

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Optimisation de la prise en charge du delirium en soins palliatifs

Deckers, Céline

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Optimisation de la prise en charge du delirium en soins palliatifs

Auteur : Céline Deckers
Promotrice : Dr. Ursula Wetzels
Année académique 2021-2022
Master en sciences pharmaceutiques, finalité spécialisée (option C)



ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

Céline Deckers

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

« Optimisation de la prise en charge du delirium en soins palliatifs ».

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à La Calamine, le 03/08/2022

Signature de l'Etudiant,

Table des matières

1. Remerciements	5
2. Méthodologie.....	6
3. Liste des abréviations.....	7
4. Définitions.....	8
5. Processus physiopathologique.....	10
6. Symptomatologie.....	11
a. Symptômes.....	11
b. Outils de dépistage.....	11
c. Diagnostic différentiel.....	15
7. Etiologie.....	17
a. Des facteurs prédisposant aux crises de confusion mentale existent.....	17
b. Les éléments déclencheurs sont nombreux et leur influence cumulative.....	17
8. Problématique de la COVID.....	18
a. Importance de la problématique.....	18
b. Pathogenèse du delirium chez les patients Covid +.....	19
c. contraintes sanitaires.....	22
9. Prise en charge.....	22
a. Mise au point étiologique.....	23
b. Prise en charge non pharmacologique.....	24
c. Prise en charge pharmacologique.....	27
1- Aspects généraux.....	27
2- Les neuroleptiques.....	27
a) Halopéridol.....	27
b) Lévomépromazine.....	28
c) Dehydrobenzperidol.....	29
d) Clotiapine.....	30
e) Neuroleptiques atypiques.....	30
3- Les benzodiazépines.....	31
a) Introduction.....	31
b) Lorazépam.....	33
c) Midazolam.....	34
4- Cas particulier de la clonidine.....	35
5- Problématique de rédaction de guideline « universel » de la prise en charge.....	36

10.	Conclusion	41
11.	Bibliographie.....	43
12.	Annexe.....	46

1. Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes m'ayant accompagné dans la réalisation de ce mémoire :

Ma promotrice, le docteur U. Wetzels, me fut d'une aide précieuse, je lui sais gré de sa réactivité et de ses conseils. Les orientations qu'elle a pu donner à mon travail ont guidé le contenu de celui-ci. Nos entretiens furent enrichis par de nombreuses anecdotes, souvenirs de trente ans de travail en soins palliatifs, discipline dont elle est une des pionnières en Belgique.

Je suis reconnaissante à toute l'équipe du service des soins palliatifs de Moresnet qui m'a accueillie avec gentillesse et m'a permis, en visitant le service, d'un peu m'imprégner de l'atmosphère chaleureuse et bienveillante qu'elle transmet à ses patients en fin de vie.

Je suis heureuse d'avoir pu recevoir les témoignages des Docteurs Graulich et Ruwet, médecins généralistes exerçant hors milieu hospitalier. Les échanges avec eux et leur volonté d'apporter des réponses précises à mes questions furent précieuses.

La relecture de ce travail, par mes parents et mon frère, m'a permis d'éviter un certain nombre de redites et de fluidifier mon texte. Les connaissances médicales de mes parents, médecin généraliste et dentiste, ont permis des corrections et débats pertinents.

Merci également à Antoine, mon futur époux, pour sa patience et son soutien lors de la longue rédaction de ce travail.

Je vous remercie enfin, en tant que lecteur de mon travail de fin d'étude, pour l'intérêt que vous lui porterez.

2. Méthodologie

Tout d'abord, afin de cerner le sujet, j'ai eu plusieurs discussions avec ma promotrice, le Docteur Wetzels, au sein même du service de soins palliatifs qu'elle dirige depuis 30 ans (Foyer Horizon à Moresnet).

Je me suis ensuite penchée sur les sites Farmaka et Palliaguide qui représentent une bonne source de références dans le domaine des soins palliatifs.

Pour élargir mes sources, j'ai effectué des recherches sur Pubmed en utilisant différents MeSH à ma disposition comme « delirium », « palliative care », « treatment »

J'ai également consulté les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) mis à disposition via le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) pour obtenir plus de renseignements sur les molécules évoquées dans ce travail.

Pour recueillir des informations sur la pratique de terrain, j'ai eu l'opportunité d'avoir de multiples discussions avec les Docteurs Deckers, Graulich et Ruwet. Leurs réflexions m'ont permis d'approfondir mes recherches.

Je me suis à nouveau adressée au Docteur Wetzels pour lui présenter une première version de mon texte. Ses remarques et les documents remis par le service hospitalier des soins palliatifs m'ont permis de compléter ce mémoire.

3. Liste des abréviations

ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
ARN	Acide RiboNucléique
CAM	Confusion assessment method
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
Covid	Coronavirus disease
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
IM	Intra-musculaire
IV	Intra-veineux
MMS-E	Mini-Mental State Examination
MOTYB	Months of the Year Backwards
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RASS	modified-Richmond Agitation and Sedation Scale
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SC	Sous-cutané
S.D.	Sans date
SNC	Système nerveux central
TMPRSS2	Proteine-serine-transmembranaire de type 2

4. Définitions

Le delirium et les soins palliatifs

Les soins apportés à un patient sont dits palliatifs, par opposition aux soins curatifs, lorsqu'ils ne visent plus que le confort du malade, qui se trouve souvent en phase de fin de vie, et pour lequel on a abandonné l'objectif de guérison des pathologies morbides.

A côté de l'attention majeure portée par l'équipe en charge du patient à l'entourage familial et affectif de celui-ci, la priorité absolue est l'amélioration et même la prévention des symptômes qui pourront subvenir dans le décours de la fin de vie du patient.

Au-delà des symptômes physiques tels la douleur, les troubles digestifs, l'asthénie ou les problèmes respiratoires, les symptômes psychiques ou psychiatriques sont nombreux : angoisse, troubles du sommeil, dépression, ... Parmi les symptômes neuropsychiatriques survenant chez le patient palliatif, le delirium est particulièrement fréquent.

Il s'agit d'un état de confusion soudaine, parfois temporaire, du patient qui se trouve alors en perte de contact avec la réalité.

Dans la cinquième version de son ouvrage de référence, le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), l'Association Américaine de Psychiatrie définit précisément le syndrome de confusion mentale ou delirium :

«A. Une perturbation de l'attention (diminution de la capacité de diriger, focaliser, soutenir et déplacer son attention) et de la conscience (diminution de l'orientation dans l'environnement).

B. La perturbation s'installe en un temps court (habituellement quelques heures à quelques jours), représente un changement par rapport à l'attention et à la conscience préalables, et tend à fluctuer en sévérité tout au long de la journée.

C. Une autre perturbation cognitive (p.ex. un déficit de la mémoire, de l'orientation, du langage, des habiletés visuospatiales ou des perceptions).

D. Les perturbations des critères A et C ne sont pas mieux expliqués par un trouble neurocognitif préexistant, stabilisé ou en évolution et ne doivent pas survenir dans le contexte d'un niveau de vigilance très réduit, comme dans un coma.

E. Mise en évidence d'après les antécédents, l'examen physique ou les examens complémentaires que la perturbation est la conséquence physiologique directe d'une autre affection médicale, d'une intoxication ou d'un sevrage d'une substance (une drogue ou un médicament) ou d'une exposition à un produit toxique, ou qu'elle est due à de multiples causes.» (« Palliative.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs » s. d.)

La gravité de ce symptôme, ses répercussions sur le patient, son entourage et sur les soignants en font un problème dont le diagnostic et la bonne prise en charge sont capitaux. De plus, sa fréquence en augmente l'importance. Les études concernant la prévalence de cette maladie (c'est-à-dire la proportion de la population qui présente cette pathologie pendant un temps donné (« What Is Prevalence? » s. d.)) rapportent les chiffres suivants : la prévalence lors de l'admission en soins palliatifs va de 13,3 % à 42,3 %, celle après l'admission est de 3 % à 45 %. Pour les patients en fin de vie, la prévalence est de 58 % à 88 % alors que dans la population globale, elle se situe entre 4 et 12 %. (Agar et Bush 2020)

Le type de delirium est parfois catégorisé en fonction de l'importance de l'activité motrice qui lui est associée.

Ainsi, une augmentation de l'activité psychomotrice se retrouve dans le delirium hyperactif qui se révélera, pour l'entourage, comme le plus 'spectaculaire' au vu de l'agitation parfois extrême qui le caractérise.

Le delirium hypoactif sera, lui, caractérisé par une diminution de l'activité psychomotrice, un état de somnolence, d'apathie. Il peut, à tort, être confondu avec un état dépressif ou avec une dégradation de l'état général du patient et est ainsi souvent sous-diagnostiqué.

Enfin, le delirium mixte constitue un troisième type de delirium où un état normal alterne avec des phases d'hypo- et d'hyperactivité psychomotrice.

Les manifestations cliniques du delirium pouvant être fluctuantes, surtout au début de l'histoire du syndrome, le diagnostic précoce en est souvent retardé, l'avis des soignants pouvant différer

selon le moment de leur analyse du comportement du patient. L'hétéro-évaluation doit donc être régulièrement répétée dans le temps.

L'anamnèse recherchera les hallucinations, les idées paranoïdes, les éléments déclencheurs ou prédisposants. (« Palliaguide.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs » s. d.; « Figure 2. Illustration of the Interpretation of MMSE Score Results... » s. d.; Giroux, s. d.)

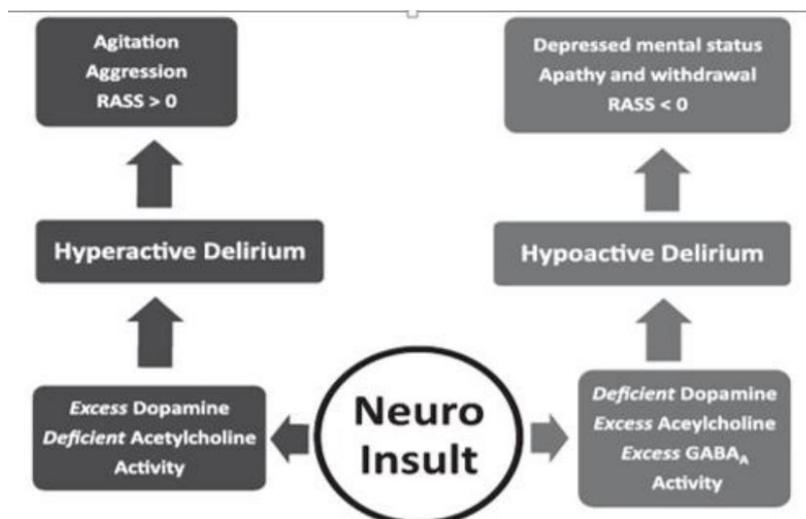
5. Processus physiopathologique

Le processus physiopathologique du delirium n'est pas clairement élucidé. Il résulterait de plusieurs voies comprenant notamment des anomalies au niveau des neurotransmetteurs, une inflammation neuronale, des mécanismes d'oxydations inadéquats ainsi qu'un dysfonctionnement au niveau du rythme nycthéral. (Agar et Bush 2020)

Le delirium résulte en une altération de la neurotransmission au niveau cérébral qui, en raison des différentes activités dopaminergiques, cholinergiques et gabaergiques, en génère ses différentes formes.

Ainsi, un excès d'activité dopaminergique et une déficience en activité cholinergique se retrouvent dans la forme hyperactive. Inversement, dans la forme hypoactive, une déficience en dopamine et un excès d'acétylcholine ainsi qu'un excès en acide gamma-aminobutyrique (GABA_A) sont observés. (« delirium_USI.pdf » s. d.)

Figure 1 : Physiopathologie du delirium (« delirium_USI.pdf » s. d.)



6. Symptomatologie

a. Symptômes

Les troubles mentaux présents dans la confusion seront souvent marqués par une désorientation, tant dans le temps que dans l'espace, associée à des troubles de la perception (hallucinations visuelles ou auditives, erreurs d'interprétation des faits) et à des troubles des émotions, variables selon le type de confusion (angoisses, pleurs, crises de panique, ou agressivité, crises de colère, ...), ainsi qu'à une perturbation du rythme nyctéméral (cette perte du cycle veille-sommeil entraînant des insomnies ou de la somnolence diurne). (« Palliative.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs » s. d.; Dr. Wetzels 2022)

b. Outils de dépistage

Devant l'importance de cette pathologie, fréquemment sous-diagnostiquée, il est apparu rapidement utile de créer et de développer des outils de diagnostic.

Une méta-analyse sur les outils diagnostiques de l'état confusionnel aigu, publiée dans la Revue Médicale Suisse en 2013, s'est donnée pour but de déterminer quels outils de dépistage s'avèrent les plus efficaces pour un diagnostic précoce et sûr. (« Outils diagnostiques de l'état confusionnel aigu » s. d.)

Figure 2 : Divers outils de dépistage du delirium (« Outils diagnostiques de l'état confusionnel aigu » s. d.)

Instruments	Prévalence ECA (%)	Examineur	Temps	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	RV positif (IC à 95%)
Confusion assessment method (CAM) 9 items évalués	15-62	Infirmier/clinicien	5-10 min	86 (74-93)	93 (87-96)	9,6 (5,8-16)
Delirium rating scale-revised-98 (DRS-R98) 16 items évalués	35-40	Gériatre ou psychiatre	5-10 min	93 (80-98)	89 (68-97)	1,6 (1,2-2)
Delirium observation screening scale (DOSS) 13 items évalués	10-20	Infirmier	5-10 min	92 (74-98)	82 (66-92)	5,2 (2,7-9,9)
Nu-DESC 5 items évalués	25	Infirmier	5 min	96 (80-100)	69 (59-79)	3,1 (2,3-4,4)
Digit Span test (mémorisation de séries de > 2 chiffres)	15	Assistant de recherche	5-10 min	34 (22-48)	90 (87-93)	8 (2,6-25)
Vigilance A Test (repérer la lettre A dans des séries de 60 lettres)	15	Assistant de recherche	< 5 min	61 (47-74)	77 (73-81)	2,7 (2-3,5)
MMSE 30 questions	63	Psychologue	> 10 min	96 (87-99)	38 (23-55)	1,6 (1,2-2)

Une difficulté est que, selon les services spécialisés concernés, on ne s'adresse pas au même type de patients. Il paraît cependant assez clair que le Confusion assessment method (CAM) peut être présenté comme un moyen de dépistage sûr car ayant à la fois un haut taux de sensibilité et de spécificité. Le test Mini-Mental State Examination (MMS-E), très utilisé pour le dépistage de troubles cognitifs, présente l'inconvénient d'une spécificité faible par rapport au delirium.

