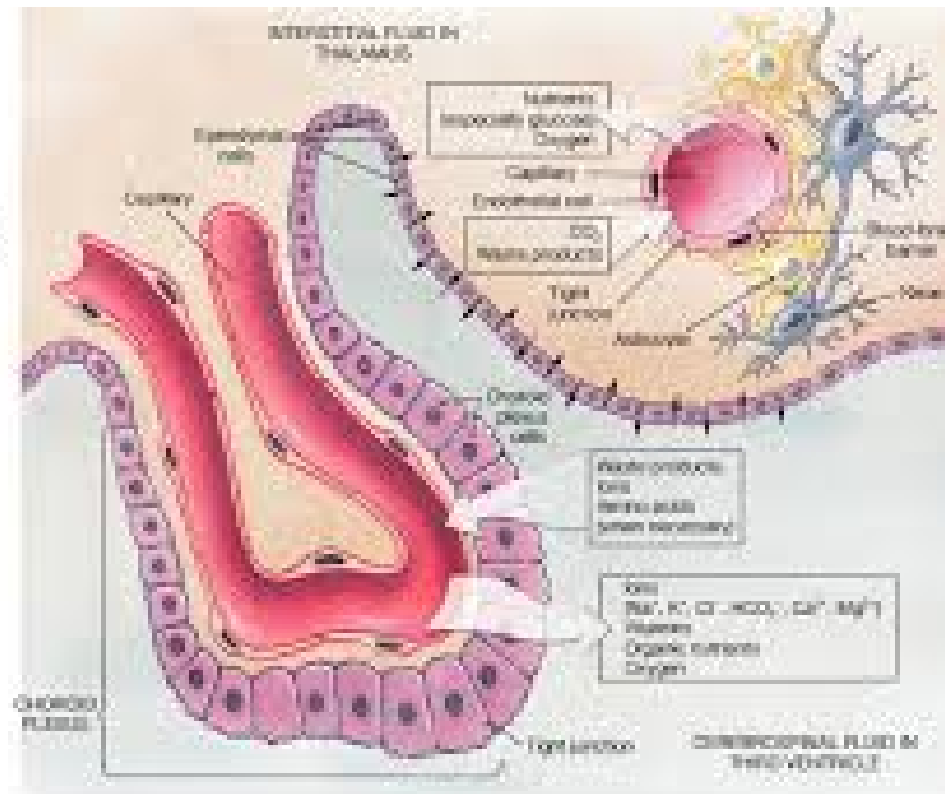
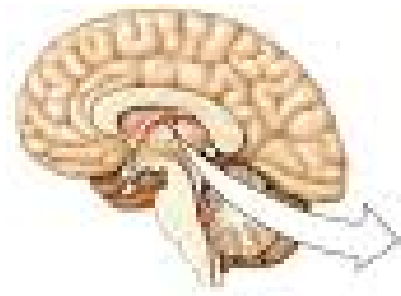




