

LES DEUILLIS SFAP

BIENVENUE

L'utilisation des neuroleptiques en soins palliatifs

Pierre R. Gagnon, MD, FRCPC

**Psychiatre et Professeur titulaire, Dpt de
Psychiatrie et de neurosciences**

**Directeur, Institut de soins palliatifs et de fin de
vie Michel-Sarrazin – Université Laval**

Québec, Canada

Plan

- Psychoneuropharmacologie
 - Neuroleptiques conventionnels
 - Neuroleptiques atypiques (2^{ième} génération)
 - Neuroleptiques de 3^{ième} génération
- Delirium (état confusionnel aigu) et psychoses organiques
- Troubles de l'humeur
- Troubles anxieux et insomnie
- Symptômes somatiques

Vous traitez un patient délirieux pour des raisons multifactorielles avec halopéridol 3 mg po par jour depuis 48 heures. Il demeure confus, de niveau de conscience fluctuant et agité par épisodes. Il ne présente pas de signes d'intolérance à l'halopéridol. Que faites-vous?

- A. Vous changez l'halopéridol pour 5mg d'olanzapine.**
- B. Vous cessez tous neuroleptique comme le patient n'y répond pas.**
- C. Vous ajoutez du lorazépam 1mg po BID pour au moins diminuer l'agitation.**
- D. Vous augmentez le dosage d'halopéridol à 5 mg par jour.**

Les neuroleptiques

Psychoneuropharmacologie

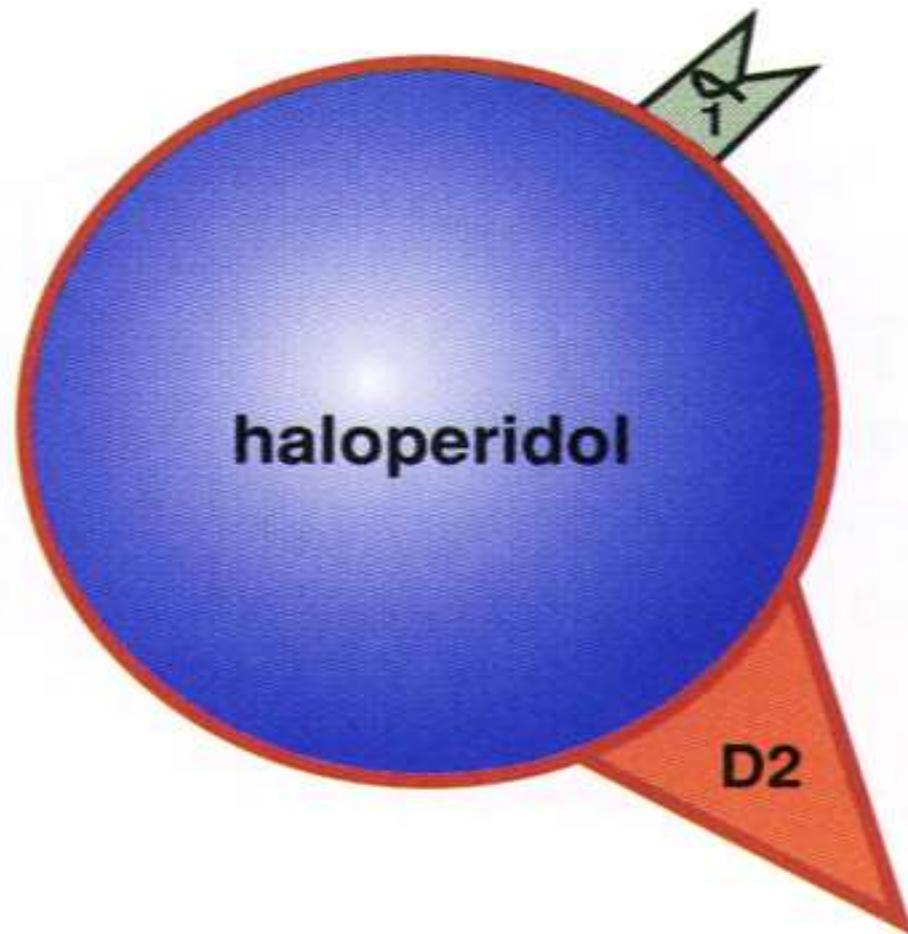
- Neuroleptique conventionnels
- Neuroleptiques atypiques
- Neuroleptiques de 3^{ième} génération

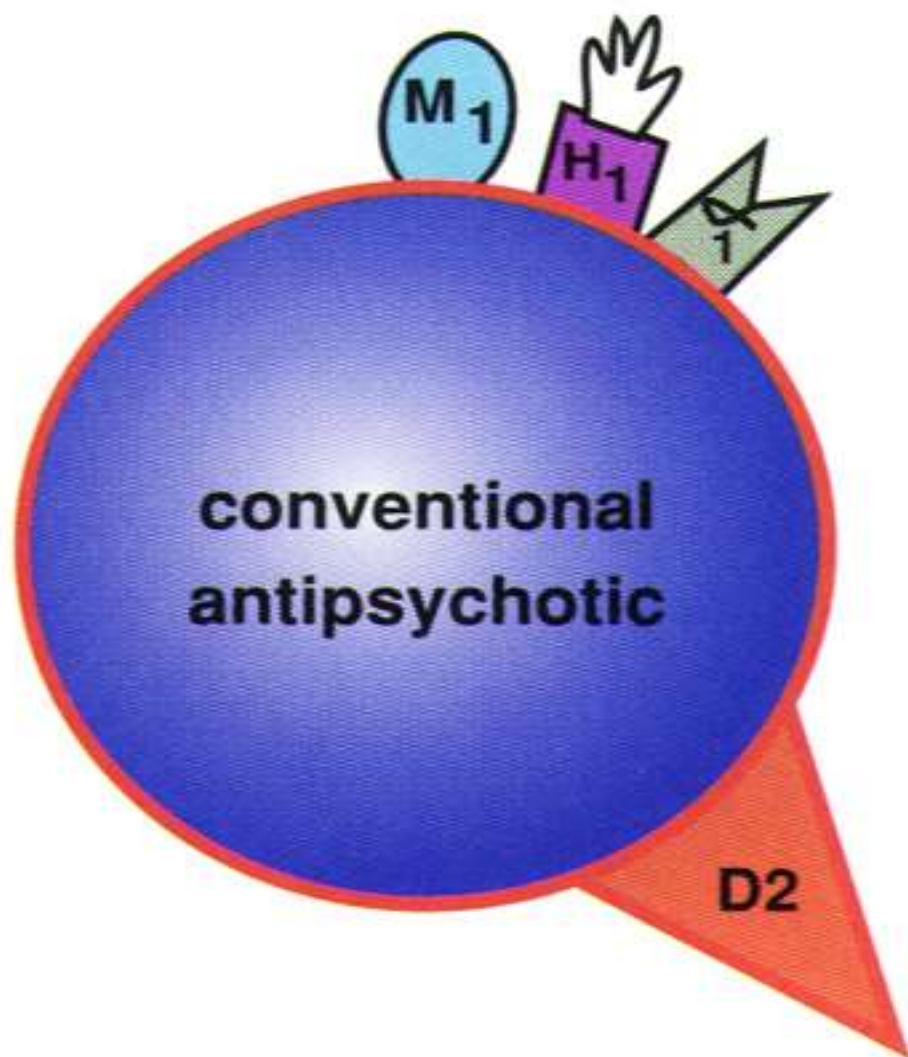
Les neuroleptiques conventionnels

- Nomenclature basée sur les neurosciences
(<https://www.nbn.science/>):
- antagonistes des récepteurs de la dopamine
- Neuroleptiques de gauche et de droite