Selon le site belge Farmaka, bien que le test CAM soit très spécifique de la pathologie (lorsqu'il est positif chez un malade, il est hautement probable que celui-ci souffre de delirium), sa sensibilité est assez faible lorsqu'il est utilisé hors étude (un trop petit nombre de patients souffrant de delirium ont un test CAM positif). (« Formulaire P.A. - Farmaka » s. d.)

En effet, cette sensibilité ne se situe qu'entre 19-47 % contre 93-100 % dans les études de validation (Voyer et al. 2015). Néanmoins ces chiffres se basent sur des études réalisées en 2000. Quoi qu'il en soit, la réalisation de tests supplémentaires est recommandée pour orienter le diagnostic.

Farmaka suggère un dépistage en deux étapes afin d'augmenter sa sensibilité. Le double dépistage se compose en un premier temps du test d'attention MOTYB (Months of the Year Backwards, consistant à énoncer les mois de l'année en ordre inverse) et en un second temps du test CAM. La sensibilité du test MOTYB étant de 83,8 % et sa spécificité de 89,6 %. (« Formulaire P.A. - Farmaka » s. d.)

Figure 3 : Tableau CAM permettant le diagnostic du delirium (« Outils diagnostiques de l'état confusionnel aigu » s. d.)

1 Début soudain et fluctuation des symptômes <ul style="list-style-type: none">• Le patient présente-t-il un changement de l'état mental de base ?• Ce comportement fluctue-t-il au cours de la journée (présence/absence ou intensité) ?
2 Inattention <ul style="list-style-type: none">• Le patient présente-t-il des difficultés à focaliser son attention ?<ul style="list-style-type: none">– Perd-il le fil du discours ?– Est-il facilement distrait ?
3 Désorganisation de la pensée <ul style="list-style-type: none">• Le discours du patient est-il incohérent et désorganisé ?<ul style="list-style-type: none">– La suite d'idées est-elle illogique/imprévisible ?– Le patient passe-t-il du coq à l'âne ?
4 Trouble de la vigilance <ul style="list-style-type: none">• Globalement, comment évalueriez-vous l'état général de votre patient ?<ul style="list-style-type: none">– Alerté (normal)– Vigile– Léthargique– Stuporeux– Comateux <p>Critère présent si le patient n'est pas alerté</p>
Le diagnostic de delirium requiert la présence de 3 des 4 critères. Les critères 1 et 2 sont toujours requis, accompagnés du critère 3 ou 4

Figure 4 et 5 : MMSE (« Figure 1. Mini-Mental State Examination Questionnaire. Note: Figure 1,... » s. d.) et score (« Figure 2. Illustration of the Interpretation of MMSE Score Results... » s. d.)

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Patient's Name: _____ Date: _____

Instructions: Score one point for each correct response within each question or activity.

Maximum Score	Patient's Score	Questions
5		"What is the year? Season? Date? Day? Month?"
5		"Where are we now? State? County? Town/city? Hospital? Floor?"
3		The examiner names three unrelated objects clearly and slowly, then the instructor asks the patient to name all three of them. The patient's response is used for scoring. The examiner repeats them until patient learns all of them, if possible.
5		"I would like you to count backward from 100 by sevens." (93, 86, 79, 72, 65, ...) Alternative: "Spell WORLD backwards." (D-L-R-O-W)
3		"Earlier I told you the names of three things. Can you tell me what those were?"
2		Show the patient two simple objects, such as a wristwatch and a pencil, and ask the patient to name them.
1		"Repeat the phrase: 'No ifs, ands, or buts.'"
3		"Take the paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (The examiner gives the patient a piece of blank paper.)
1		"Please read this and do what it says." (Written instruction is "Close your eyes.")
1		"Make up and write a sentence about anything." (This sentence must contain a noun and a verb.)
1		"Please copy this picture." (The examiner gives the patient a blank piece of paper and asks him/her to draw the symbol below. All 10 angles must be present and two must intersect.) 
30		TOTAL

Score	Degree of Impairment	Formal Psychometric Assessment	Day-to-Day Functioning
25-30	Questionably significant	If clinical signs of cognitive impairment are present, formal assessment of cognition may be valuable.	May have clinically significant but mild deficits. Likely to affect only most demanding activities of daily living.
20-25	Mild	Formal assessment may be helpful to better determine pattern and extent of deficits.	Significant effect. May require some supervision, support and assistance.
10-20	Moderate	Formal assessment may be helpful if there are specific clinical indications.	Clear impairment. May require 24-hour supervision.
0-10	Severe	Patient not likely to be testable.	Marked impairment. Likely to require 24-hour supervision and assistance with ADL.

A ces deux tests peut être ajouté le test rapide RADAR (Repérage Actif du Delirium Adapté à la Routine) afin d'augmenter la probabilité de détection et donc d'intervention rapide sur la maladie. Il se caractérise par 3 axes d'observation par le personnel soignant lors de l'administration de médicaments au patient : son comportement a-t-il varié, quelles sont ses capacités à respecter des instructions et y a-t'il ou non ralentissement au niveau de ses mouvements ?

c. Diagnostic différentiel

Une approche attentive permet de séparer les entités Delirium, Démence et Dépression, en se basant sur la rapidité d'apparition et l'évolution des symptômes, la capacité d'attention, d'orientation, le niveau de conscience, la présence de troubles de mémoire et de symptômes psychotiques. (« gsp-9-2009-delirium-et-hydratation.pdf » s. d.)

Figure 6 : Diagnostic différentiel du delirium (« gsp-9-2009-delirium-et-hydratation.pdf » s. d.)

Diagnostic différentiel du delirium

	<i>Delirium</i>	<i>Démence</i>	<i>Dépression</i>
Phase initiale	→ aiguë	→ insidieuse	→ variable
Evolution	→ fluctuante	→ progressive	→ variation diurne
Conscience	→ affectée	→ claire jusque tardivement	→ intacte
Orientation	→ affectée	→ initialement épargnée	→ intacte
Attention	→ affectée	→ initialement épargnée	→ affectée
Mémoire	→ affectée (court terme)	→ affectée	→ intacte
Symptômes psychotiques	→ habituels (simples)	→ inhabituels	→ inhabituels (complexes)

Bien que le diagnostic différentiel peut être réalisé (et doit l'être afin d'apporter les soins adéquats au patient), il faut garder à l'esprit qu'un patient souffrant de démence possède un risque accru de développer un delirium. De même, une personne atteinte de delirium possède un

risque accru de développer une démence. Cette potentialisation des risques de développer l'une ou l'autre pathologie rend le diagnostic encore plus complexe. Ainsi, une modification de l'attention chez une personne démente peut indiquer un passage vers le delirium. Un suivi dans le temps de cette attention peut être réalisé à l'aide de l'échelle de gradation : « modified-Richmond Agitation and Sedation Scale » (= le RASS).

Malgré le fait que ce test possède, pour les valeurs scorées supérieures à 1 et inférieures à -1, une sensibilité modérée (28,9%), il possède une forte spécificité (97%), permettant aux soignants d'améliorer le dépistage même si certains cas de delirium au sein d'une démence ne seront pas détectés. (« Formulaire P.A. - Farmaka » s. d.)

Figure 7 : (« RASS Sedation Assessment Tool.pdf » s. d.)

Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) *

Score	Term	Description	
+4	Combative	Overtly combative, violent, immediate danger to staff	
+3	Very agitated	Pulls or removes tube(s) or catheter(s); aggressive	
+2	Agitated	Frequent non-purposeful movement, fights ventilator	
+1	Restless	Anxious but movements not aggressive vigorous	
0	Alert and calm		
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained awakening (eye-opening/eye contact) to <i>voice</i> (≥10 seconds)	} Verbal Stimulation
-2	Light sedation	Briefly awakens with eye contact to <i>voice</i> (<10 seconds)	
-3	Moderate sedation	Movement or eye opening to <i>voice</i> (but no eye contact)	
-4	Deep sedation	No response to voice, but movement or eye opening to <i>physical</i> stimulation	} Physical Stimulation
-5	Unarousable	No response to <i>voice</i> or <i>physical</i> stimulation	

Procedure for RASS Assessment

1. Observe patient
 - a. Patient is alert, restless, or agitated. **(score 0 to +4)**
2. If not alert, state patient's name and *say* to open eyes and look at speaker.
 - b. Patient awakens with sustained eye opening and eye contact. **(score -1)**
 - c. Patient awakens with eye opening and eye contact, but not sustained. **(score -2)**
 - d. Patient has any movement in response to voice but no eye contact. **(score -3)**
3. When no response to verbal stimulation, physically stimulate patient by shaking shoulder and/or rubbing sternum.
 - e. Patient has any movement to physical stimulation. **(score -4)**
 - f. Patient has no response to any stimulation. **(score -5)**

* Sessler CN, Gosnell M, Grap MJ, Brophy GT, O'Neal PV, Keane KA et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338-1344.

* Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: the reliability and validity of the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289:2983-2991.

7. Etiologie

La crise de delirium peut parfois résulter d'une cause unique, mais, la plupart du temps, son origine est multifactorielle. (Kukreja, Günther, et Popp 2015)

a. Des facteurs prédisposant aux crises de confusion mentale existent.

Parmi ceux-ci, on retrouve l'âge (au-delà de 65 à 70 ans), les problèmes de dépendances à l'alcool ou aux benzodiazépines, la présence préalable de troubles visuels, auditifs et cognitifs (antécédent d'accident vasculaire cérébral, par exemple), des co-morbidités multiples et sévères (diabète, troubles de l'oxygénation chez les BPCO, ...) de même qu'une polymédication. (Dr. Wetzels 2022) Vu le mécanisme inducteur du delirium au niveau cérébral (déséquilibre de la balance dopamine/acétylcholine), une attention particulière sera portée aux patients parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques.

b. Les éléments déclencheurs sont nombreux et leur influence cumulative.

Tout changement de l'environnement habituel du patient peut perturber l'équilibre mental de celui-ci et faciliter le passage au syndrome de delirium : une mise en institution (hospitalisation, maison de repos et de soins), un isolement vis-à-vis de l'entourage habituel sont des événements externes à risque. La perte du sentiment de sécurité suite à la répétition de chutes ou la contrainte d'une contention physique (pour prévenir ces chutes) peuvent également être déclencheurs d'une crise. (« Palliaguide.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs » s. d.)

La survenue d'infections aiguës (respiratoires ou urinaires, entre autres), un passage en rétention urinaire, un épisode de constipation, des douleurs non contrôlées, la présence de tumeurs, notamment cérébrales, ou les suites d'un acte chirurgical récent sont d'autres éléments déclencheurs.

Des troubles métaboliques, comme un dérèglement glycémique, ou électrolytiques, ou encore une insuffisance hépatique ou rénale constituent également des facteurs favorisants.

Le degré d'hydratation du patient est d'importance : en cas de déshydratation, la concentration des médicaments est modifiée et influe sur les taux d'électrolytes.

Chez les personnes polymédiquées, l'instauration de nouveaux traitements peut s'avérer l'élément déclencheur du delirium : ainsi, les médicaments agissant sur la dopamine ou l'acétylcholine, comme les agonistes dopaminergiques ou les anticholinergiques, influent directement sur des mécanismes d'action pouvant déclencher le delirium ; de même, des substances régulièrement utilisées en Soins Palliatifs, tels les corticoïdes ou les morphiniques, sont souvent impliqués dans la genèse des crises de confusion mentale ; des classes d'antibiotiques, tels les fluoroquinolones, sont également souvent mises en cause ; les AINS, les antidépresseurs, les bêta-bloquants, les anti-épileptiques, les antihistaminiques, les digitaliques complètent une liste non fermée de médicaments à risque d'induction de crises psychomotrices. (Dr. Deckers 2022; Dr. Wetzels 2022)

8. Problématique de la COVID

La situation sanitaire actuelle, engendrée par la pandémie liée à la Covid-19, complique certainement la gestion des crises de delirium dans le cadre des patients palliatifs en raison du nombre accru de patients concernés et des difficultés complémentaires pour leur prise en charge optimale.

a. Importance de la problématique

Les patients atteints de Covid-19, et en particulier les personnes âgées, seraient plus fréquemment atteints de délire. Une méta-analyse (Prevalence, incidence and mortality of delirium in patients with COVID-19 : a systematic review and meta-analysis 2021 par Oxford University Press) a regroupé 48 études pour un total de 11 553 patients dans 13 pays différents. (Shao et al. 2021) Utilisant un intervalle de confiance de 95 %, cette méta-analyse indique que la prévalence des patients atteints de Covid-19 développant également un delirium est de 24,3 % et le taux de mortalité de 44,5 %. Pour mettre en lumière l'impact de l'âge sur la combinaison de ces deux critères (statut palliatif et présence de delirium), l'étude a divisé les patients répertoriés en deux catégories : les personnes âgées de plus de 65 ans et les moins de 65 ans. La mortalité relevée chez les plus âgés est de 48,4 %, soit plus du double du taux de mortalité des plus jeunes (21,2%). Pendant la durée de l'étude, l'incidence (définie comme étant le nombre de nouveaux cas observés durant une période pour une pathologie donnée (« Définition - Taux

d'incidence | Insee » s. d.)) fut de 32,4 %. Parmi ces nouveaux cas, près de 3/4 concernent des patients de moins de 65 ans et le dernier quart (25,2%) touche des seniors de plus de 65 ans. Ces résultats mettent en avant que, malgré un taux d'incidence plus haut chez le sujet plus jeune, la mortalité de la personne âgée, plus sensible, est plus élevée.