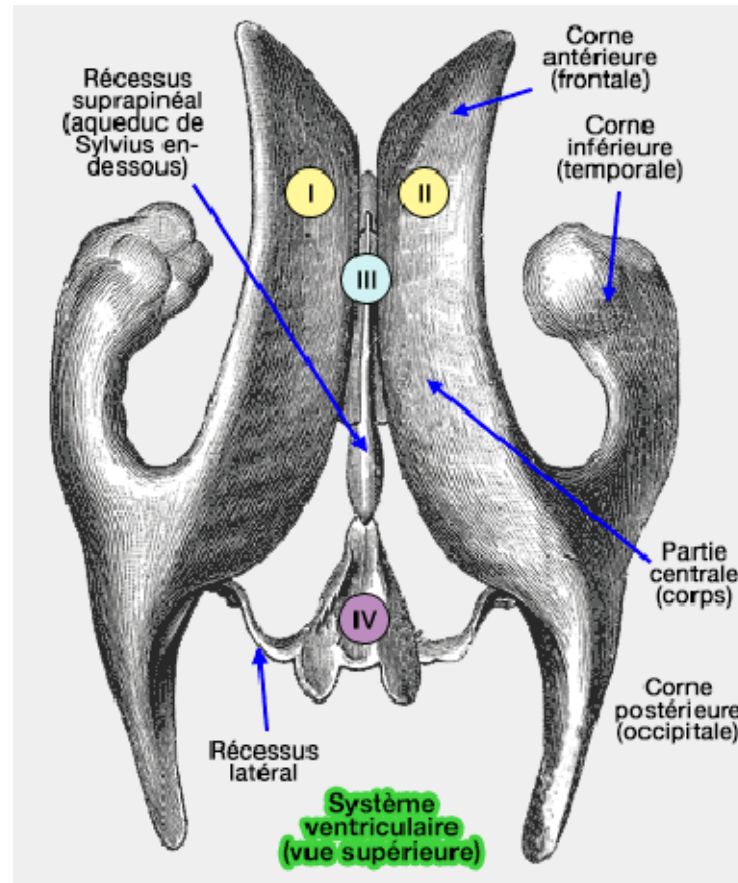
# Barrière hémato-encéphalique



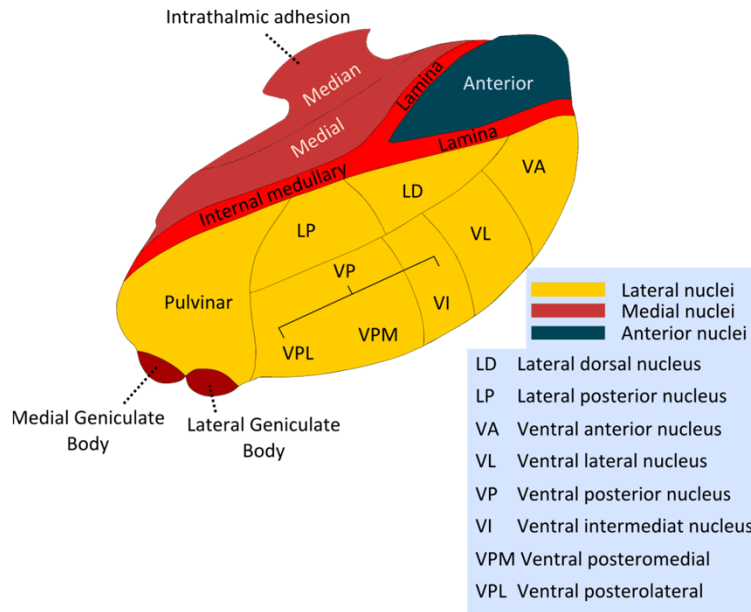
# Barrière hémato-choroïdienne



# Ventricules cérébraux



# Connections



Fonction motrice/sensitive  
Mémoire immédiate



Éveil et concentration



Vision



Audition (noyau médial)



# Évaluation

- Déterminer la situation du patient sur la trajectoire de la maladie
  - Type de cancer
  - Traitements reçus
  - Réponse aux traitements
  - La médication
- Explorer les troubles du sommeil
- Évaluer la symptomatologie
  - Ralentissement psychomoteur vers délirium hypoactif
  - « Anxiété » vers délirium hyperactif



# Interventions

- Cessation de la médication neuro-psycho-active (sevrage si nécessaire) si possible
- Méthotriméprazine pour les troubles du sommeil (2-6 mg au coucher)
- Méthylphénidate si ralentissement psychomoteur/dépression
- Méthadone pour la douleur si pas de contre-indication (1-12 mg par jour)
- Les co-analgésiques sont peu utilisés
- Benzodiazépines lorsqu'un délirium hyperactif s'installe pour le contrôle de l'hyperactivité même si je vise à renverser le délirium





# Conclusions

- En soins palliatifs oncologiques
  - les épisodes de délirium agité sont précédés d'un prodrome « anxieux »
  - Le délirium hypoactif est l'aboutissement d'une perte progressive de la fonction cognitive et d'un ralentissement psychomoteur s'intensifiant
  - Une discipline d'évaluation systématique pour détecter les signes avant-coureurs du délirium est primordiale



# Conclusions

- Pour le traitement symptomatique du délirium hyperactif:
  - L'halopéridol devrait être exclu de notre arsenal
  - Quétiapine est possiblement un meilleur choix
  - Méthotriméprazine est une molécule pouvant être titrée facilement
  - Benzodiazépines lorsque la sédation est nécessaire
  - Des nouvelles molécules méritent d'être étudiées:
    - Dexmétomidine
    - Mélatonine
    - Méthadone/Kétamine



# Conclusions

- Pour le traitement du délirium hypoactif:
  - Très peu de littérature disponible
    - Une étude avec le méthylphénidate
  - Une révision des indications des médicaments pouvant entraîner de la sédation et la cessation de ceux de valeur douteuse font partie d'une bonne pratique
  - La recherche sur les psychostimulants est l'unique option selon les données actuelles



# Conclusions

- Les données sur le traitement du délirium en soins palliatifs pédiatriques sont presque inexistantes