Les neuroleptiques conventionnels

- Halopéridol
- Lévomépromazine =
Méthotriméprazine = Nozinan
- Chlorpromazine = Largactil
- Loxapine = Loxapac





Les antipsychotiques atypiques

NBN: antagonistes des
récepteurs de la dopamine et
de la sérotonine

Historique:

Développés en réponse à problèmes avec les antipsychotiques typiques:

- manque d'efficacité avec certains patients;
- manque d'amélioration, voire détérioration des symptômes négatifs chez certains patients;
- ES incommodants, particulièrement REP et DT

Définition

- Antagonisme 5-HT > DA
- Efficacité antipsychotique chez des patients réfractaires;
- efficacité sur les symptômes positifs et négatifs;
- faible incidence de REP et DT;
- peu d'effet sur la prolactine sérique.
- Effets neurocognitifs bénéfiques

Mécanismes d'action

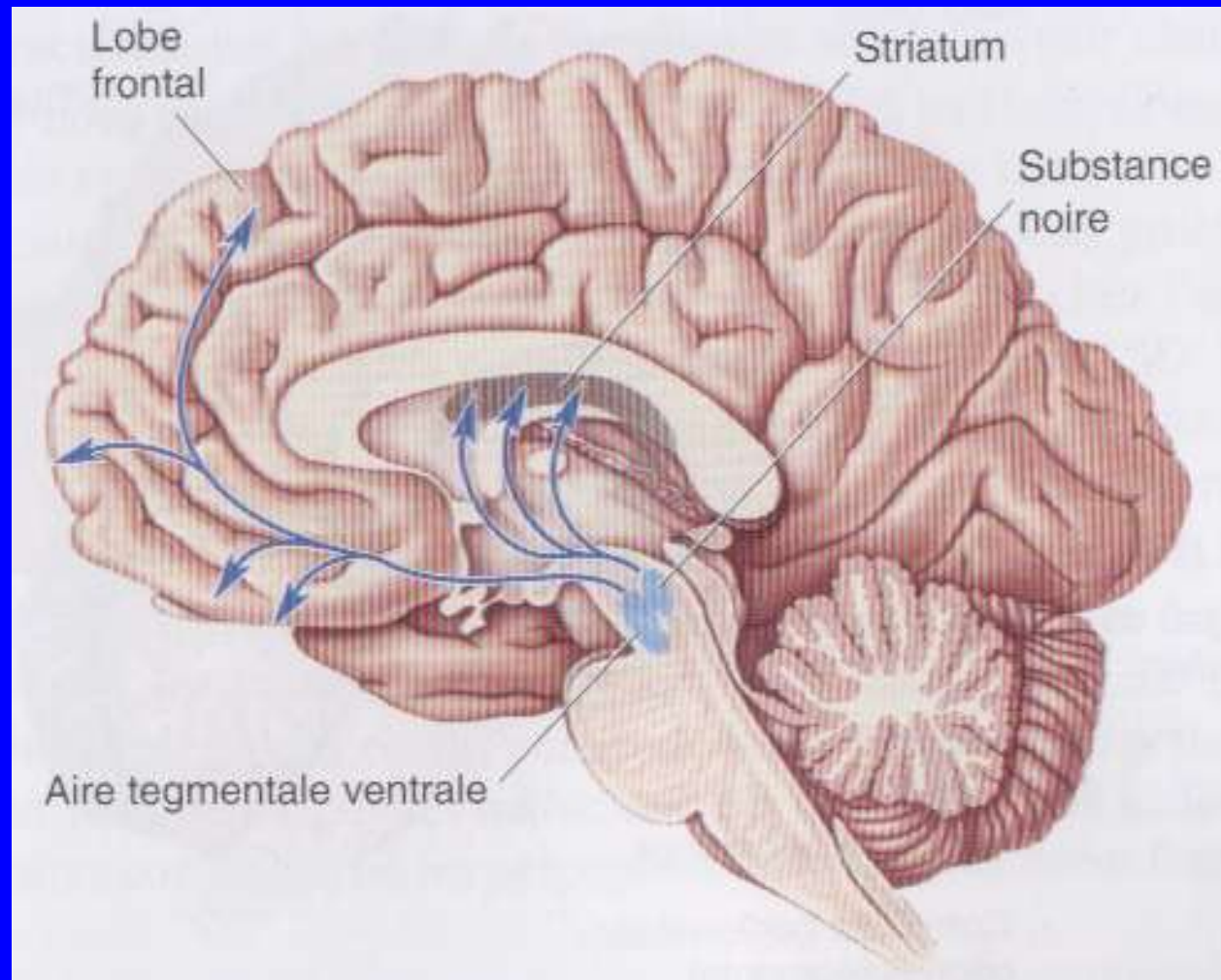
→ Voies dopaminergiques primaires

→ système sérotoninergique

Voies dopaminergiques:

mésolimbique	Émotion, fonction sensorimotrice
mésocorticale	Fonctions exécutives, pensée, mémoire
nigrostriée	Contrôle mouvements volontaires
tuberoinfundibulaire	Inhibition prolactine

Systemes dopaminergiques nigrostrié et mésocorticolimbique



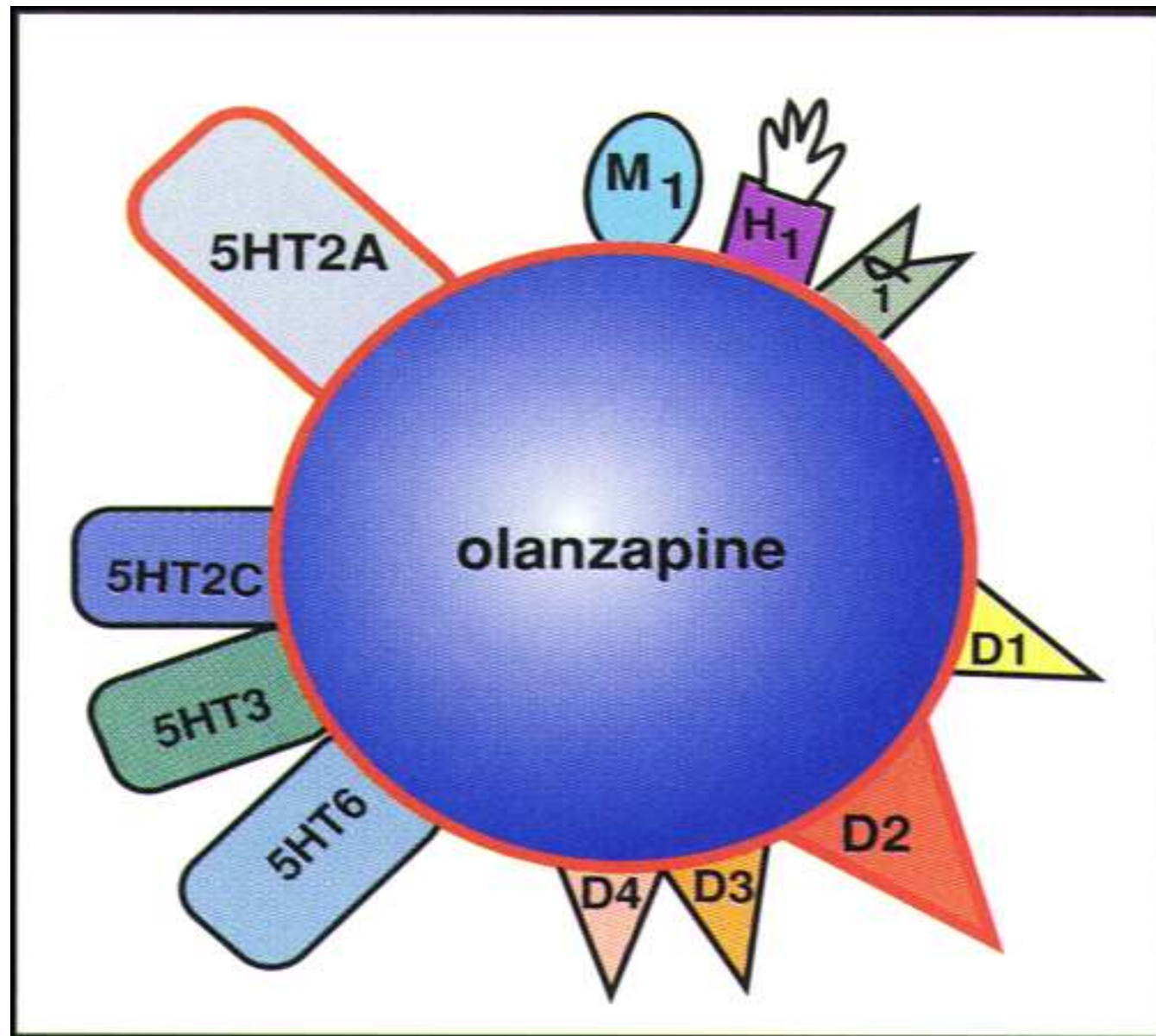
Système sérotoninergique:

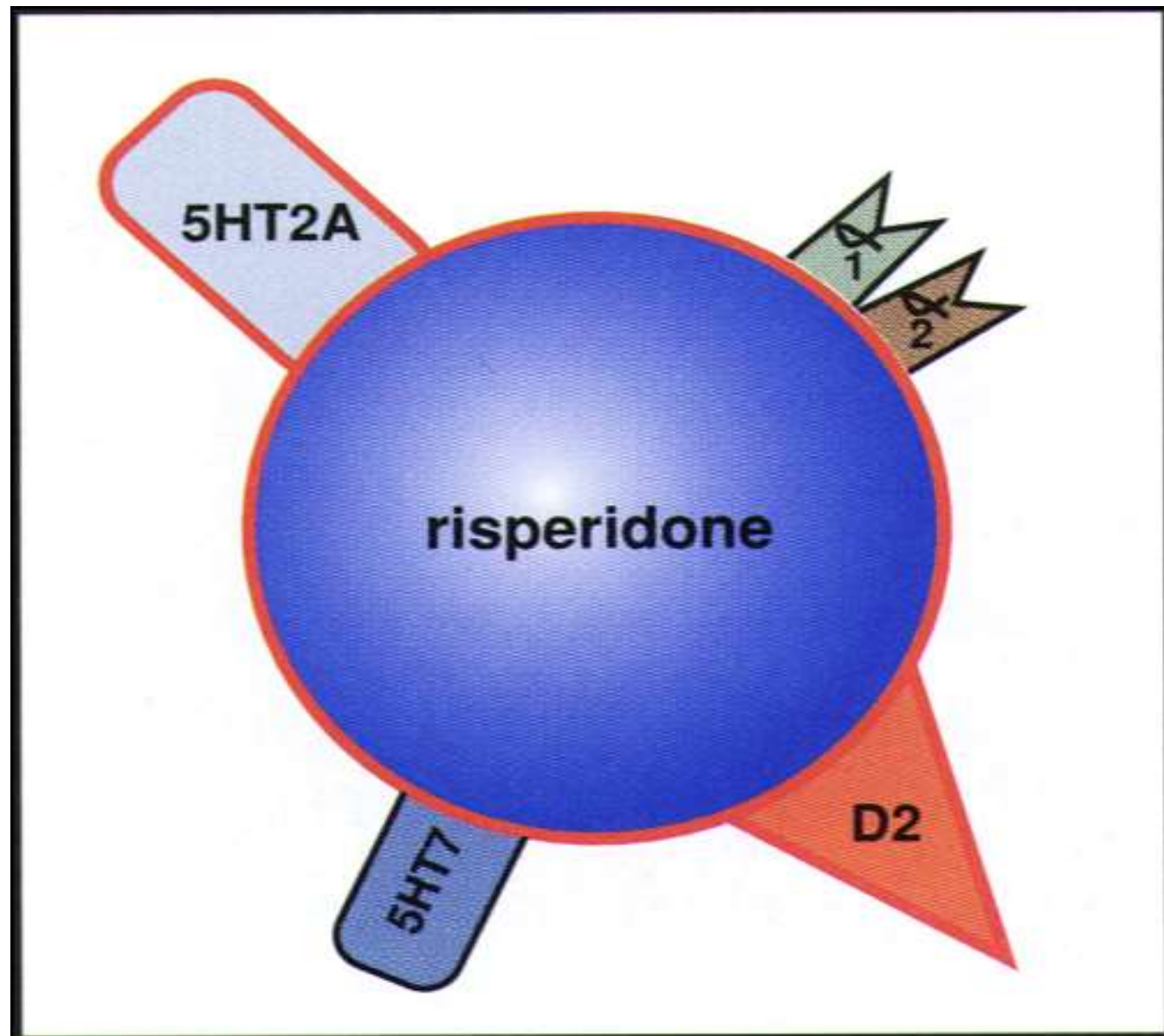
- Sérotonine est modulateur pour DA:
 - en bloquant 5-HT_{2A} → ↑ DA là où c'est déficient, incluant région corticale
- Atypiques ont + affinité pour 5-HT_{2A} que D₂
 - avantages:
 - ↓ risque REP par ↓ DA striée
 - améliore Sx négatifs par ↑ DA cortex

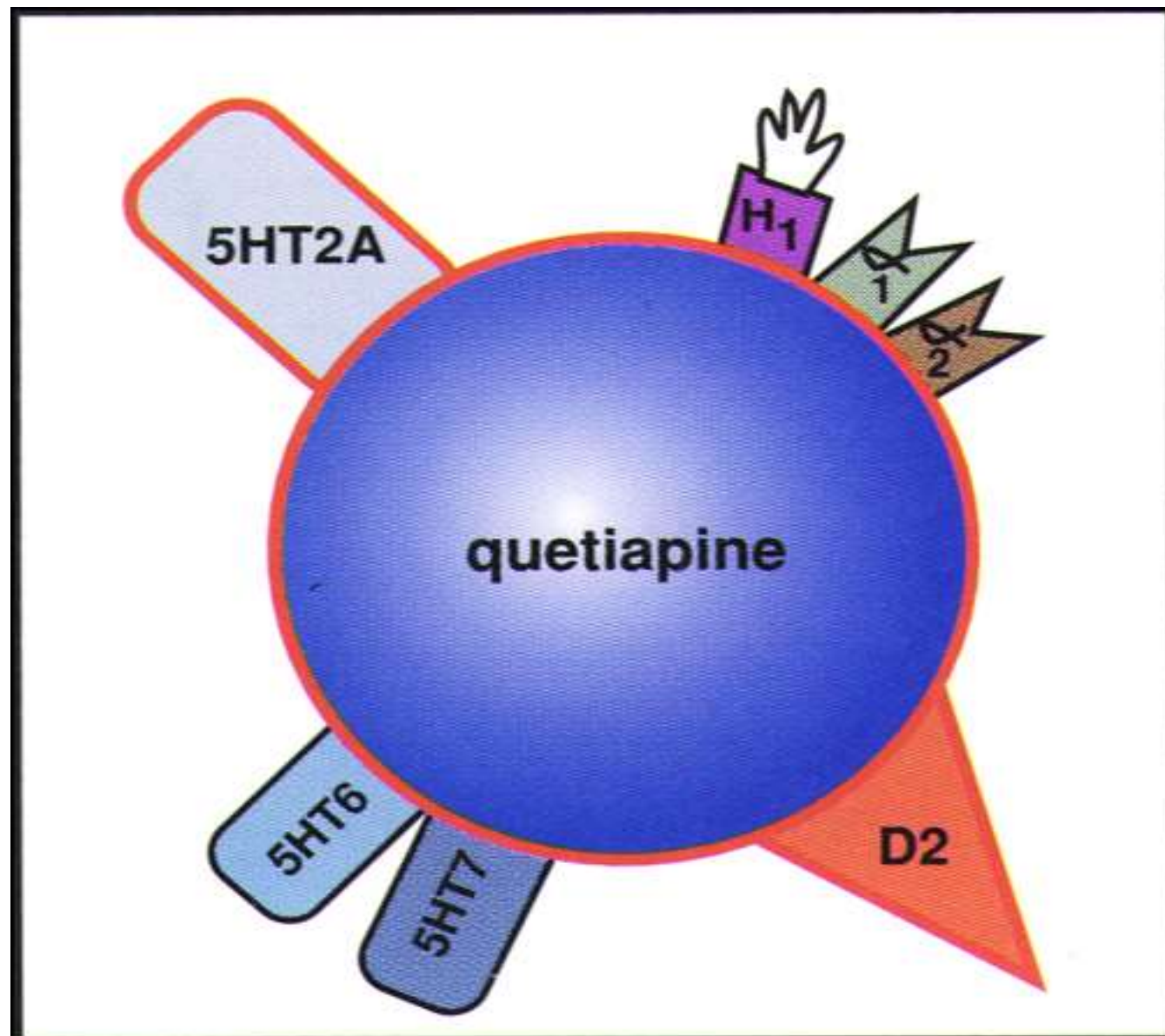
Affinité pour différents récepteurs:

Clinical Handbook of Psychotropic Drugs + Le clinicien 1999; mars (suppl) 3-5.

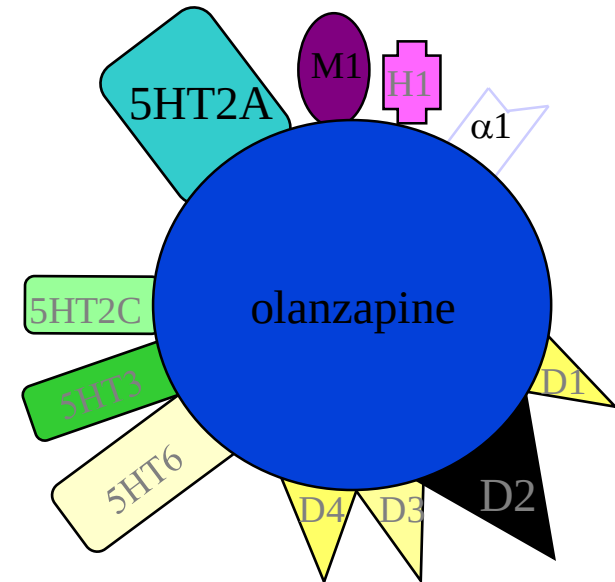
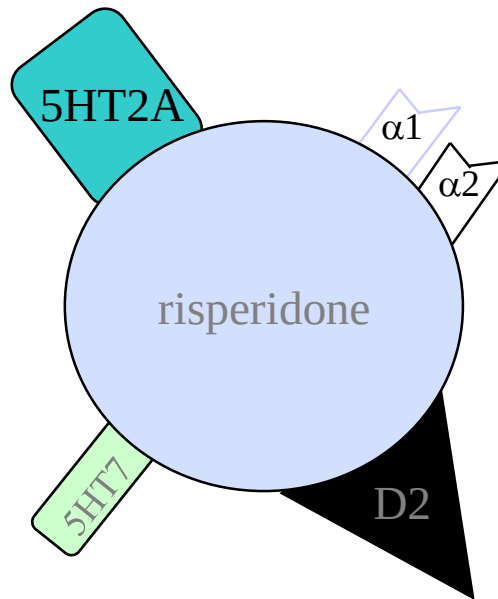
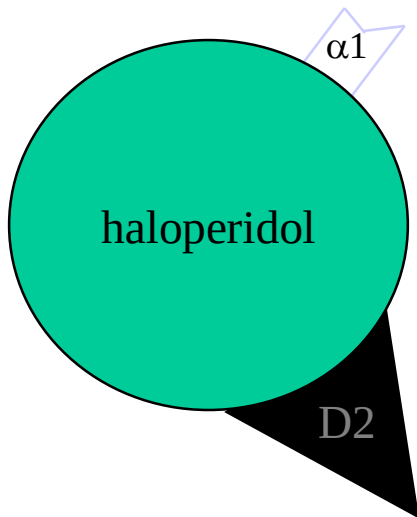
	D1	D2	5HT1	5HT2	$\alpha 1$	$\alpha 2$	H1	Ach
Olanzapine	++	++	0	++	++	+	+++	+++
Risperidone	++	++	+	+++	+++	+++	+	0
Quétiapine	+	+	0	+	++	+	++	0
Halopéridol	++	++	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-







Comparaison des récepteurs



Interactions:

Am J Health-Syst Pharm 2000; 57:238-58.

	Olanzapine	Risperidone	Quétiapine
CYP1A2	++	ND	ND
CYP2C	± (2C19)	ND	ND
CYP2D6	+	++	±
CYP3A	ND	ND	+

Effets indésirables:

	Olanzapine	Risperidone	Quétiapine	Halopéridol
Sédation	+	+	+	+
Hypotension orthostatique	++	++	++	+
Effets anti-Ach	++	0	0	+
Gain poids	+++	++	++	+
REP	+	+	0/+	+++
DT	0/+	0/+	?	++
Élévation prolactine	++	+	0	+++

Posologie:

- Olanzapine:
 - 5-10 mg DIE;
 - max = 20 mg / jour
- Risperidone:
 - 0,5 - 1 mg BID;
 - dose usuelle = 4-6 mg / jour;
 - max = 16 mg (vs 10 mg)
- Quétiapine:
 - 25mg BID;
 - dose usuelle = 300 - 400 mg / jour;
 - max = 800 mg / jour

OLANZAPINE

- + anticholinergique
- Effets sédatif, anxiolytique et antidépresseur (en augmentation)
- Commencer à 2.5 mg (jusqu 'à 15 -20 mg)
- Formulations Dissolution instantanée (Zydis) et sous-cutanée (intramusculaire) disponibles

RISPERIDONE (Risperdal)

- - Anticholinergique
- Efficace dans agitation pour troubles neurocognitifs
- Effets extra-pyramidaux possibles
- Commencer à 0.5 mg (2 à 6 mg)
- Solution orale disponible

QUÉTIAPINE (Seroquel)

- Sédatif
- Très peu d 'effets extra-pyramidaux
- Idéal pour Parkinson
- Effet antipsychotique nécessite théoriquement doses élevées (300 - 400 mg)
- Commencer à 12,5 ou même 6,25 mg, h.s.
- Utile pour anxiété, comme sédatif

Les antipsychotiques de 3^{ième} génération

- NBN: agonistes partiels de la dopamine et de la sérotonine

ARIPIIPRAZOLE

- agoniste partiel D2 et 5HT1A
- peu sédatif
- delirium hypo-actif?
- Effets secondaires: hypotension, insomnie, acathisie, activation, nausées
- Peu d'ajustement insuf. rénale ou hépatique