Vu le développement aussi fréquent de delirium chez les malades atteints de Covid-19, accompagné d'une augmentation du taux de mortalité aussi importante, l'étude conclut à la nécessité d'une évaluation systématique du diagnostic par les professionnels de la santé.

Un article plus récent, publié en janvier 2022, confirme les résultats de cette méta-analyse. (White et Jackson 2022)

b. Pathogénèse du delirium chez les patients Covid +

La Covid-19 ('Coronavirus-Disease 2019') est une maladie due à un virus, le SARS-CoV-2, dont les manifestations, liées entre autres à des réactions inflammatoires exacerbées, sont principalement respiratoires et cardiaques, mais également neurologiques. Ces dernières sont mises en évidence dans des rapports ou des séries de cas mentionnant, parmi les symptômes neurologiques fréquents, des maux de tête, des étourdissements, de l'encéphalopathie et du delirium. (M, E, et JL 2021)

Après transmission, essentiellement par les voies respiratoires, le SARS-CoV-2 va, dans un premier temps, être endocyté dans les cellules humaines via sa liaison au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) par ses protéines de surface (protéines Spike). Ces récepteurs ont été détectés dans plusieurs parties du corps humain et notamment sur les cellules gliales et les neurones. Dans un second temps, l'acide ribonucléique du virus est libéré dans le cytoplasme où il sera traduit puis répliqué. Ce transfert a pour médiateur la protéine-sérine-transmembranaire de type 2 (TMPRSS2). Ensuite, la protéine d'enveloppe comportant l'ARN viral sera formée puis l'ensemble est libéré dans la circulation.

Bien qu'il n'y ait pas encore de conclusions définitives quant aux divers mécanismes d'invasion du système nerveux central par le SARS-CoV-2, cette neuroinvasion peut probablement avoir lieu via différentes voies (voir figures 8 et 9).

Il semble que la propagation puisse se faire par la circulation sanguine (voie hématologique), par pénétration dans le flux sanguin cérébral, mais également par voie neuronale transsynaptique (notamment au niveau de l'axe intestino-cérébral ou par passage par le nerf olfactif). En effet, dans une étude avec pour modèle animal le porc, l'inoculation oronasale du virus peut provoquer des infections des voies respiratoires, de l'intestin grêle, des nerfs périphériques et peut se propager dans les neurones médullaires du tronc cérébral. Les auteurs concluent à une neuroinvasion directe du virus par le nerf olfactif, mais signalent également que cette invasion pourrait aussi avoir lieu au travers de la plaque cribiforme de l'os ethmoïde, ou, par dissémination rétrograde, dans le tissu du système nerveux central.

Une autre hypothèse est que les leucocytes infectés par le virus s'infiltrent dans les tissus cérébraux et y forment des réservoirs viraux. Ce mode d'infiltration cérébrale s'effectuerait via le système glial lymphatique.

Présents au niveau cérébral, les virus de la Covid-19 y entraînent une hyperactivation immunologique responsable d'une importante inflammation cérébrale, qui, elle-même, induit un flux sanguin ralenti, ce qui favorise les interactions entre les virus et les récepteurs ACE2.

(Ahmad et Rathore 2020; Gasmi et al. 2021; Raimund 2021)

Dans l'hypothèse de contamination virale du système nerveux central par voie olfactive, le passage viral s'effectue via les cavités nasales, implique une contamination des cellules épithéliales et enfin, le virus s'introduit dans les neurones olfactifs. Cela entraînera une propagation diffuse du virus de neurone à neurone via un transport axonal rétrograde. («Neuro-COVID-19 and the geriatric population: What particularities » 2022)

Figure 8 : Potentiels mécanismes d'invasion du SNC par le SARS-CoV-2 (Raimund 2021)

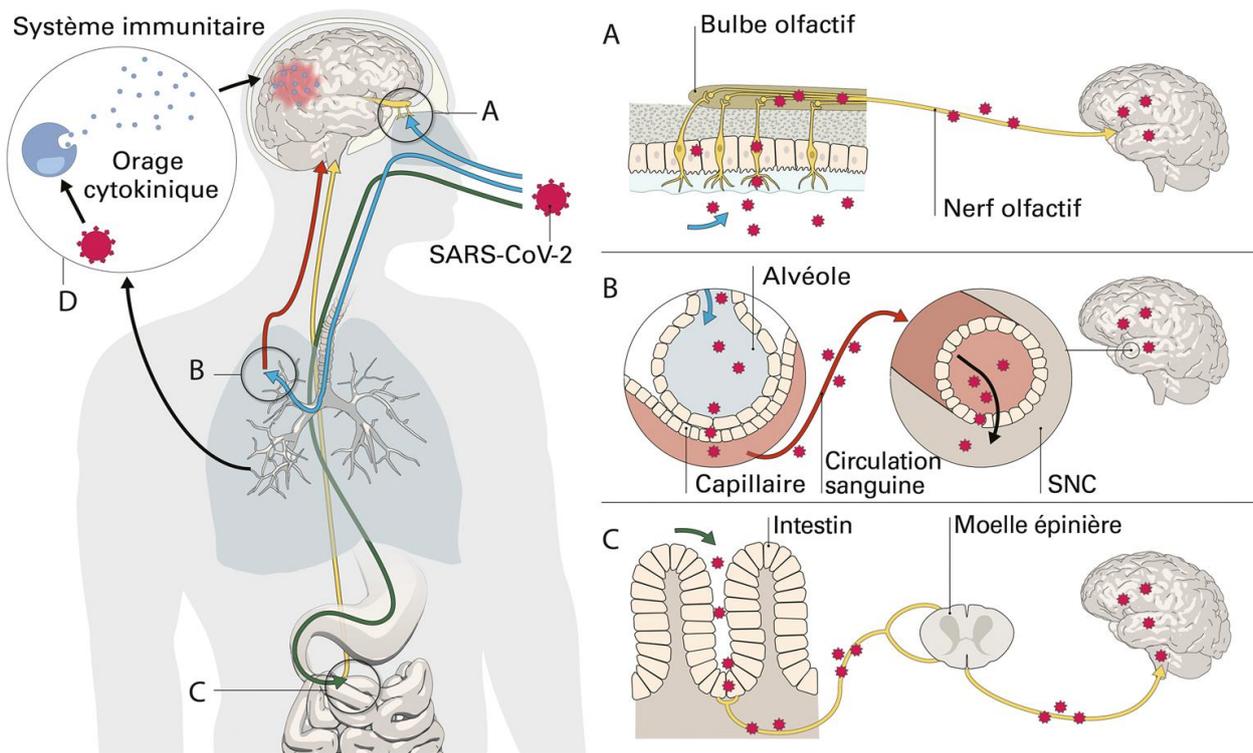
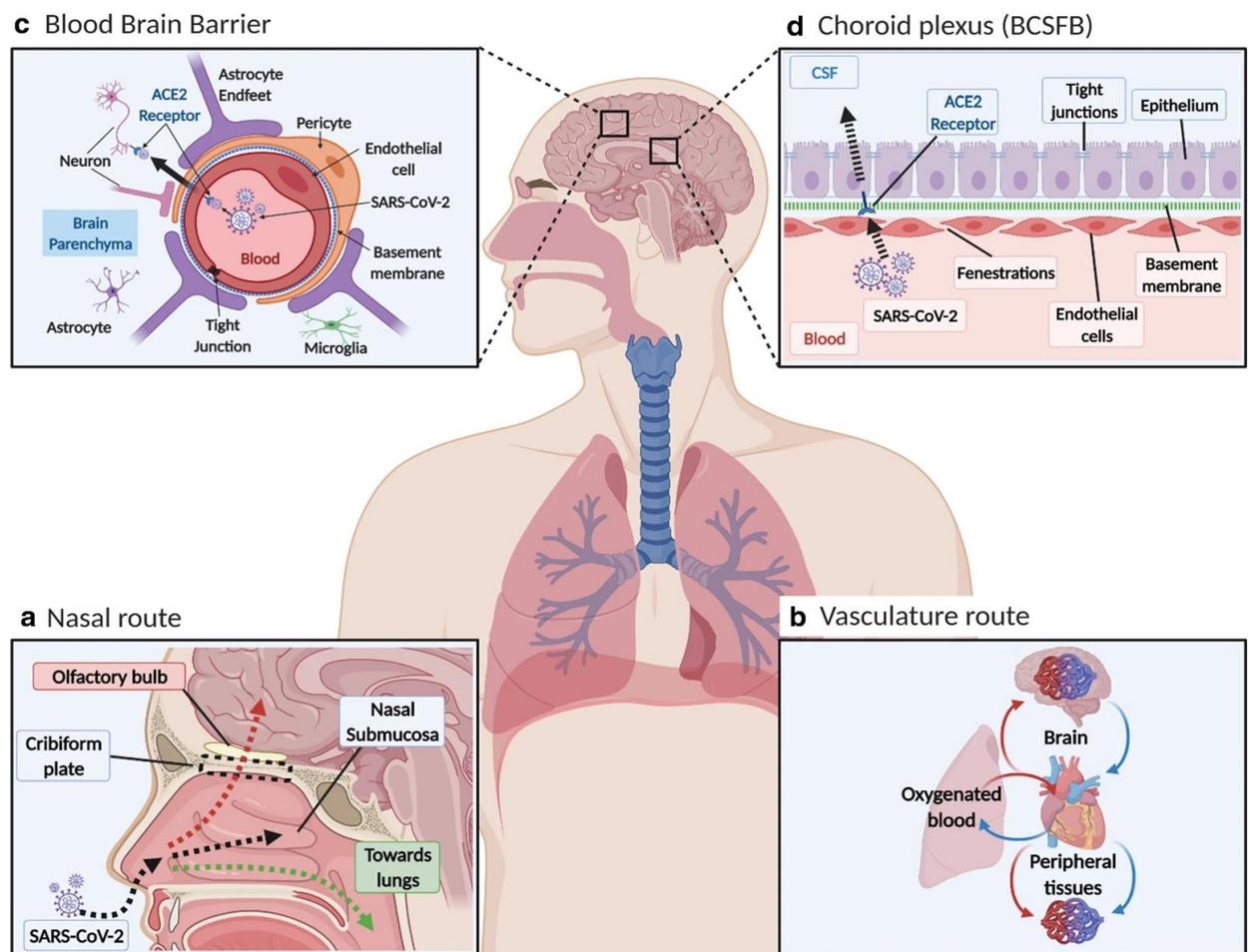


Figure 9 : voies possibles de neuroinvasion (McQuaid, Brady, et Deane 2021)



c. contraintes sanitaires

Les règles sanitaires conseillées ou imposées dans le cadre de la pandémie actuelle entraînent ou ont entraîné un degré d'isolement du soigné plus important, que ce patient soit positif ou non au Covid-19. Ces règles sont susceptibles d'être à la base d'un nombre plus accru de passage des malades en crise de delirium, la qualité de leur accompagnement ne pouvant être aussi pointue.

Ainsi, dans la prise en charge psychologique des patients, un des atouts majeurs des services hospitaliers de Soins Palliatifs est l'accessibilité très large de leurs familles et de leurs proches auprès des malades, ce qui est pour eux une source certaine de réconfort et de sérénité à cette époque de leur fin de vie. Cet accueil s'est vu, à juste titre au regard de la diminution du risque de contagion, être restreint en temps et en nombre de personnes pouvant être en contact avec le patient.

Les zones communes à tous les malades, leur permettant de circuler plus largement que dans leur chambre, leur ont été interdites. Les patients Covid positifs ont parfois été encore plus isolés au sein des institutions.

Le personnel soignant a été contraint de prendre des précautions d'hygiène complémentaires lors de l'approche physique de tout malade, variables selon que la personne concernée était contaminée ou pas. Pour les cas Covid positifs, l'équipement qui habille le soignant ou le parent pour lui permettre d'approcher le patient dénature les relations humaines et sociales et éloigne le patient, déjà fragilisé par sa (ses) pathologie(s) d'un cadre humain habituel.

De plus, les mesures sanitaires ont réduit les possibilités de transport et d'accès aux services techniques et médicaux, diminuant le recours aux moyens de diagnostic (imagerie médicale) et aux soins (médecine spécialisée).

(Dr. Deckers 2022; Dr. Wetzels 2022)

9. Prise en charge

L'objectif de la prise en charge du patient est d'améliorer sa qualité de vie en réduisant le degré d'anxiété, ses hallucinations et son agitation. Il est important de remarquer que le delirium

hypoactif doit être également traité avec attention, même si le malade semble paisible dans ce type de dysfonctionnement psychomoteur.

a. Mise au point étiologique

Un traitement étiologique va permettre, dans 30 à 50% des cas, de supprimer l'état confusionnel. Se contenter d'un traitement symptomatique soulagera certes momentanément le patient mais ne permettra pas de lui apporter une vraie résolution de son problème. Traiter la cause d'un syndrome aussi agressif que le delirium n'est pas du tout contraire à la 'philosophie' des soins palliatifs car l'apaisement d'une telle entité apporte du confort au malade dans sa fin de vie et du soutien à la famille, aux proches et aux soignants. (« Palliaguide.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs » s. d.)

Dans le cadre de la recherche étiologique de la confusion mentale, les antécédents du patient seront examinés de manière approfondie via son dossier médical et une hétéro-anamnèse poussée, l'interrogatoire du patient restant importante mais étant limitée par l'entité pathologique de ce syndrome. Dans certains cas, la personne, même confuse, pourra cependant éclairer le clinicien sur ses ressentis, sur la présence d'angoisse, sur ses malaises. La liste des médicaments pris récemment sera soigneusement étudiée. (Dr. Wetzels 2022)

Des examens complémentaires peuvent se révéler très instructifs.

Une biologie sanguine recherchera une anémie, des perturbations ioniques (signes de déshydratation, stabilité du potassium, hypo ou hypercalcémie, hypo ou hypermagnésémie ...), des signes d'insuffisance rénale, hépatique, pancréatique ou thyroïdienne (hypo- ou, à l'inverse, hyperthyroïdie), des éléments révélateurs d'infection aiguë (globules blancs, protéine C-réactive, ...), des troubles glucidiques, des marqueurs de charge tumorale,

L'analyse des urines révélera une infection urinaire, la présence de saignement,

L'imagerie médicale apporte de précieux renseignements : un scanner ou des clichés radiographiques peuvent dévoiler une bronchopneumonie, un épanchement pleural, des signes de décompensation cardiaque ou de péricardite, ... ou révéler la présence de fractures post-traumatiques ou spontanées, dans le cadre de métastases ostéolytiques, au niveau des côtes, de la colonne vertébrale, du bassin, ... ; l'échographie confirmera une suspicion de rétention urinaire, de pyélonéphrite, de lithiases rénales ; le praticien observera mieux, via la réalisation d'un scanner abdominal, la région pancréatique ; une exploration neurologique par scanner ou une

imagerie par résonance magnétique révélera la présence de métastases et leur localisation,
La liste n'est pas exhaustive ! (Dr. Deckers 2022)

b. Prise en charge non pharmacologique

Les mesures non pharmacologiques visent principalement à rassurer et sécuriser le patient quant à son environnement, afin qu'il ressente le moins de perturbations et de menaces possibles.

Ainsi, toute une série de recommandations dans l'abord du patient à risque et du patient délirant sont émises à l'adresse du personnel soignant et de l'entourage familial et affectif, pour assurer au malade un cadre de vie apaisant et rassurant.

Personnaliser le lieu de séjour par la présence d'objets privés (meubles, décoration, photos) permet au patient de s'approprier l'endroit et de s'y sentir plus à l'aise.

L'aide à l'orientation dans le temps et l'espace passe par la présence d'une horloge et d'un calendrier mis à jour et à portée de vue du malade.

Celui-ci sera appelé par le patronyme auquel il est habitué, parfois différent de celui inscrit sur ses documents d'identité, sans être infantilisé ou tutoyé sans raison.

Le personnel soignant et les proches éviteront les gestes brusques, et mettront de la douceur dans le ton de la voix, éviteront de se buter sur une erreur d'interprétation du patient ou l'un ou l'autre signes de désorientation.

Il convient de parler avec des termes compréhensibles, en évitant un jargon médical perturbant.

On veillera à respecter un certain rythme nyctéméral et à maintenir une activité ou une présence adaptée au jour et à la nuit, par la variation de la luminosité dans la chambre ou de l'intensité du volume sonore de la radio et de la télévision, ...

Dans une large mesure, les contraintes physiques sont contre-indiquées, ne faisant que renforcer l'agressivité de la personne mise sous contention.

Autant que possible, la mobilisation doit être maintenue, soutenue par des soins de kinésithérapie qui peuvent être largement appréciés par le patient. Ces soins peuvent également se limiter à un massage ou à des mobilisations douces, dans la recherche seule du confort ou de la douceur du contact.

Dans la même optique, une présence même silencieuse ou une main serrée ou simplement posée peuvent être un geste soignant.

Un accompagnement de la famille et des proches est capital, permettant de leur expliquer les raisons du comportement du malade, le stade d'évolution de sa ou de ses pathologies. L'équipe soignante fera, si besoin est, un véritable écolage de l'entourage du malade sur l'attitude adéquate à adopter en présence de symptômes aussi terrifiants et difficiles à vivre que ceux du delirium. Le temps d'écoute consacré aux proches sera un bénéfice reporté sur le patient, grâce à leur comportement mieux approprié et mieux adapté à sa situation critique.

(« Palliaguide.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs » s. d.; Dr. Wetzels 2022)

Une autre problématique touchant régulièrement le patient souffrant de delirium est la peur de l'empoisonnement qu'il ressent. L'administration de soins est compliquée par cette angoisse et par le refus du patient de se traiter. Il faudra dès lors le rassurer au maximum et opter pour des voies d'administration non douloureuses et moins effrayantes que ne l'est, notamment, la voie intraveineuse. Cette voie devra néanmoins être utilisée à défaut d'autres alternatives afin de soulager au mieux le malade et de fournir un accompagnement optimal. En effet, la voie orale dépendra de la bonne volonté du patient et ne saura être utilisée sans sa participation. Des dispositifs transcutanés comme des patches peuvent, dans cette optique, également être utilisés. Néanmoins, ceux-ci ont une biodisponibilité plus variable et une absorption différée. (Dr. Wetzels 2022)

De plus une personne délirante est régulièrement agitée : la voie intraveineuse doit alors être évitée lorsque le risque que le patient arrache son dispositif est élevé. Afin que le malade puisse profiter d'une qualité de vie améliorée, en étant plus libre de ses mouvements, l'administration médicamenteuse par voie sous-cutanée est régulièrement privilégiée dans le domaine des soins palliatifs.

Il faut porter une attention toute particulière au bon degré d'hydratation du patient. Traiter les causes de déshydratation réduit le risque de passage au stade de confusion mentale et peut également traiter celle-ci : l'apport insuffisant des liquides (troubles de mobilité, nausées, dépression, inappétence, démence, ...) ou l'excès des pertes (diarrhées, vomissements, diabète

sucré ou insipide, fièvre ou sudations) doivent être corrigés, si possible, et la question de l'intérêt d'une réhydratation artificielle sera posée (hypodermoclyse, voie centrale), dont la quantité peut être évaluée par le comptage du volume urinaire quotidien augmenté de 300 à 500 ml vu les pertes annexes via les selles, la sudation, l'expiration,...). D'autre part, le traitement de la confusion mentale peut permettre à nouveau au patient de s'assurer par lui-même une meilleure hydratation naturelle.

Le sondage urinaire lèvera les problèmes de rétention vésicale. (Dr. Thiry, s. d.)

Néanmoins, bien que l'hydratation soit nécessaire afin d'éviter une multitude de désagréments, il ne faut pas oublier qu'en soins palliatifs, l'équipe cherche à augmenter la qualité de vie et à éviter tout acharnement thérapeutique. De ce fait, la balance bénéfice-risque d'une hydratation intense se doit d'être continuellement évaluée. En effet, le maintien de l'hydratation permet de maintenir le bon fonctionnement du rein. Or, l'insuffisance rénale terminale permet une mort paisible. De plus, une hydratation « excessive » peut faciliter le développement de plaies de type escarres ou le passage, en raison d'une décompensation cardiaque, à un œdème pulmonaire causant de la dyspnée massive et une souffrance majeure du patient et de ses proches. Ce n'est pas l'hydratation en elle-même qui est problématique mais le fait qu'elle facilite une meilleure vascularisation, ce qui maintient le patient dans un état grabataire plus longtemps et génère ainsi les effets indésirables tels que ceux cités. (Dr. Wetzels 2022) Le médecin jugera donc de l'opportunité d'une réhydratation en fonction de la volonté et de l'état du patient.

Aspects particuliers liés à la crise de la Covid-19 :

Le personnel soignant veillera à permettre au patient de garder au maximum un contact avec le monde extérieur : même les individus en quarantaine en attente d'un statut de non contagiosité ou Covid-19 positifs avérés peuvent bénéficier de contacts visuels ou auditifs réconfortants, via le téléphone, les applications Whatsapp ou Messenger permettant les appels audiovisuels Un dialogue au travers d'une vitre peut rendre la personne plus proche que sans contact visuel aucun. (« Palliaguide.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs » s. d.)

c. Prise en charge pharmacologique

1- Aspects généraux

Le traitement étiologique des causes réversibles permettrait de traiter 30 à 50 % des crises de delirium, en milieu palliatif, du moins de manière partielle et transitoire, selon le stade d'évolution de la maladie.

Il faut garder à l'esprit que l'origine de la confusion mentale est souvent multifactorielle et que sa résolution peut prendre quelques jours à quelques semaines après correction du ou des facteurs déclencheurs.

Une antibiothérapie traitera des problèmes infectieux, mais certains antibiotiques peuvent potentialiser une aggravation des symptômes neurologiques (ciprofloxacine, entre autres).

Les opioïdes peuvent provoquer une neurotoxicité et induire des symptômes de confusion (désorientation, troubles de la parole, apathie, agressivité, ...). L'apparition de myoclonies après l'instauration de morphiniques est souvent significative d'intolérance de ceux-ci. On tentera alors un turn-over des morphiniques en substituant une molécule par une autre, après avoir, par une hydratation adéquate, favorisé l'élimination des métabolites opioïdiques, souvent responsables de la neurotoxicité des molécules mères.

Les classes pharmacologiques plus spécifiques du traitement des épisodes de confusion mentale, les classes des neuroleptiques et des benzodiazépines, sont à manipuler avec précaution, car elles ne sont pas dénuées d'effets indésirables : la balance bénéfice-risque de chaque molécule doit être prise en compte individuellement pour chaque patient avant de débiter un traitement.

(Dr. Deckers 2022; Dr. Wetzels 2022)

2- Les neuroleptiques

a) Halopéridol

L'halopéridol est un antipsychotique faisant partie des butyrophénones. Il va agir au niveau des récepteurs dopaminergiques de type 2 comme puissant antagoniste. Il est indiqué chez les patients souffrant d'hallucinations ainsi que dans le delirium. En Belgique, ce médicament est disponible sous forme de comprimés de 5mg, de gouttes (2mg/ml) ou d'ampoules dosées à 5 mg/ml. (« CBIP | Halopéridol » s. d.)

De plus, sa forme estérifiée, le décanoate d'halopéridol, est également disponible mais uniquement sous formes d'ampoules de différents dosages : 100mg/ml, 50 mg/ml ou 150 mg/3ml. Le décanoate d'halopéridol est un médicament à effet retard et prolongé car, une fois injecté en intramusculaire, il est progressivement libéré ainsi qu'hydrolysé afin de former l'halopéridol qui peut ensuite rejoindre la circulation sanguine pour exercer son activité au niveau des récepteurs dopaminergiques. (« CBIP | Halopéridol » s. d.)

L'halopéridol, outre ses effets recherchés dans le syndrome de confusion mentale, a une action antiémétique, et soulage certains types de douleurs abdominales.

Son dosage usuel, per os ou par voie sous-cutanée, est de 0,5 à 2 mg / 8 à 12 heures.

En cas de delirium sévère, certains praticiens l'utilisent à raison de 0,5 mg /30 à 60 minutes, jusqu'à obtention de l'effet recherché, gardant une dose de maintenance équivalent à 50 % de la dose totale administrée les 24 premières heures. (Dr. Wetzels 2022)

Beaucoup préfèrent cependant, en cas d'échec de dosage plus classique, associer l'halopéridol avec d'autres molécules (neuroleptiques ou benzodiazépines).

En pratique, des petites doses de 0,5 mg d'halopéridol s'avèrent inefficaces en cas de crise de delirium sévère : une dose de 5 mg sera souvent nécessaire. Ceci n'est pas le cas lors d'une installation progressive du delirium où la recherche étiologique sera effectuée tout en donnant des doses faibles et progressives d'halopéridol afin d'éviter au patient d'évoluer vers un grade de delirium plus sévère. 0,5 mg d'halopéridol sera donc plutôt considéré comme un dosage de maintenance alors qu'en aigu 5 mg toutes les 30 minutes seront parfois préconisées. A nouveau, la posologie dépend donc du patient et de son état clinique. (Dr. Wetzels 2022)

b) Lévomépromazine

La lévomépromazine (Nozinan[®]) est un neuroleptique à forte potentialité antipsychotique faisant partie de la famille des phénothiazines. Il agit par blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau limbique et cortical. De plus, il possède un effet sédatif par le blocage des récepteurs alpha-adrénrgiques. Son usage est rendu délicat par la longueur de sa durée de demi-vie (se situant entre 20 et 80 heures). Son utilisation peut se faire en per os ou par voie sous-cutanée, à raison de 3 à 6 mg / 8 à 12 heures, dans des cas d'agitation ou d'anxiété réfractaire à

l'halopéridol. Selon le CBIP, il est recommandé de commencer par un dosage de 25-50 mg en 2 à 4 prises par 24h en l'augmentant progressivement jusqu'à atteindre la dose minimale effective propre à chaque situation. En Belgique, le Nozinan[®] existe sous forme de comprimés de 25 et 100 mg. (« CBIP | Lévomépromazine » s. d.)

c) Dehydrobenzperidol

Le dehydrobenzperidol, un neuroleptique de type butyrophénone, agit majoritairement en bloquant les récepteurs dopaminergiques. Ces récepteurs sont nombreux au niveau de la zone gâchette du centre émétique. Le médicament prévient et traite par ce mécanisme d'action les nausées et les vomissements.

Le dehydrobenzperidol est également souvent utilisé en cas de delirium sévère à raison de 2,5 – 5 mg. Il s'agit d'ampoules utilisées en SC et possédant une longue demi-vie de 134 +- 13 min. Selon le CBIP, pour des personnes âgées de plus de 65 ans, un dosage de 0,625 mg sera administré au patient en prévention et traitement de nausées et de vomissements. Le dosage utilisé off-label en cas de delirium s'avère supérieur. Ce dernier va apporter un effet antiémétique et sédatif majeur au soigné. La molécule semble donc apporter un avantage par rapport à l'halopéridol car en plus d'agir sur le délire, elle facilite l'endormissement et la remise du patient dans un état de meilleure sérénité. (« CBIP | Dropéridol » s. d.)