Autres

- Clozapine: on la continue, mais pratiquement jamais initiée en soins palliatifs
- Pimavansérine:
 - Indication: psychose liée à la maladie de Parkinson
 - Antagoniste / agoniste des récepteurs sérotoninergiques
 - Aucune action antidopaminergique
 - Non disponible en France ni au Canada. Coût approximatif: 5 000 euros / mois !
- xanomeline/trospium: agoniste muscarinique. Pas antidopaminergique .Non disponible en France ni au Canada

Delirium

Psychose organique

Et principes d'utilisation des
antipsychotiques en soins
palliatifs

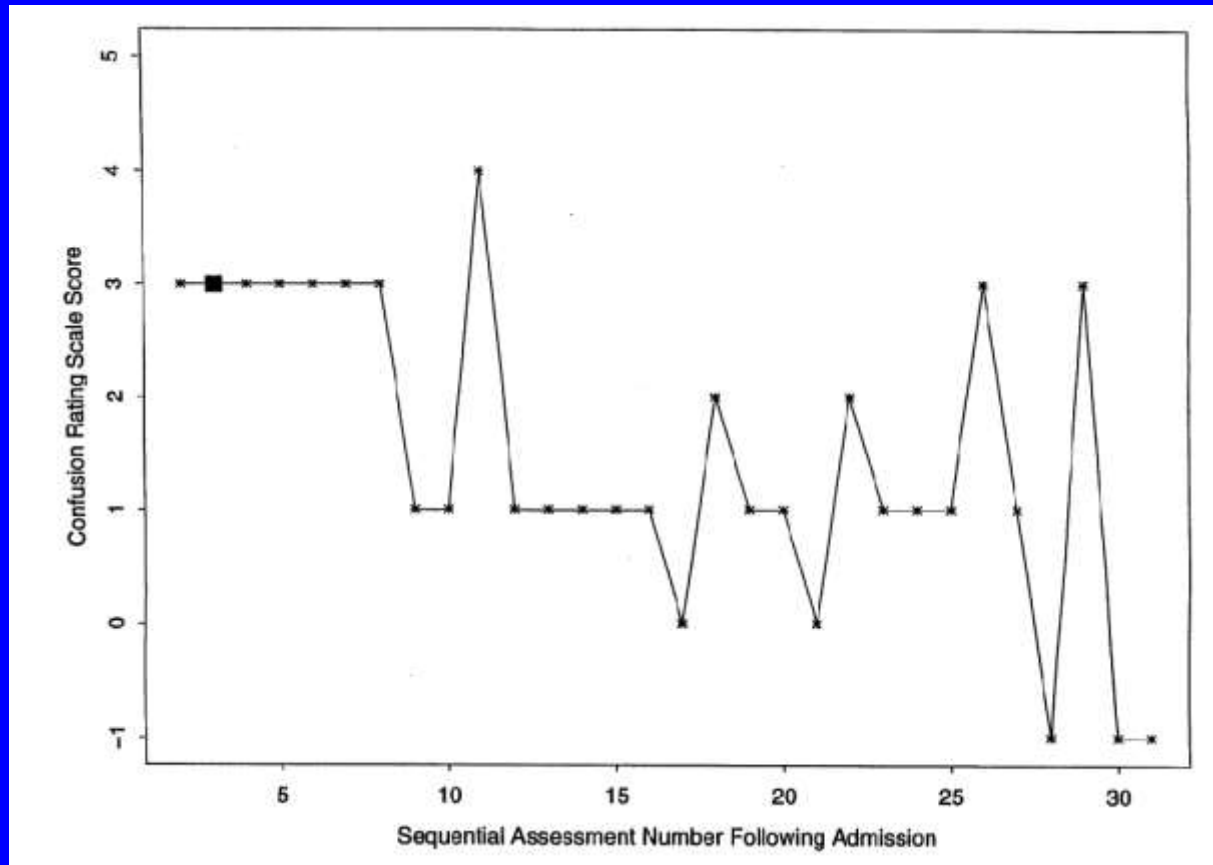
Échelle de dépistage du delirium (EDD="Nu-DESC")

Date (mois, jour)						
	N	J	S	N	J	S
Désorientation						
Comportement inapproprié						
Communication inappropriée						
Illusions/Hallucinations						
Ralentissement phys./mental						
Pointage par période						
Si N.E., écrire:a=sommeil naturel;b=sédation induite;c=stupeur ou coma;d=autres						

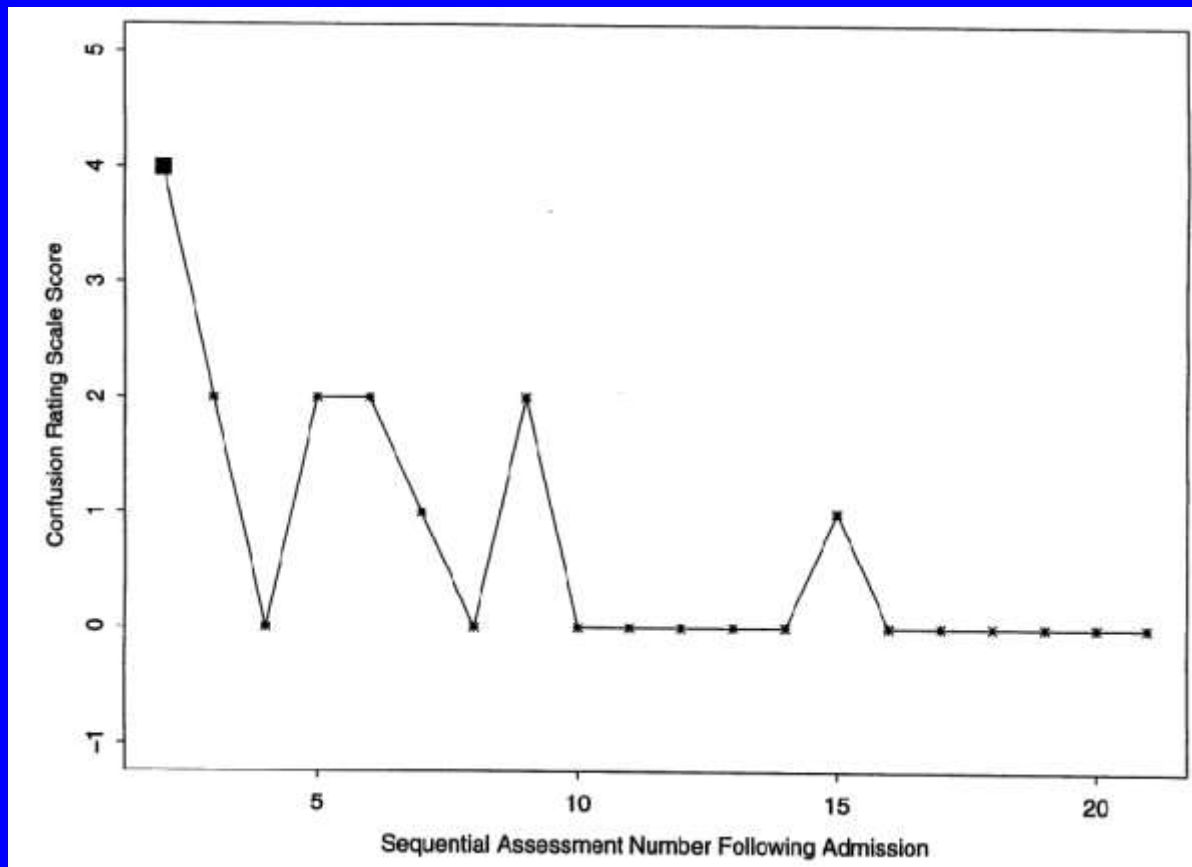
Procédure pour l'EDD

- **Cotez chacune des manifestations comportementales comme suit:**
 - **0 = comportement absent durant la période de travail**
 - **1 = comportement présent quelques fois pendant la période de travail, mais peu intense.**
 - **2 = comportement présent pendant la période de travail et prononcé, soit en durée, soit en intensité (toute autre situation que 0 ou 1).**