Depuis juillet 2022 (« CBIP | Dropéridol » s. d.), le dehydrobenzperidol sous forme d'ampoule injectable de 5 mg/2 ml n'est plus disponible sur le marché belge. Même si le médicament existe sous forme d'ampoules moins concentrées de 1,25 mg/2,5 ml, de tels retraits, même temporaires, sont fort fréquents actuellement dans l'industrie pharmaceutique et compliquent la tâche des professionnels de santé (médecins et pharmaciens). Cela peut surtout poser de gros problèmes aux patients qui voient leur traitement changer. Certains font face à une perte de compréhension de leur schéma thérapeutique avec perte de repère devant de nouveaux noms médicamenteux prenant la place de leur traitement habituel. D'autres ressentent de l'anxiété et s'interrogent quant à l'efficacité similaire de ces nouveaux médicaments par rapport à leur ancien traitement. La compliance du patient peut être fortement menacée.

d) Clotiapine

La clotiapine (Etumine®) est un neuroleptique faisant partie des dibenzothiazépines. Ces molécules agissent en inhibant des récepteurs dopaminergiques centraux. En Belgique, l'Etumine® se présente sous forme de comprimés de 40 mg ou d'ampoules de 40 mg/4ml. Le médicament va agir en 3 phases avec, en premier lieu, une action rapide sur l'anxiété et ce dès le premier jour de traitement. Ensuite une action sédatrice plus importante s'installe avec un impact sur la psychomotricité du patient. L'activité antipsychotique quant à elle, s'installe progressivement tout au long du traitement. (« CBIP | Spécialités » s. d.)

Ce produit est utilisé en cas de psychoses chroniques pour des patients où les autres solutions ne se sont pas avérées efficaces. Par rapport au dehydrobenzperidol, la clotiapine ne va pas endormir le patient (ce qui est bénéfique car trop de somnolence diminue sa qualité de vie) mais va permettre de le calmer. Les posologies seront adaptées individuellement selon l'intensité des symptômes et en tenant compte de tous les facteurs individuels. (Dr. Wetzels 2022)

Son administration sera différente en cas de traitement d'attaque ou d'entretien. Dans le premier cas, la voie parentérale i.m. ou i.v. est généralement initiée car la voie orale nécessite le bon vouloir du patient. Des doses allant de 120 – 200 mg/ jour en plusieurs prises constituent un exemple de dosage d'administration (bien que ces valeurs ne soient présentées qu'à titre indicatif puisque les dosages dépendront de l'expérience et de la pratique individuelle du prescripteur). Le patient sera maintenu pendant plusieurs semaines sous le schéma initial et, en traitement d'entretien, les dosages seront réduits quotidiennement, en fonction de la réponse au traitement du patient, jusqu'à atteindre des doses journalières allant de 20 mg à 160 mg en 1-3 prises. L'arrêt du traitement devra être réalisé progressivement. (« CBIP | Spécialités » s. d.)

e) Neuroleptiques atypiques

Les neuroleptiques dits atypiques, tels l'olanzapine (Zyprexa®, per os et IV), la risperidone (Risperdal®, per os et IV), ou la quetiapine (Seroquel®, per os), peuvent être utilisés lors d'effets secondaires indésirables avec les neuroleptiques classiques, ou lorsque la prescription recommande une utilisation de plus longue durée ou en cas de syndrome parkinsonien.

Il faut se méfier des effets sédatifs renforcés de l'olanzapine et de la quetiapine, ainsi que des effets anticholinergiques de l'olanzapine. (« Outils diagnostiques de l'état confusionnel aigu » s. d.)

Figure 10 : Prescription gériatrique d'antipsychotiques au service de gériatrie du centre hospitalier universitaire de Montréal (Marchand et al., s. d.)

Prescription gériatrique d'antipsychotiques

	Halopéridol (Haldol)	Risperidone (Risperdal)	Olanzapine (Zyprexa)	Quétiapine (Seroquel)	Aripiprazole (Abilify)	Loxapine (Laxapac) ²	Levomepromazine (Nozinan) ²	Chlorpromazine (Largactil) ²
Voies ¹	PO, SC, IM	PO	PO	PO	PO	PO, SC, IM	PO, SC, IM	PO, IM
Doses gériatriques en PRN	0,5 mg q20-30 minutes max de 4 à 5 doses / jr	0,25 mg BID	1,25 mg BID à éviter en PRN	12,5 à 25 mg TID	1 mg BID	2,5 à 5 mg q4hr	5 à 25 mg q1hr	10 à 25 mg q4hr
Doses gériatriques initiales en régulier	à éviter en régulier	0,25 mg DIE ou BID	2,5 mg HS	12,5 à 25 mg BID ou TID	2 mg DIE	à éviter en régulier	à éviter en régulier	à éviter en régulier
Doses gériatriques maximales par 24hrs ³	à éviter en régulier	2 mg	10 mg	100 à 200 mg	10 mg	20 mg	100 mg	100 mg
Pic d'action	PO: 2-6 hrs IM: 10-20 min SC: 20-30 min	PO: 1-2 hrs	PO: 6hrs	PO: 1-2 hrs	PO: 3-5 hrs	PO: 30 min IM: 30 min SC: 30 min	PO: 1-2 hrs IM: 30 min SC: 30-60 min	PO: 30-60 min IM: 15 min
Demi-vie	12-36 hrs	20-24 hrs	21-54 hrs	6-7 hrs	75-146 hrs	19 hrs	20 hrs	30 hrs

1. Il faut privilégier la voie per os le plus possible, si la collaboration du patient le permet.
2. Ces molécules ont des profils d'effets secondaires peu intéressants chez la personne âgée et devraient être évitées en général. Advenant l'échec des antipsychotiques de première ligne, il ne faut pas hésiter de demander l'avis du pharmacien, du gériatre ou du psychiatre.
3. Il faut minimiser l'utilisation de PRN en titrant lentement et progressivement l'antipsychotique en régulier. Il faut arrêter la titration à la hausse lorsque la dose totale en 24hrs permet de contrôler suffisamment les comportements perturbateurs (i.e., utiliser la plus petite dose efficace seulement). Il ne faut pas hésiter de demander l'avis du pharmacien, du gériatre ou du psychiatre avant d'atteindre la dose gériatrique maximale permise.

3- Les benzodiazépines

a) Introduction

Dans les épisodes de delirium hyperactif, l'utilisation des benzodiazépines se fait seule, souvent en seconde intention ou en association avec les neuroleptiques. Leur indication est fréquente pour un patient en fin de vie faisant face à un delirium irréversible.

Leur utilisation reste sujet à controverse : hors mise en sédation palliative pour agitation réfractaire et prise en charge du délire secondaire au sevrage, certains auteurs (comme l'indique l'article publié par David Hui sur PubMed : Benzodiazepines for agitation in patients with delirium : selecting the right patient, right time, and right indication) considèrent toujours le rôle des benzodiazépines comme expérimental et font appel à la grande prudence des cliniciens en raison du risque de survenue ou d'aggravation de syndrome de confusion mentale ou de sursédation. (Hui 2018)

Les benzodiazépines de premier choix sont le lorazépam et le midazolam en raison de leur courte demi-vie. En effet, ils seront moins susceptibles de s'accumuler et d'engendrer une sédation augmentée : l'utilisation plus pointue des molécules et leur relation dose-effet seront mieux maîtrisées.

On tentera de les employer à la dose efficace la plus faible possible, pour la période la plus courte possible : l'utilisation de sédatifs à haute dose risque de provoquer une sédation trop profonde trop rapidement, coupant ainsi toute communication possible entre le malade et ses proches ou ses soignants.

L'utilisation chez la personne âgée doit de plus tenir compte de l'augmentation chez celle-ci du risque de chutes d'autant plus accru que la faiblesse musculaire et la dégradation de l'état général sont importantes.

Un des effets indésirables des benzodiazépines est l'effet paradoxal, inverse à l'effet attendu : ce phénomène est la cause d'agitation, d'angoisses, de poussées agressives, ou d'hallucinations, renforçant le tableau de delirium. Repérer l'agent causal et suspendre le traitement est alors indispensable.

Enfin, l'usage des benzodiazépines entraîne des phénomènes de dépendance physique et psychique.

Ceci nécessitera éventuellement, si l'état du patient nécessite la poursuite du traitement, de devoir adapter le dosage à la hausse. Inversement, si la situation clinique du malade semble favorable et que décision d'une « désescalade » thérapeutique est prise, on veillera à diminuer les doses progressivement afin de ne pas induire d'état de manque à l'organisme. Cette précaution particulière sera d'autant plus renforcée pour les patients ayant des antécédents de dépendance, que ce soit pour les médicaments ou pour l'alcool. (« Palliaguide.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs » s. d.)

Par rapport aux antipsychotiques, les benzodiazépines possèdent une rapidité d'action supérieure, débutant dès 5 min après l'administration parentérale. Par exemple, pour l'halopéridol, le début d'action suite à une administration intraveineuse n'est observé qu'endéans les 5 à 20 min. Néanmoins, si l'administration de ce dernier a lieu par voie SC ou IM, la période observée avant le début d'action sera allongée, étant donné la plus faible biodisponibilité observée par ces différentes voies. (« delirium-and-acute-confusional-states-prevention-treatment-and-prognosis - UpToDate » s. d.)

Une situation supplémentaire où la vigilance est de rigueur est le passage de personnes âgées en hôpital. En effet, leurs schémas médicamenteux y sont souvent modifiés et certains médicaments pris de manière itérative ou même quotidienne ne sont pas toujours signalés. Ainsi, l'évocation d'un Temesta® pris pour l'endormissement au domicile sera facilement oubliée par le patient lors de son admission à l'hôpital. Ces changements thérapeutiques inhabituels peuvent perturber l'équilibre de l'organisme en créant un manque. Ce dernier peut notamment se manifester sous forme d'un état de délire. Le patient, le médecin et le pharmacien de référence s'accorderont dans leur schéma médicamenteux pour obtenir une uniformité thérapeutique.

Le pharmacien de référence est le pharmacien d'officine choisi par le patient afin de garantir un bon accompagnement et suivi médicamenteux. Afin d'avoir accès à ce service, certains critères doivent être respectés : dans l'année écoulée, le patient devra avoir bénéficié de la délivrance de minimum cinq médicaments remboursés, dont au moins un chronique, dans la pharmacie où il souhaite nommer son pharmacien de référence.

Ensuite, une convention entre le patient et son pharmacien est signée. Le patient devra également donner son consentement pour le partage de ses données de santé. Quant au pharmacien, il devra établir le schéma et le tenir à jour ; les médicaments et autres produits de soins de santé seront enregistrés dans le dossier pharmaceutique du patient. (« Pharmacien_de_Reference.pdf » s. d.)

b) Lorazépam

Il s'agit d'une molécule à durée d'action intermédiaire présentant un temps de demi-vie d'environ 12-16 heures. (« CBIP | Lorazépam » s. d.) Elle existe sous forme orale (comprimés ou lyophilisats) mais peut également être injectée (IV, IM, SC). Les formes orodispersibles ou sublinguales présentent un intérêt majeur dans la prise en charge des personnes âgées, délirantes, hospitalisées ou encore en fin de vie. En effet, ces patients ont souvent les veines abîmées, les injections musculaires ou intraveineuses présentent de plus une agression pour eux et les formes orales classiques sont difficilement prises par une personne qui ne sait plus s'alimenter ni s'hydrater correctement. De plus, la taille des comprimés n'est pas toujours adéquate pour le patient et son bol alimentaire est variable. Ces médicaments sublinguaux présentent donc, par cette facilité de prise, de gros avantages pour le malade. La bonne biodisponibilité

de cette voie et la rapidité d'action du médicament contribuent à l'efficacité du traitement chez le patient. (Dr. Wetzels 2022)

Le lorazépam possède plusieurs indications : l'anxiété, l'agitation, les troubles du sommeil, la dyspnée, le delirium (de fin de vie ou de sevrage d'alcool ou d'autres benzodiazépines).

La dose initiale recommandée selon le site Farmaka est de 2 à 4 mg en IV ou en IM. Cette dose peut, en cas de besoin, être répétée après 2 heures. Afin de réduire le risque de dépendance, cette dose initiale sera réduite de moitié chez la personne âgée. On adaptera régulièrement les doses au besoin du patient. (« Formulaire P.A. - Farmaka » s. d.)

Pour le site Palliaguide, les doses recommandées de lorazépam varient de 0,5 mg à 1 mg toutes les 12 à 24 heures, sous toutes les administrations que ce soit (per os, SC ou IV) et ces doses seront répétées, si nécessaire, après 1 à 2 heures. (« Palliaguide.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs » s. d.)

c) Midazolam

Cette molécule, utilisée entre autres indications pour des examens médicaux semi-invasifs (gastro- ou colonoscopie, par exemple) a, pour certains auteurs, une indication sujette à controverse, par crainte d'une sédation excessive, sauf lors des cas d'agitation extrême nécessitant un contrôle rapide de la symptomatologie.

Pour les patients palliatifs, la molécule couvre cependant plusieurs champs d'application : sédation palliative, certes, mais également poussée de delirium, anxiété majeure ou agitation aiguë. Elle possède une courte demi-vie se situant entre 1,5 et 2,5 heures, ce qui rend son utilisation favorable chez la personne âgée.

Dans ces dernières indications, pour le site Farmaka, le dosage sera de 2 mg pour un patient cachectique, à un dosage pouvant aller jusqu'à 5 à 10 mg en fonction du poids corporel de la personne à traiter. Dans le cas du delirium, son usage est réalisé en association avec l'halopéridol à des doses plus élevées : ainsi, selon ce site, des doses de 15 à 60 mg /jour de midazolam seront associées à des doses de 15 à 30 mg / jour d'halopéridol en perfusion continue, par voie sous-cutanée. (« Formulaire P.A. - Farmaka » s. d.)

Néanmoins, selon le site Palliaguide, les doses recommandées de charge de midazolam sont de 2,5 à 5 mg par voie sous-cutanée ou intraveineuse. (« Palliaguide.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs » s. d.)

D'autres cliniciens proposent des schémas différents, dont une dose d'induction, variable entre 5 et 7,5 mg de midazolam administrée en bolus sous-cutané, suivie d'une dose de maintien de 10 à 25 mg/24 heures. Une interruption du traitement après une douzaine d'heures permet de voir si le patient ressort apaisé de sa crise ou si l'agitation ressurgit et doit être considérée comme un symptôme irréversible pour un patient en fin de vie. En ce cas, le traitement est évidemment réintroduit. (Dr. Deckers 2022)

Tous ces dosages sont néanmoins donnés de façon indicative. En pratique, le même dosage administré à deux individus de poids identiques n'aura pas le même effet (en raison de différences de biodisponibilité, d'assimilation, ...). Prenons un cas clinique observé aux soins palliatifs de Moresnet : deux patientes de poids identiques présentent un delirium. La première reçoit 2,5 mg de midazolam et dort durant 12 heures alors que la deuxième patiente doit recevoir des doses en augmentation progressive jusque 120 mg pour être apaisée sans pourtant qu'elle ne s'assoupisse, et ce, malgré une bonne résorption cutanée. (Dr. Wetzels 2022)

Une autre indication du midazolam est l'apaisement de la douleur lors de certains soins (manipulations ou soins de plaies). En première intention, pour cette indication, on pense aux antidouleurs classiques mais ceux-ci ne vont pas toujours complètement soulager le patient. En effet, un malade en phase terminale qui est confronté parfois plusieurs fois par jour à ces douleurs associées aux soins ou aux manipulations manifeste parfois, par rapport à ceux-ci, des craintes importantes. Les soignants voient alors leur tâche compliquée par cette panique du patient (manifestée par des pleurs, des cris infondés). Dans ce cas, le midazolam permet de diminuer l'anxiété et apporte un effet amnésiant. De plus, la crainte des soins par le patient diminuant, sa compliance aux soins et au traitement ainsi que sa qualité de vie augmente. (Dr. Wetzels 2022; Dr. Deckers 2022)

4- Cas particulier de la clonidine

La clonidine (Catapressan®) est un antihypertenseur central agoniste des récepteurs adrénergiques centraux de type alpha-2 situés au niveau présynaptique des varicosités

noradrénergiques. Ces récepteurs ayant un effet inhibiteur, il induit une diminution des résistances périphériques et de la fréquence cardiaque et ainsi une baisse de la tension artérielle. (« CBIP | Clonidine » s. d.) En Belgique, ce médicament est disponible sous forme de comprimés de 150 µg ou d'ampoules de 150µg/ml.

A des doses élevées (> 450 µg) la clonidine possède une action sur les récepteurs alpha-adrénergiques périphériques et va augmenter la tension artérielle.

La clonidine possède également d'autres caractéristiques comme un effet antalgique via son action au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière, un effet anxiolytique à petites doses et de sédation à doses plus élevées. Elle permet également de potentialiser l'effet analgésique induit par des substances comme les opiacés ou d'autres anesthésiques locaux, ... Cette molécule est également utilisée dans les phénomènes de dépendances (aux benzodiazépines, alcool, ...) afin de prévenir et de diminuer les syndromes de sevrage.

Par son effet potentialisateur d'autres substances, la clonidine permet d'administrer des doses moins importantes de midazolam ou de neuroleptiques. Ceci va avoir notamment pour avantage de diminuer les effets secondaires dûs à l'administration de ces neuroleptiques comme la raideur musculaire. (Dr. Wetzels, s. d.)

5- Problématique de rédaction de guideline « universel » de la prise en charge

Une des difficultés des traitements des personnes âgées en fin de vie est qu'il existe peu d'études cliniques prenant ce type de population en compte. Il s'agit plutôt de rapports de cas que de larges études. Bien que certaines marches à suivre soient reconnues (comme l'indique le site Farmaka, Palliaguide, les mesures non pharmacologiques sont préconisées en premier lieu, avant la prescription de mesures pharmacologiques) face à un patient souffrant, il faut continuellement évaluer le rapport bénéfice-risque du traitement sélectionné, en tenant compte de l'avis du patient ou de celui de sa famille lorsque le sien n'est pratiquement plus interprétable.

Les médicaments cités plus haut sont souvent utilisés off-label, à des posologies différentes des guidelines dans le but de soulager le patient. De plus, la voie privilégiée lorsque la voie orale n'est plus ou pas possible est la voie intraveineuse. En effet, une fois le cathéter installé, le patient est libre de ses mouvements et la porte d'entrée est disponible pour les soignants et peut

accueillir des solutions médicamenteuses en bolus ou en perfusion selon les besoins. (« Administration des médicaments - Médicaments - Manuels MSD pour le grand public » s. d.)

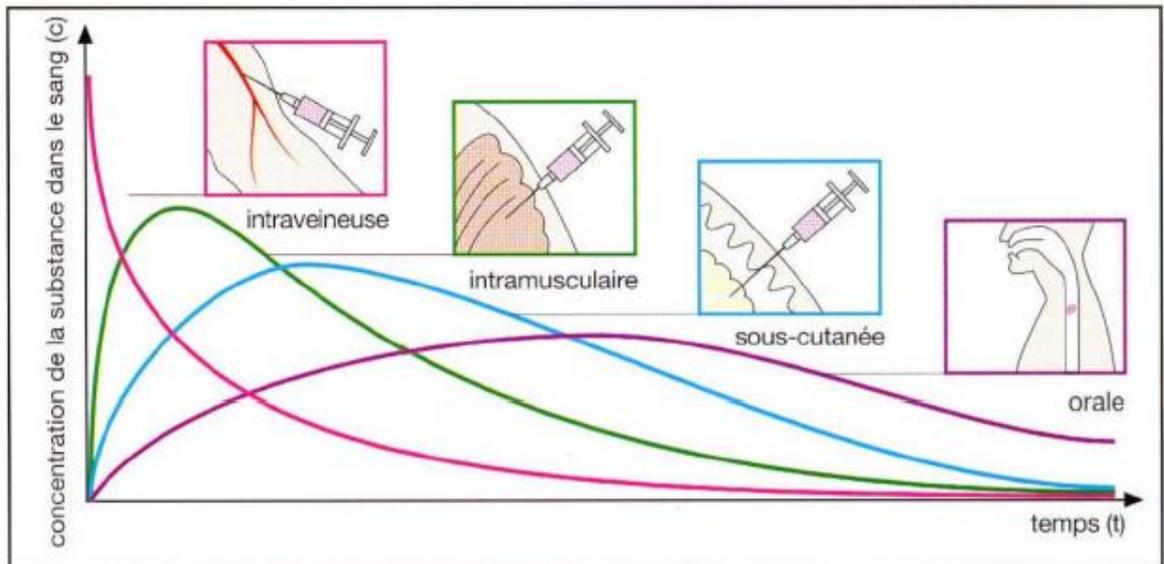
Le service de soins palliatifs de Moresnet, sur base de l'expérience de son équipe médicale et des données recueillies dans la littérature, a élaboré en mars 2022 une liste de médicaments à administrer par voie sous-cutanée. Cette liste est tenue à jour continuellement afin de permettre au patient de disposer des meilleurs soins possibles.

Un des avantages de la voie sous-cutanée par rapport à la voie intramusculaire est qu'elle est plus faiblement vascularisée. Par cette voie, le prestataire diminue ainsi le risque d'hématome chez le patient. De plus, les injections par cette voie sont moins douloureuses, ce qui est important pour le confort du malade.

La concentration sanguine des produits injectés en sous-cutané est plus stable dans le temps qu'en intramusculaire, où le soignant remarque souvent un effet variable des médicaments administrés. Un avantage de la voie sous-cutanée est la possibilité d'installer un butterfly ou une pompe permettant aux soignants de ne pas repiquer le patient et d'éviter ainsi une agression supplémentaire. De temps en temps, il est nécessaire de changer la position du site d'injection, tous les 3-4 jours. Néanmoins, cette méthode offre de multiples possibilités quant aux sites d'injections.

Figure 11 : Concentration de la substance dans le sang en fonction du temps des différentes voies d'administration des préparations parentérales et orale. (Lechanteur 2021)

Les différentes voies d'introduction des préparations parentérales



Dans la recherche du meilleur confort pour le malade, l'équipe soignante veillera à prescrire un volume minimal à injecter. D'un point de vue pratique, il faut éviter d'associer plus de 3 médicaments dans la pompe. Tous les médicaments n'étant pas combinables entre eux, le service de soins palliatifs de Moresnet a créé un tableau (Figure 12) reprenant les médicaments pouvant être administrés par voie sous-cutanée et lesquels sont combinables ou non entre eux.

Figure 12 : Tableau établi par le Foyer Horizon de Moresnet des médicaments pouvant être administrés par voie sous-cutanée et étant ou non combinable (Foyer Horizon de Moresnet 2022)

	Alizapride	Atropin	Buscopan	Buprenorphine	Ceftriaxone	Clonidine	Dexaméthoson	DHBP	Exacyl	Furosemide	Haloperidol	Ketamine	Kétorolac	Lorazepam	Midazolam	Methadone	Morphium	Metoclopramide	Octreotide	Pethidine	Robinul	Scopolamine	Solu- Medrol	Tramadol		
Combinable																										
Non combinable																										
Alizapride																										
Atropin																										
Buscopan																										
Buprenorphine																										
Ceftriaxone																										
Clonidine																										
Dexaméthoson																										
DHBP																										
Exacyl																										
Furosemide																										
Haloperidol																										
Ketamine																										
Kétorolac																										
Lorazepam																										
Midazolam																										
Methadone																										
Morphium																										
Metoclopramide																										
Octreotide																										
Pethidine																										
Robinul																										
Scopolamine																										
Solu- Medrol																										
Tramadol																										

Foyer Horizon – Rue de la Clinique 24, 4850 Moresnet

Dans l'élaboration de ce tableau, plusieurs sources, articles et revues ont été utilisés par le service, dont un document reprenant la liste de médicaments administrés par voie sous-cutanée élaborée et révisée par la pharmacie des hôpitaux universitaires de Genève. (« medic_voieSC.pdf » s. d.)

Ce document situé en annexe reprend des éléments de pharmacocinétique, le mode d'administration par voie sous-cutanée, une liste non exhaustive de médicaments administrés en sous-

cutané ayant des effets indésirables ou n'étant pas recommandés, les contre-indications à la voie sous-cutanée, les médicaments enregistrés officiellement pour cette voie dans plusieurs pays et les médicaments non enregistrés officiellement. Ces derniers sont admis sur base de la pratique et de l'expérience des soignants et seront donc utilisés off-label (car non enregistrés officiellement) en engageant la responsabilité du médecin prescripteur qui aura, au préalable, évalué la balance bénéfice-risque s'y rapportant.

Plus le patient évolue vers sa fin de vie, plus le corps médical essaiera de diminuer la charge médicamenteuse afin que le patient puisse décéder le plus sereinement possible. Souvent les derniers médicaments administrés se limitent aux antalgiques, aux produits actifs dans la lutte contre l'encombrement bronchique (afin que le patient ne soit pas confronté à une sensation d'étouffement qui est très angoissante) et aux benzodiazépines ou aux neuroleptiques afin de calmer le patient face aux angoisses pré-mortelles.

Malgré tout le bon vouloir des soignants et l'avancée de la médecine, certains cas de delirium ne peuvent pas être apaisés et le patient reste dans un état d'agitation sévère. Parfois, la seule chose à faire est d'arrêter la cascade médicamenteuse en stoppant tout traitement (excepté les antidouleurs) afin d'observer si cela entraîne un apaisement du mourant. Ceci peut s'avérer efficace.

Face à certains malades, aucune solution adéquate n'est trouvée à leur état de delirium. Il reste alors aux soignants la lourde tâche d'expliquer l'infructuosité de leurs efforts au patient et à la famille afin qu'ils continuent à se sentir soutenus et compris dans leur souffrance.

Les cliniciens soulignent la lourdeur de cette symptomatologie, tant pour le patient que pour la famille. La dignité du malade est touchée, son image n'est plus celle que la famille garde en souvenir. L'explication du problème et l'accompagnement de la famille sont donc primordiaux.

10. Conclusion

La rareté d'études cliniques contrôlées randomisées de cette maladie et le type de population atteinte étant peu mis en évidence dans ces études rendent leur analyse complexe.

Le problème du delirium est d'importance car il touche un grand nombre de malades et en particulier les patients en fin de vie se trouvant soit au domicile, soit en milieu hospitalier classique ou dans un service de soins palliatifs. Le diagnostic est d'autant plus difficile que beaucoup de pathologies sous-jacentes favorisent la survenue de cette symptomatologie. La complexité se trouve également dans le fait de différencier cette maladie et d'autres comme la démence, par exemple.

En plus de l'aspect médical, cette pathologie représente également souvent un drame social pour les familles qui doivent faire face à l'incompréhension, la tristesse de perdre un être cher en fin de vie dont ils ne reconnaissent plus le comportement.

La réalisation des tests de diagnostic a donc tout son sens. La multiplicité de ceux-ci permet d'associer plusieurs tests, ce qui conduit à mieux diagnostiquer et donc à soigner plus tôt le patient. Toutes les disciplines médicales et paramédicales entourant le malade sont primordiales : ainsi, le dialogue entre médecins, kinés, infirmiers, pharmaciens, bénévoles, ... est indispensable. Au plus le patient sera encadré et, ce, dans un environnement réconfortant, au plus rapidement la maladie sera détectée et au mieux sera faite la prise en charge du malade.

Cependant, dans certaines situations, l'équipe soignante ne peut que réaliser, qu'en l'état actuel de la médecine et des connaissances, certains patients ne peuvent pas être apaisés et qu'eux et leur famille, doivent être accompagnés avec empathie sur cette route difficile qu'est la fin de vie.

De nombreuses molécules ont été testées. Il y a une grande disparité entre l'indication posée de certaines molécules sur le terrain et la raison de leur enregistrement officiel comme

médicaments. L'expérience clinique de chaque praticien prime et va induire la pratique. Il y a encore un grand travail à réaliser afin de créer des consensus et des guidelines qui soient plus faciles à manipuler. La mise en commun des expériences des divers acteurs de terrain semble primordiale.

La covid a fortement aggravé la situation des malades en état de delirium par la mise en isolement des patients pour raison médicale (contagiosité ou prophylaxie) mais également par la restriction de la liberté de mouvements des soignants et des familles des soignés. Elle a également retardé les recherches et les travaux scientifiques sur un grand nombre de maladies ou de traitements car le monde médical était largement mobilisé par cette pandémie.