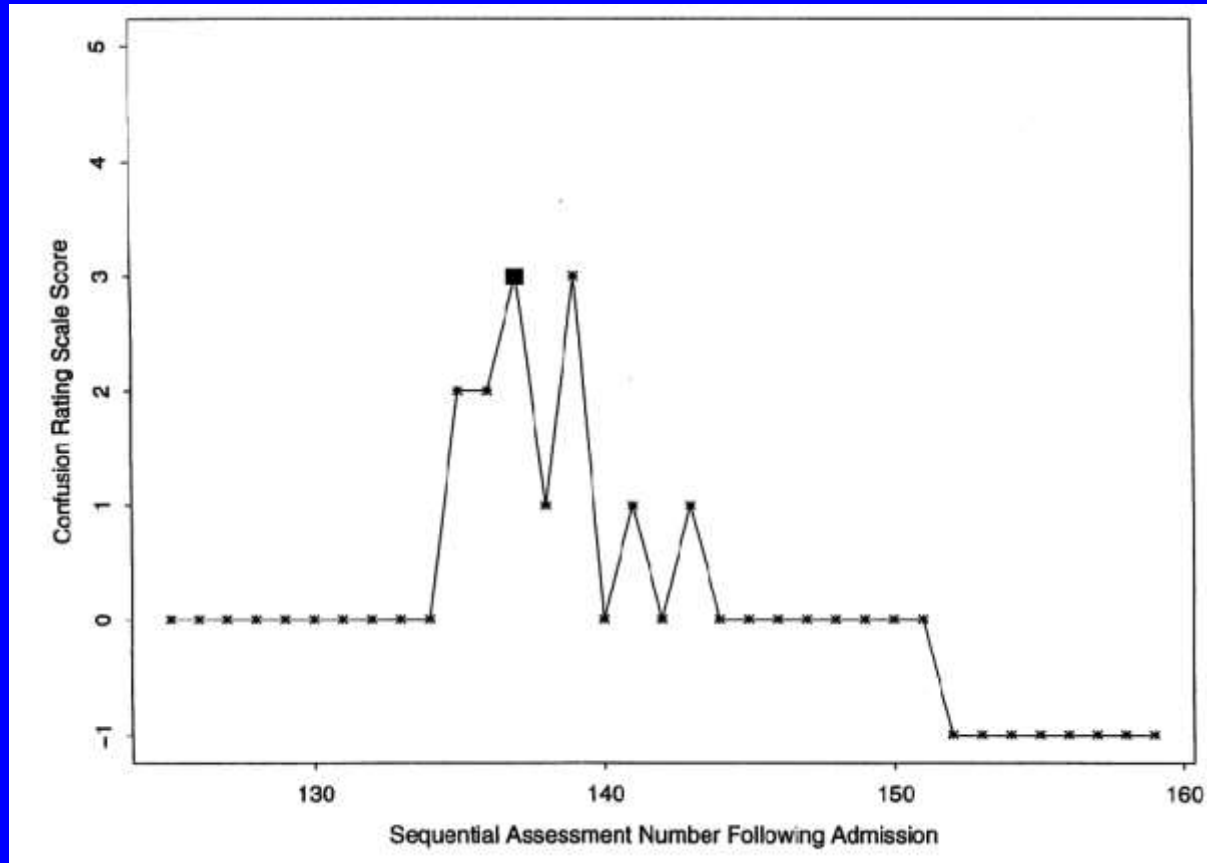
Delirium à l'admission, persistant jusqu'au décès



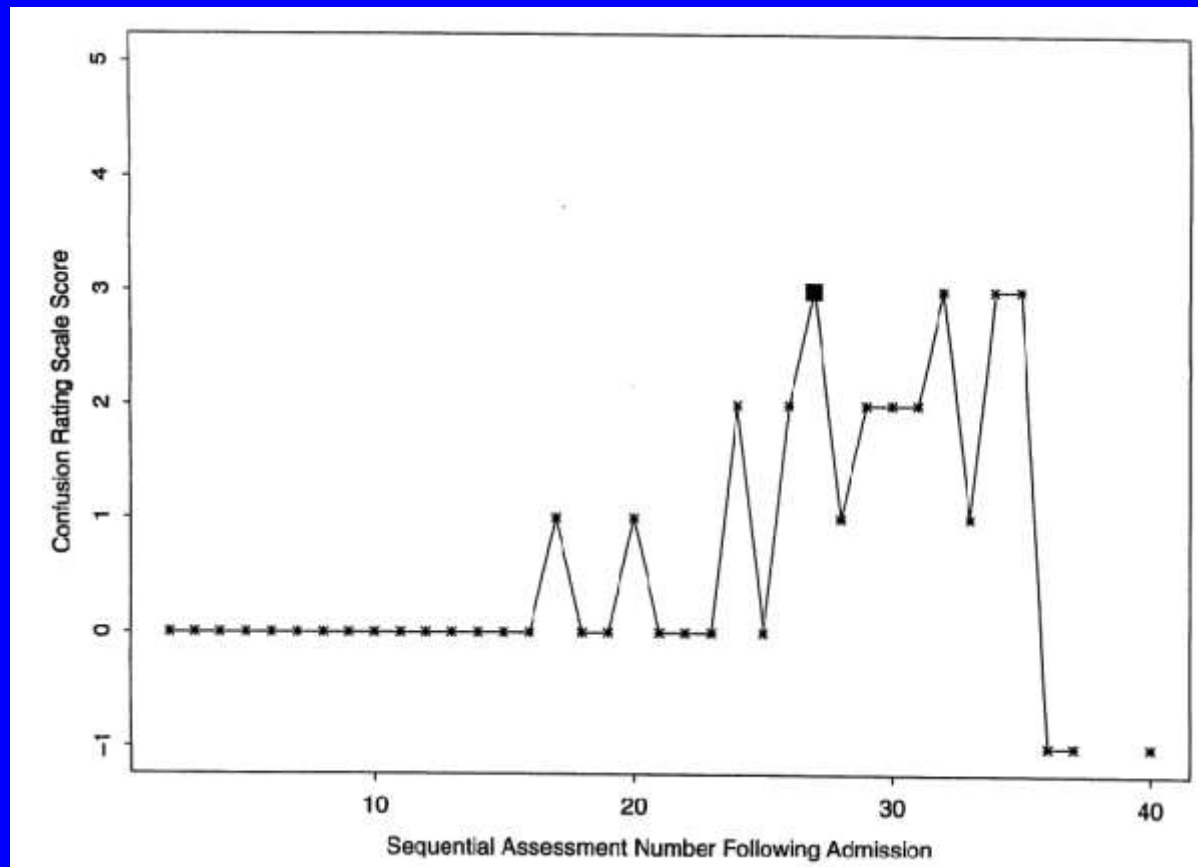
Delirium à l'admission, rémission avant le décès



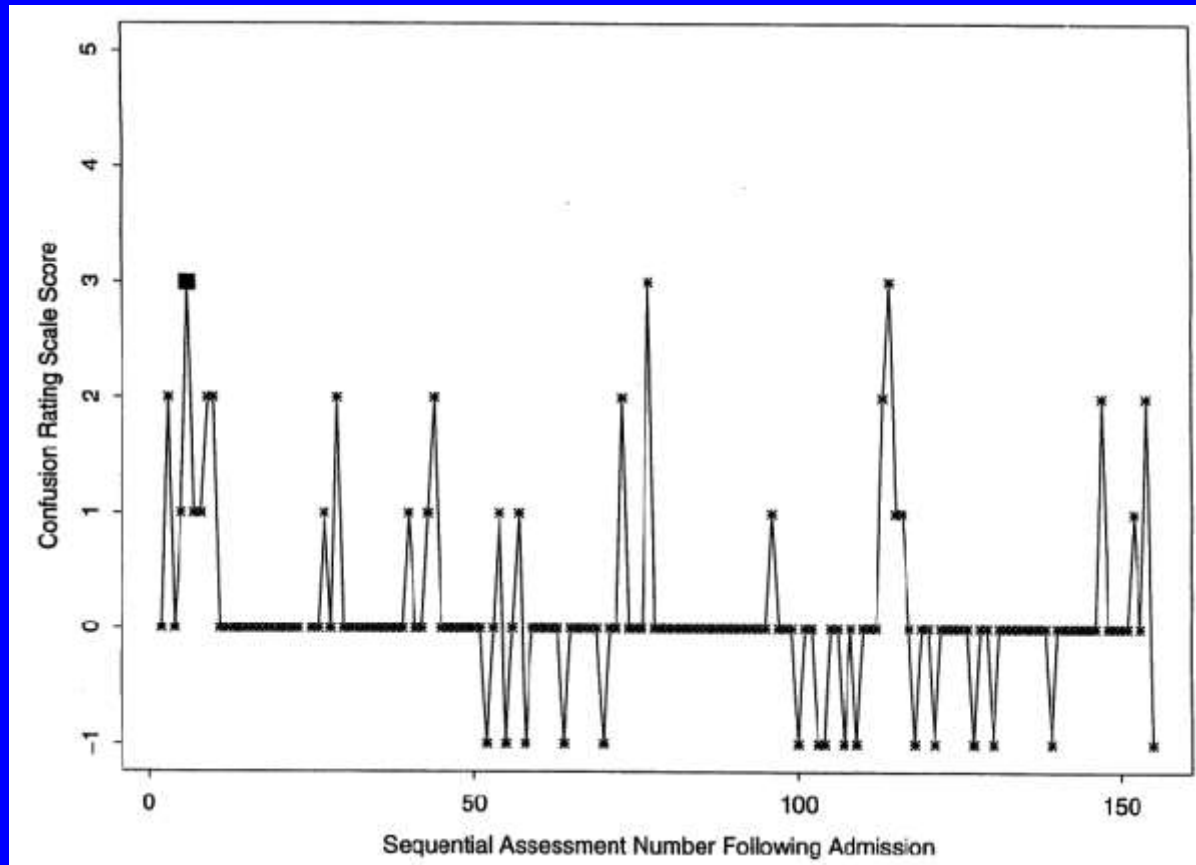
Delirium débutant pendant le séjour suivi par une rémission



Delirium terminal



Patron de fluctuations des symptômes de delirium



Madame C

- **Femme de 64 ans, cancer du sein métastatique (os), à domicile, fonctionnelle**
- **Quelques troubles de mémoire, manque du mot, gestes incohérents, insomnie**
- **Se rend compte qu'elle a quelques signes de confusion**

**Nommez 3 raisons
de prescrire un
antipsychotique en
delirium hypoactif**

3 raisons de prescrire un antipsychotique pour un delirium hypoactif

- Prévenir un virage vers un délirium hyperactif
- Améliorer la souffrance psychique
- Améliorer l'état cognitif

DÉLIRIUM

Terminologie

- **Délirium = diagnostic, syndrome avec plusieurs symptômes**
 - **Patient atteint de délirium = patient en délirium, ou « délirieux » (non accepté)**
 - **En anglais: adjectif = delirious**

DÉLIRE

- Patient présentant une idée délirante ou un délire = un symptôme, survenant autant pendant un délirium, mais surtout dans le cadre de trouble psychotique tel que la schizophrénie
 - Patient présentant un délire = délirant
 - Anglais: idée délirante = delusion
 - Patient délirant = delusional
- Donc, un patient en délirium peut ou ne pas être délirant

DSM-5

- Section des troubles neurocognitifs
- En Français: **État confusionnel (delirium)**
- Spécifications:
 - Aigu: quelques heures ou jours
 - Persistant: quelques semaines ou mois
- Niveau d'activité motrice:
 - Hyperactif
 - Hypoactif
 - mixte

Caractéristiques des sous-types de délirium

	Hyperactif	Hypoactif
Type	Hyperalerte Agitation	Hypoalerte Léthargie
Symptômes	Hallucinations Illusions Vigilant	Stuporeux Renfermé Ralenti

Caractéristiques des sous-types de délirium

	Hyperactif	Hypoactif
Exemples	Syndrome de sevrage (benzodiazépines, alcool)	Encéphalopathies (hépatique, métabolique) Intoxication au benzodiazépines
Pathophysiologie	Métabolisme cérébral normal ou élevé EEG: rapide ou normal Activité réduite des systèmes GABA	Diminution globale du métabolisme cérébral EEG: diffus, ralenti Surstimulation des systèmes GABA

Haloperidol (Haldol)

vs

Chlorpromazine (Largactil)

vs

Lorazepam (Ativan)

Haloperidol (Haldol)

=

Chlorpromazine (Largactil)

>

Lorazepam (Ativan)

Est-ce nécessaire d'ajouter un antipsychotique?

-Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care

A Randomized Clinical Trial

-Meera R. Agar, PhD; Peter G. Lawlor, MB; Stephen Quinn, PhD; et al.

-JAMA Intern Med. 2017;177(1):34-42.

-Age-adjusted titrated doses of oral **risperidone**, **haloperidol**, or **placebo** solution were administered every 12 hours for 72 hours, based on symptoms of delirium. Patients also received supportive care, individualized treatment of delirium precipitants, **and subcutaneous midazolam** hydrochloride as required for severe distress or safety.

-CONCLUSIONS: In patients receiving palliative care, individualized management of delirium precipitants and supportive strategies result in lower scores and shorter duration of target distressing delirium symptoms than when risperidone or haloperidol are added.

Haloperidol, Ziprasidone Found Ineffective in Treating Patients With Delirium in the ICU

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness

T.D. Girard, M.C. Exline, S.S. Carson, C.L. Hough, P. Rock, M.N. Gong, I.S. Douglas, A. Malhotra, R.L. Owens, D.J. Feinstein, B. Khan, M.A. Pisani, R.C. Hyzy, G.A. Schmidt, W.D. Schweickert, R.D. Hite, D.L. Bowton, A.L. Masica, J.L. Thompson, R. Chandrasekhar, B.T. Pun, C. Strength, L.M. Boehm, J.C. Jackson, P.P. Pandharipande, N.E. Brummel, C.G. Hughes, M.B. Patel, J.L. Stollings, G.R. Bernard, R.S. Dittus, and E.W. Ely, for the MIND-USA Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

There are conflicting data on the effects of antipsychotic medications on delirium in patients in the intensive care unit (ICU).

METHODS

In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, we assigned patients with acute respiratory failure or shock and hypoactive or hyperactive delirium to receive intravenous boluses of haloperidol (maximum dose, 20 mg daily), ziprasidone (maximum dose, 40 mg daily), or placebo. The volume and dose of a trial drug or placebo was halved or doubled at 12-hour intervals on the basis of the presence or absence of delirium, as detected with the use of the Confusion Assessment Method for the ICU, and of side effects of the intervention. The primary end point was the number of days alive without delirium or coma during the 14-day intervention period. Secondary end points included 30-day and 90-day survival, time to freedom from mechanical ventilation, and time to ICU and hospital discharge. Safety end points included extrapyramidal symptoms and excessive sedation.