De nombreux sujets de recherche sont encore à réaliser dans ce secteur difficile qu'est la prise en charge des patients délirants, que ce soit dans la meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie, mais également dans la recherche de nouvelles molécules et la meilleure utilisation de celles existantes par la création de guidelines admis par un grand nombre de praticiens.

Dans le cas du delirium chez les patients en fin de vie, la problématique est rendue plus complexe encore car le chercheur se trouve à la croisée de domaines très cartésiens (la programmation de dosages bien précis de médicaments) et du territoire, souvent méconnu mais oh combien capital, des affects.

11. Bibliographie

- « Administration des médicaments - Médicaments - Manuels MSD pour le grand public ». s. d. Consulté le 25 avril 2022. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/administration-des-m%C3%A9dicaments>.
- Agar, Meera, et Shirley H. Bush. 2020. « Delirium at the End of Life ». *Medical Clinics of North America* 104 (3): 491-501. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.01.006>.
- Ahmad, Imran, et Farooq Azam Rathore. 2020. « Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review ». *Journal of Clinical Neuroscience* 77 (juillet): 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>.
- « CBIP | Clonidine ». s. d. CBIP. Consulté le 10 juillet 2022. <https://www.cbip.be/fr/chapters/2?frag=67>.
- « CBIP | Dropéridol ». s. d. CBIP. Consulté le 20 juillet 2022. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=20222>.
- « CBIP | Halopéridol ». s. d. CBIP. Consulté le 10 juillet 2022. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=20107>.
- « CBIP | Lévomépromazine ». s. d. CBIP. Consulté le 15 juillet 2022. https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=20008&trade_family=19430.
- « CBIP | Lorazépam ». s. d. CBIP. Consulté le 15 juillet 2022. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=7617>.
- « CBIP | Spécialités ». s. d. CBIP. Consulté le 15 juillet 2022. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=20248>.
- « Définition - Taux d'incidence | Insee ». s. d. Consulté le 4 mai 2022. <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1060>.
- « delirium-and-acute-confusional-states-prevention-treatment-and-prognosis - UpToDate ». s. d. Consulté le 4 mai 2022. https://www.uptodate.com/contents/search?search=delirium-and-acute-confusional-states-prevention-treatment-and-prognosis&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=&max=0&index=&autoCompleteTerm=&rawSentence=#H7363389.
- « delirium_USI.pdf ». s. d. Consulté le 4 mars 2022. https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/utilismedic/delirium_USI.PDF.
- Dr. Deckers, Jean-Michel. 2022. Entretien.
- Dr. Thiry, Emmanuelle. s. d. « En soins palliatifs, il faut an-ti-ci-per! » 29 avril 2021.
- Dr. Wetzels, Ursula. 2022. Entretien.
- . s. d. « Clonidine - Technique d'anesthésie ». 16 avril 2016.
- « Figure 1. Mini-Mental State Examination Questionnaire. Note: Figure 1,... » s. d. ResearchGate. Consulté le 5 novembre 2022. <https://www.researchgate.net/figure/Mini->

mental-state-examination-questionnaire-Note-Figure-1-shows-MMSE-test-a-30-point_fig1_351948858.

« Figure 2. Illustration of the Interpretation of MMSE Score Results.... » s. d. ResearchGate. Consulté le 5 novembre 2022. https://www.researchgate.net/figure/Illustration-of-the-interpretation-of-MMSE-score-results-Note-Figure-2-depicts-the_fig2_351948858.

« Formulaire P.A. - Farmaka ». s. d. Consulté le 31 octobre 2022. <https://farmaka.bcfi.be/fr/formulaire-p-a>.

Foyer Horizon de Moresnet. 2022. « Liste des médicaments administrés en sous-cutané et combinaisons possibles ». 24 mars 2022.

Gasmi, Amin, Torsak Tippairote, Pavan Kumar Mujawdiya, Asma Gasmi Benahmed, Alain Menzel, Maryam Dadar, et Geir Bjørklund. 2021. « Neurological Involvements of SARS-CoV2 Infection ». *Molecular Neurobiology* 58 (3): 944-49. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02070-6>.

Giroux, Marianne. s. d. « Dépister la fragilité pour identifier les aînés à risque de délirium à l'urgence », 90.

« gsp-9-2009-delirium-et-hydratation.pdf ». s. d. Consulté le 4 mai 2022. <https://www.svmed.ch/svm/wp-content/uploads/2019/10/gsp-9-2009-delirium-et-hydratation.pdf>.

Hui, David. 2018. « Benzodiazepines for Agitation in Patients with Delirium: Selecting the Right Patient, Right Time and Right Indication ». *Current opinion in supportive and palliative care* 12 (4): 489-94. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000395>.

Kukreja, Deepti, Ulf Günther, et Julius Popp. 2015. « Delirium in the elderly: current problems with increasing geriatric age ». *The Indian Journal of Medical Research* 142 (6): 655-62. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.174546>.

Lechanteur, Anna. 2021. « Les voies parentérales ».

M, Alonso-Sánchez, Delgado-Parada E, et Ayuso-Mateos JL. 2021. « Delirium in hospitalized COVID-19 patients: A case series ». *Psychiatry Research* 305 (novembre): 114245. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114245>.

Marchand, Laurence, Julie Leblanc, Thien Tuong Minh Vu, Judith Latour, et Patrick Viet-Quoc Nguyen. s. d. « Équipe de rédaction et collaborateurs », 57.

McQuaid, Conor, Molly Brady, et Rashid Deane. 2021. « SARS-CoV-2: Is There Neuroinvasion? » *Fluids and Barriers of the CNS* 18 (1): 1-21. <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00267-y>.

« medic_voieSC.pdf ». s. d. Consulté le 5 juillet 2022. https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/medic_voieSC.pdf.

« Neuro-Covid-19 et population gériatrique : quelles particularités ? Neuro-COVID-19 and the geriatric population: What particularities ». 2022. 2022.

« Outils diagnostiques de l'état confusionnel aigu ». s. d. *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 4 juillet 2022. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-370/outils-diagnostiques-de-l-etat-confusionnel-aigu>.

« Palliaguide.be - Traitement de la confusion en soins palliatifs ». s. d. *Palliaguide.be - Guidelines en Soins Palliatifs* (blog). Consulté le 31 octobre 2022. <http://www.palliaguide.be/confusion-soins-palliatifs/>.

« Pharmacien_de_Reference.pdf ». s. d. Consulté le 4 juillet 2022. http://www.appl.be/Upload/Pharmacien_de_Reference.pdf.

Raimund, Helbok. 2021. « Le spectre neurologique du COVID-19 ». *2021 :23*, n° 23 (juin). <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2021.08813>.

« RASS Sedation Assessment Tool.pdf ». s. d. Consulté le 21 avril 2022. <https://www.mnhospitals.org/Portals/0/Documents/ptsafety/LEAPT%20Delirium/RASS%20Sedation%20Assessment%20Tool.pdf>.

Shao, Shih-Chieh, Chien-Cheng Lai, Yi-Hung Chen, Yung-Chang Chen, Ming-Jui Hung, et Shu-Chen Liao. 2021. « Prevalence, incidence and mortality of delirium in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis ». *Age and Ageing*, mai, afab103. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab103>.

Voyer, Philippe, Nathalie Champoux, Johanne Desrosiers, Philippe Landreville, Jane McCusker, Johanne Monette, Maryse Savoie, Sylvie Richard, et Pierre-Hugues Carmichael. 2015. « Recognizing acute delirium as part of your routine [RADAR]: a validation study ». *BMC Nursing* 14 (avril): 19. <https://doi.org/10.1186/s12912-015-0070-1>.

« What Is Prevalence? » s. d. National Institute of Mental Health (NIMH). Consulté le 27 juillet 2022. <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/what-is-prevalence>.

White, L., et T. Jackson. 2022. « Delirium and COVID-19: A Narrative Review of Emerging Evidence ». *Anaesthesia* 77 (S1): 49-58. <https://doi.org/10.1111/anae.15627>.

12. Annexe

ADMINISTRATION DE MEDICAMENTS PAR VOIE SOUS-CUTANEE

I- Voie sous-cutanée (SC): généralités

A. Définition

L'administration de médicaments par voie sous-cutanée (SC) consiste en l'injection continue ou discontinue de médicaments dans le tissu sous-cutané (hypoderme). La voie SC est une voie parentérale extravasculaire, proche de la voie intramusculaire (IM). Elle est fréquemment utilisée aux HUG chez les patients déshydratés et en fin de vie lorsque la voie orale ou IM est inutilisable et que le capital veineux est réduit ou pour améliorer le confort du patient.¹

B. Pharmacocinétique

L'absorption des principes actifs par voie SC est généralement plus lente que par voie IM, en raison d'une perfusion tissulaire plus faible. Le volume administrable en injection directe dépend du type de patient (adulte vs enfant) et du site d'injection. Habituellement **chez l'adulte**, des volumes entre **0.5 et 2.5 mL** sont généralement administrés **en bolus par site d'injection** (deux sites d'injection pouvant être utilisés).² En **pédiatrie**, un volume de 0.5 mL en néonatalogie, de 1 mL chez le jeune enfant et de 2 mL chez les plus grands enfants sont recommandés.³ En ce qui concerne le **site d'injection**, chez l'adulte, le deltoïde tolère moins de volume (max. 1 mL) que la cuisse (max 3 mL).⁴

Facteurs influençant la vitesse d'absorption	Vitesse d'absorption	Commentaire
Site d'injection		
Site d'injection avec important tissu conjonctif	↓	Barrière à la diffusion
Site d'injection peu vascularisé	↓	Vascularisation faible: surface d'absorption faible
Médicaments		
Poids moléculaire élevé du principe actif	↓	<ul style="list-style-type: none">Petite molécule: absorption via capillairesGrande molécule: absorption via les vaisseaux lymphatiques
Grand volume d'injection	↓	Compression mécanique des capillaires
Coefficient de partage lipides/eau augmenté (soluté lipophile)	↓	Solution aqueuse diffuse plus facilement que solution lipophile
Additifs		
Anesthésiques locaux et adrénaline	↓	Additif conduisant à une vasoconstriction
Refroidissement du site d'injection	↓	Vasoconstriction
Hyaluronidase	↑	Additif augmentant l'étalement du dépôt par destruction des mucopolysaccharides tissulaires
Mouvements au lieu d'injection (ex : frottement)	↑	Vascularisation améliorée (chaleur)

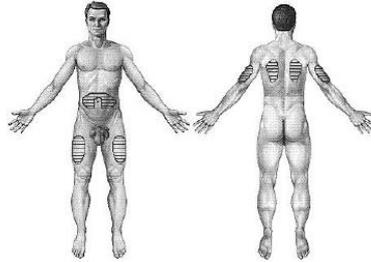
C. Mode d'administration

Les recommandations en matière d'injection de médicaments par voie sous-cutanée font l'objet d'une technique de soins HUG disponible sur le lien suivant : <https://www.hug-ge.ch/procedures-de-soins/les-injections-chez-ladulte>.

Des procédures de soins particulières sont disponibles pour certains médicaments comme les insulines, la morphine, l'hydromorphone ou les héparines de bas poids moléculaire.⁵

Théoriquement, l'injection SC peut être réalisée dans toutes les zones anatomiques du corps mais les 4 principaux sites sont:

- Face externe des bras
- Face supéro-externe des cuisses (en l'absence d'œdème des membres inférieurs)
- Région sus et sous-épineuse de l'omoplate (pour les personnes agitées et/ou confuses)
- Région abdominale (en l'absence d'ascite) : en dessous du rebord costal jusqu'à la crête iliaque



Sites d'administration SC

Précautions:

- Éviter de piquer dans des zones œdématisées, où il existe un risque infectieux
- Éviter de piquer dans une zone où le tissu sous-cutané est trop mince

D. Effets indésirables et contre-indications⁶

Les effets indésirables sont relativement limités lorsque les indications et la technique d'injection sont rigoureusement respectées. Les effets indésirables peuvent être en lien avec les propriétés galéniques du médicament (pH, tonicité, principe actif et excipients) ou avec le débit de perfusion:

- **Réactions locales:** gonflement (normal en début de perfusion), induration (retard d'absorption), rougeur, douleur (réduire le débit de perfusion)
- **Abcès:** si le site de perfusion n'est pas changé régulièrement ou s'il a été mis en place sur une zone cutanée à risque
- **Nécrose** du tissu sous-cutané: ex. utilisation de solutés hypertoniques

Les médicaments isotoniques avec un pH compris entre 3.5 et 7.5 sont les mieux tolérés. Lors de l'administration de solutés hyper- ou hypotoniques ou à pH très acide, il convient de changer plus souvent le site d'injection et de réduire le débit. Certains excipients de type conservateurs ou solubilisants comme le propylène glycol, la glycérine ou l'éthanol ou la présence de tampons peuvent également aggraver l'irritation locale.⁷⁻¹⁰

➔ Médicaments avec effets indésirables décrits et/ou non recommandés pour la voie sous-cutanée (liste non exhaustive)

Tous les médicaments considérés comme vésicants ne devraient pas être administrés par voie sous-cutanée en raison d'un risque de nécrose. Pour plus d'informations : extravasation des produits cyto- et non cytostatiques (http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/extravasation_non_cyto.pdf et <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/extravasation.pdf>)

DCI	Spécialités (liste non exhaustive)	Commentaires
Gentamicine	Garamycine [®] , Gentalline [®] , Refobacine [®]	La voie sous-cutanée n'est pas recommandée: problèmes cinétiques, absence d'efficacité, nécrose au site d'injection
Calcium chlorure et gluconate	Calcium Sandoz [®] , Calcium chlorure	Abcès, nécroses
Diazepam	Valium [®]	Irritations et dommages tissulaires (abcès)
Meropenem	Meronem [®]	Nécroses
Phénytoïne	Phényhdan [®]	Nécroses

→ **Contre-indications (CI) à la voie SC**

CI relatives	CI absolues
Traitement anticoagulant - si doses prophylactiques : risque d'hématomes minime - si doses thérapeutiques : risque d'hématomes plus important mais voie SC peut être alternative à la voie IM alors contre-indiquée	Infections cutanées diffuses
Troubles de la coagulation	
Situations réclamant un traitement d'urgence : état de choc, déshydratation grave, acido-cétose...	
Mauvaise circulation périphérique (insuffisance cardiaque décompensée)	
Troubles hydro-électrolytiques sévères	

II- Médicaments par voie sous-cutanée

Les médicaments officiellement enregistrés en Suisse pour la voie sous-cutanée sont listés dans le tableau ci-après. Les médicaments administrés régulièrement par voie sous-cutanée (héparines de bas poids moléculaires, insuline, érythropoétine, vaccins...) ne sont pas inclus dans la liste.