RESULTS

Written informed consent was obtained from 1182 patients or their authorized representatives.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Ely at the Critical Illness, Brain Dysfunction, and Survivorship (CIBS) Center at Vanderbilt University, 2525 West End Ave., Suite 450, Nashville, TN 37203, or at wes.ely@vumc.org.

*A complete list of the Modifying the Impact of ICU-Associated Neurological Dysfunction—USA (MIND-USA) Investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on October 22, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1808217

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

N= 566 patients ayant développé un délirium

– 89% hypoactif : peut expliquer l'absence d'efficacité

– 11% hyperactif

3 groupes (RCT)

- 184 avec placebo**
- 192 avec halopéridol (max 20 mg IV/jour)**
- 190 avec ziprasidone (max 40 mg IV /jour)**
- Les médicaments ou le placebo étaient arrêtés après 14 jours ou au congé des soins intensifs**

Résultats: Aucune différence significative entre les groupes.

- Nombre de jours médian sans délirium ou coma
 - Haldol : 7.9 | ziprasidone: 8.9 | placebo: 8.5
- Ni l'haldol, ni le ziprasidone ne diminuait la durée du délirium vs le placebo

“Why did the **trial fail** to show **benefit**? It is likely that our **concept of delirium** is **flawed**.”

“The **neurochemistry** of sudden alteration in mentation [mental activity] is **complex** and involves several neurotransmitters as well as structural, immunologic, and network alterations and possible brain infection that is **not clinically evident**.”

“The investigators deserve credit for conducting a difficult trial, but it would have been **astounding** if there were a **single magic bullet** for the restitution of normal brain function in ICU patients with delirium.”

Est-ce nécessaire d'ajouter un antipsychotique?

- Plusieurs revus des études récentes démontrent peu d'impact des antipsychotiques, incluant des études récente du JAMA en soins palliatifs et NEJM en USI
- Sans symptômes **d'agitation, d'hallucination ou d'idées délirantes importantes**, il reste difficile de les recommander formellement
- Les principaux éléments du plan de traitement:
 - Comme pour toute condition, diminuer les facteurs de risque et tenter de le prévenir
 - Le traitement de la cause lorsque possible demeure la meilleure intervention
 - Le soutien médical, physiologique, environnemental et psychosocial demeure constamment souligné

Équivalence pour 1 mg d'halopéridol des antipsychotiques classiques

Nom commercial	Nom générique	Puissance équivalente	Facteur de conversion
Haldol	Halopéridol	1	-
Largactil	Chlorpromazine	50	0.02
Loxapac	Loxapine	7.5	0.13
Nozinan	Méthotriméprazine	35	0.03

Options en s-c

- Halopéridol (Haldol)
- Méthotrimeprazine (Nozinan)
- Chlorpromazine (Largactil)
- Loxapine (Loxapac)
- Olanzapine (Zyprexa)

Gestion de la pharmacothérapie

- Ajustement de la médication
 - Réduire ou retirer la médication psychoactive (anticholinergiques, sédatifs ou hypnotiques, opioïdes); diminuer les dosages; éviter de se restreindre aux doses recommandées
 - Substituer la médication par des alternatives moins toxiques
 - Utiliser des approches non pharmacologiques pour le sommeil et l'anxiété, incluant la musique, les massages, les techniques de relaxation.

Antipsychotiques classiques

- **Halopéridol (Haldol):** très incisif, le plus utilisé, réactions extra-pyramidales (REP)- sc
- **Méthotriméprazine:** Très sédatif et anticholinergique – peu de REP– sc
- **Chlorpromazine (Largactil) = Nozinan,** plus irritant sc?
- **Loxapine (Loxapac):** entre Haldol et Nozinan

Supériorité des antipsychotiques atypiques?

- Plus court temps de réponse
- Moins de symptômes extra-pyramidaux (SEP)
- Équivalents pour les autres effets indésirables, incluant le décès
- Souvent plus utilisés maintenant

Utilisation des antipsychotiques si jugé indiqués

Traitement pharmacologique dirigé contre le delirium, incluant le delirium hypoactif.

1. Traitement de la physiopathologie: antipsychotiques
Petites doses, équivalent d'Haldol 0,5 à 2 mg par jour
2. Traitement des symptômes: les antipsychotiques demeurent #1

I- Delirium léger : Haldol 0,5 à 2 mg par jour; prn q.1h de 1 mg

II- Delirium modéré : 2 à 5 mg par jour; prn de 2 mg

III- Delirium sévère : jusqu'à 5 à 15 mg par jour; prn de 3 mg

Utilisation des antipsychotiques si jugé indiqués

3. Maximum:

a) Selon la réponse et la tolérance

- Doses de plus de 100mg/jour d'halopéridol ont été utilisées et publiées (ce que l'on ne fait jamais...)
- Après haldol max, changer ou ajouter 2ième antipsychotique sédatif : Nozinan 10 à 25 QID, Zyprexa 5 BID, Seroquel 25 QID

b) Si symptômes non contrôlés, joindre lorazépam jusqu'à 1 à 2 mg QID.

4. Horaire de la posologie: selon les symptômes, mais en général 1/3 de la dose au souper et 2/3 de la dose HS

Utilisation des antipsychotiques si jugé indiqués

4- PRN

- a) Toujours en prévoir**
- b) On ne s'attend pas à ce que le delirium soit résolu en 24h, le problème est ré-évalué quotidiennement et l'on ajuste les doses régulièrement**

Utilisation des antipsychotiques si jugé indiqués

- c) Ajouter des PRN, q.1h, s'il y a :**
- i- apparition de nouveaux symptômes**
 - ii- augmentation des symptômes**
 - iii- augmentation de la détresse associée aux symptômes**
 - iv- Particulièrement, l'on ciblera, de façon non exclusive : Anxiété due au delirium, Hallucinations, Idées délirantes, Agitation motrice, Comportements inappropriés (agressivité)**

Troubles psychotiques

Schizophrénie et autres

- Maintenir la médication de base
- En fin de vie, passer à courte action, souvent voie sous-cutanée

Troubles de l'humeur

- Trouble dépressif
- Trouble bipolaire

Troubles dépressifs

- L'utilisation des antidépresseurs conventionnels demeure la norme
- Souvent ajouté en complément en soins palliatifs: nausées, insomnie, appétit
- Choix de l'antipsychotiques selon le profil symptomatique

Troubles bipolaires

- On continue le lithium si possible
- si contre-indication, tel qu'insuffisance rénale, ou en fin de vie lorsque voie orale impossible: remplacer prudemment par un antipsychotique selon le profil symptomatique

Troubles anxieux et insomnie

- Continuer les mêmes médicaments lorsque possible
- Un antipsychotique est souvent ajouté pour autres symptômes: délirium, nausées, éléments dépressifs
- Quétiapine détient l'indication pour l'anxiété

Antipsychotiques

Anxiété et Insomnie

- **Atypiques**

- Olanzapine 2,5 – 15 (attention à l'effet anticholinergique)
- Quétiapine 25 - 200

- **Classiques**

- Méthotriméprazine 2 - 100
- Chlorpromazine 10 - 50

Antipsychotiques et symptômes somatiques

- Nausées: Halopéridol et olanzapine.
- Douleur: Nozinan – utilisé pour plusieurs symptômes: anxiété, delirium, insomnie, nausée, prurit
- Prurit: olanzapine; nozinan

Antipsychotiques en soins palliatifs - Dernières remarques

- Médicaments très utiles et polyvalentes
- Améliorant souvent plusieurs symptômes psychiques et somatiques
- Indications souvent non formelles, basées sur des études d'observation, l'expérience et la pratique
- Ne remplacent pas les autres médicaments avec indication formelle

Antipsychotiques en soins palliatifs

Merci pour votre intérêt
et votre attention