Principaux principes actifs officiellement enregistrés en Suisse, en Grande-Bretagne, en France, en Allemagne ou mentionnés pour l'utilisation en soins palliatifs par voie sous-cutanée (liste non exhaustive)¹¹⁻¹⁵

Principe actif	morphine	péthidine	tramadol	ketamine	méthadone	buprenorphine	hydromorphone	oxycodone	fentanyl	alfentanil	diclofenac	kétorolac	atropine	butylscopolamine	papavérine	bromure de glycopyrronium	ondansétron	métoclopramide	ranitidine	dexaméthasone	amikacine	thiamphénicol	halopéridol	midazolam	clonazépam	phenobarbital	lévomépromazine	prométhazine	octréotide	
CH	X	X	X		X		X						X	X	X					X										X
UK	X	X			X								X	X	X								X					X		X
F	X					X							X	X							X	X								X
D	X	X	X				X						X	X																X
Réf 11	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X

A. Médicaments officiellement enregistrés en Suisse pour la voie sous-cutanée (liste non exhaustive)¹²

DCI	Spécialités Ex.	Présentation	Commentaires
Adrénaline	Adrenaline®	amp 1mg/1mL amp 1mg/10mL amp 5mg/5mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe éviter l'injection au niveau des extrémités
Atropine	Atropine®	amp 0.25mg/1mL amp 0.5mg/1mL amp 1mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Bléomycine	Bleomycine®	fiol 15mg	<ul style="list-style-type: none"> cytostatique administration en mini-perfusion de 5-10 minutes
Butylscopolamine	Buscopan®	amp 20mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en SC continue
Cladribine	Litak®	fiol 10mg/5mL	<ul style="list-style-type: none"> cytostatique administration en SC directe
Clonidine	Catapresan®	amp 0.15mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> le patient doit être allongé
Cytarabine	Cytosar® solution	fiol 100mg/5mL	<ul style="list-style-type: none"> cytostatique bonne tolérance par voie SC

DCI	Spécialités Ex.	Présentation	Commentaires
Déféroxamine	Desferal®	fiol 500mg	<ul style="list-style-type: none"> administrer en perfusion SC sur 8 à 12 h (voire 24 h) par voie SC conc. ≤ 95 mg/mL sinon risque de réactions locales voie SC recommandée en traitement intensif sauf chez le sujet dialysé
Dexaméthasone	Dexamethasone® Helvepharm	<i>Non stocké aux HUG</i>	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe voie SC en situations aiguës ne menaçant pas la vie du patient irritation locale possible
Ephédrine	Ephedrine® HCL	amp 20mg/2mL ser 20mg/2mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Filgrastim	Neupogen®	fiol 30mioUI/1mL ser 48mioUI/0.5mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en perfusion SC sur 24 h voie SC à privilégier si neutropénie post chimiothérapie en perfusion : dilution dans du Glucose 5%
Glucagon	Glucagen®	fiol 1mg ser 1mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Hydromorphone	Palladon®	amp 2mg/1mL amp 5mg/1mL amp 20mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en SC continue utilisation des opioïdes chez la personne âgée : http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/cappinfo52.pdf
Interféron alfa-2B	Intron A®	fiol 10mioUI	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Lenograstim	Granocyte®	ser 13.4mioUI/1mL ser 33.6mioUI/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Méthadone	Ketalgine®	amp 10mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe changer de site d'injection tous les 2 jours car risque d'irritation cutanée dose max. par voie SC : 60 mg/j
Méthotrexate	Metोजect®	ser (divers dosages)	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Méthylergométrine	Methergin®	amp 0.2mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> voie SC en cas de subinvolution, lochiométrie ou hémorragie puerpérale
Morphine	Morphine HCl®	amp 1mg/1mL amp 4mg/10mL amp 10mg/1mL amp 20mg/1mL amp 10mg/10mL amp 200mg/10mL	<ul style="list-style-type: none"> administration par voie SC directe ou en SC continue utilisation des opioïdes chez la personne âgée : http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/cappinfo52.pdf
Nalbuphine	Nalbuphin Orpha®	amp 20mg/2mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Naloxone	Naloxon Orpha®	amp 0.4mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Néostigmine	Neostigmine®	amp 0.5mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Octréotide	Sandostatine®	amp 0.05mg/1mL amp 0.1mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration par voie SC directe injecter avec solution à temp. ambiante et lentement (au moins sur 20 secondes) varier les sites d'injections
Péthidine	Péthidine HCl® Amino	amp 50mg/1mL amp 100mg/2mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe Pas utilisable à long terme (risque d'abcès)
Salbutamol	Ventolin®	amp 0.5mg/1mL amp 5mg/5mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Tramadol	Tramal®	amp 100mg/2mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC diluer avec les solutions habituelles utilisation des opioïdes chez la personne âgée : http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/cappinfo52.pdf
Vitamine B6 (pyridoxine)	Vitamine B6® Streuli	amp 100 mg/2mL	
Vitamine B12 (cyanocobalamine)	Vitamine B12® Amino	amp 1 mg/mL	<ul style="list-style-type: none"> utilisation possible en cas de thrombopénie

B. Médicaments référencés dans la littérature mais non enregistrés officiellement pour la voie sous-cutanée en Suisse ^{1,6,7,9,11,16-20}

Pour les médicaments dont la voie d'administration sous-cutanée n'est pas officiellement enregistrée en Suisse, la prescription par cette voie se fait sur un mode « **off label** » sous la **responsabilité du médecin prescripteur**. Pour plus d'information sur la prescription off-label, consulter http://pharmacie.hug-ge.ch/infos_prat/fichiers/algorithme_redac_ordo.pdf.

La pharmacocinétique (PK) de certains produits injectés par voie SC comme les antibiotiques peut varier de celle observée après injection IV. Pour la plupart des produits listés ci-après, il n'existe que peu de données dans la littérature. Les populations étudiées peuvent également être très variables. Par conséquent, **une évaluation des bénéfices risques est nécessaire avant d'opter pour la voie SC et un suivi adapté de l'efficacité thérapeutique est requis**.

DCI	Spécialités Ex.	Présentation	Commentaires
Alfentanil	Rapifen®	amp 1mg/2mL	• administration en SC continue
Amikacine	Amikin®	amp 100mg/2mL amp 250mg/2mL amp 500mg/2mL	• administration en SC directe ou en mini-perfusion sur 15 à 30 min • enregistré officiellement en France • Cmax diminué par voie SC par rapport à voie IV • risque de nécroses cutanées et d'abcès
Buprénorphine	Temgesic®	amp 0.3mg/1mL	• administration en SC directe ou en SC continue • utilisation des opioïdes chez la personne âgée : http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/cappinfo52.pdf
Céfépime	Cefepime®	fiol 1g fiol 2g	• administration en mini-perfusion SC sur 30 minutes • profil PK similaire voie SC-voie IV
Ceftriaxone	Rocephin IM® Ceftriaxone®	fiol 1g	• administration en SC directe ou en mini-perfusion de 15-30 minutes (meilleure tolérance) • en SC directe reconstituer avec le solvant fourni (contient de la lidocaïne 1%) ou avec lidocaïne 1% • en mini-perfusion : diluer dans 50 mL de NaCl 0.9% ou Glucose 5% • enregistré officiellement en France • profil PK similaire ou différent selon études entre voie SC-voie IV • 1 cas de nécrose rapporté à haute dose (2g/jour), bonne tolérance dans d'autres études à doses moyennes (1g/jour)
Clonazepam	Rivotril®	amp 1mg/1mL	• administration en SC directe (de préférence car longue demi-vie) ou SC continue • irritation possible au site d'injection (pH acide)
Clorazepate dipotassique	Tranxilium®	fiol 50mg	• administration en SC directe • reconstituer avec le solvant fourni
Desmopressine	Minirin®	amp 4 mcg/1mL	• administration en SC directe
Diclofénac	Voltarene®	amp 75mg/3mL	• administration en SC continue • irritation possible au site d'injection
Ertapénème	Invanz®	fiol 1 g	• administration en SC directe ou en mini-perfusion de 30 minutes (meilleure tolérance) • en SC directe reconstituer avec 3.2 mL lidocaïne 1% • en mini-perfusion : diluer dans 50 mL de NaCl 0.9% • Cmax différente entre voie SC-voie IV
Esoméprazole	Nexium®	Fiol 40 mg	• dilution 40 mg dans 50 mL NaCl 0.9% • perfusion sur 1h
Fentanyl	Sinteny®	amp 0.1mL/2mL amp 0.5mg/10mL	• administration en SC directe ou SC continue
Fludarabine	Fludara®	fiol 50mg	• cytostatique
Furosémide	Lasix®	amp 20mg/2mL amp 40mg/4mL amp 250mg/25mL	• administration en SC directe • douleur au point d'injection

DCI	Spécialités Ex.	Présentation	Commentaires
Glycopyrronium	Robinul®(produit allemand)	amp 0.2mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en SC continue pH acide
Granisetron	Kytril®	amp 1mg/1mL amp 3mg/3mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe
Halopéridol	Haldol®	amp 5mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en SC continue (bonne tolérance locale) utilisé pur pour les soins palliatifs utilisé dilué (dans du Glucose 5%) pour les autres indications (concentration entre 0.1-0.75 mg/mL)
Kétamine	Ketalar®	fiol 200mg/20mL fiol 500mg/10mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC continue diluer avec les solutions habituelles
Kétorolac	Tora-dol®	amp 30mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en SC continue diluer avec les solutions habituelles
Lévomépromazine	Nozinan®	amp 25mg/1mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou SC continue irritation possible au site d'injection (pH acide) à haute conc. Diluer la solution et changer de site d'injection tous les 3-4 jours. passage PO à SC : réduction de la dose de 50%
Mesna	Uromitexan®	amp 400mg/4mL fiol 1000mg/10mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC continue
Méthotrexate	Methotrexate® Farmos	fiol 50mg/2mL fiol 500mg/20mL	<ul style="list-style-type: none"> voie SC réservée aux indications de cancérologie (France) ou pour le traitement des maladies intestinales inflammatoires et de la polyarthrite rhumatoïde sévère (littérature) voie SC continue (cancérologie) ou SC directe (autres indications pour lesquelles la posologie employée est plus faible) Attention, il existe des formes de méthotrexate enregistrées pour la voie SC en Suisse : ex. Metoject®
Méthylprednisolone	Solumedrol® Solumedrol® SAB	fiol 40mg fiol 125mg fiol 500mg fiol 1g, fiol 2g	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en mini-perfusion sur 15 minutes en mini-perfusion : diluer dans 50mL de NaCl 0.9% maximum 80 mg en SC directe et 125 mg en mini-perfusion, par site d'injection
Métoclopramide	Paspartin®	amp 10mg/2mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en SC continue irritation possible au site d'injection (pH acide)
Midazolam	Dormicum®	amp 5mg/1mL amp 5mg/5mL amp 15mg/3mL amp 50mg/10mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en SC continue pH acide mais très bonne tolérance locale
Oméprazole	Antra®	amp à 40 mg	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg dans 100 mL de NaCl 0.9% Perfusion SC sur 3 à 4h
Ondansetron	Zofran®	amp 4mg/2mL amp 8mg/4mL ser 4mg/2mL ser 8mg/4mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en SC continue bien toléré en SC continue malgré un pH acide
Paracétamol	Perfalgan®	fiol 500 mg/50mL fiol 1g/100mL	<ul style="list-style-type: none"> irritation au site d'injection administration en mini-perfusion SC de 20-30 minutes (meilleure tolérance probable)
Phénobarbital	Gardenal®	fiol 40 mg/2mL	<ul style="list-style-type: none"> irritation au site d'injection résorption irrégulière
Phytoménadione	Konakion® MM	amp 2mg/0.2mL amp 10mg/1mL	
Potassium chlorure	Glucolyte®	flex 500 mL flex 1000 mL	<ul style="list-style-type: none"> 20 mmol/L dans glucose 5% et NaCl 0.3%, donc concentration et solvant adapté à la voie SC Nécroses si concentration supérieure à 30 mmol/L
Ranitidine	Zantic®	amp 50mg/5mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en SC continue
Sufentanil	Sufenta®	amp 0.01mg/2mL amp 0.05mg/10mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en SC continue en soins palliatifs

DCI	Spécialités Ex.	Présentation	Commentaires
Teicoplanine	Targocid®	fiol 200mg fiol 400mg	<ul style="list-style-type: none"> administration en SC directe ou en mini-perfusion SC sur 30 min (après induction du traitement par voie IV pendant 4 jours) profil PK similaire voie SC-voie IV
Tobramycine	Obracin®	fiol 80mg/2mL fiol 150mg/2mL	<ul style="list-style-type: none"> administration en mini-perfusion SC de 20 minutes après dilution dans 50 mL de NaCl 0.9% Cmax réduit et Tmax prolongé après inj. SC par rapport à inj. IV

Références :

- Fonzo-Christe C et al. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. *Palliative Med* 2005;19:208-19 / 2. Aiache JM et al. *Traité de Biopharmacie et pharmacocinétique*. Ed Vigot, Presses de l'Université de Montréal, 1985 / 3. Workman B. Safe injection techniques. *Nurs Stand* 1999;13:47-53 / 4. Administer intramuscular, subcutaneous, and intradermal injections. 2007, <https://brooksidepress.org/intramuscular/lessons/lesson-2-administer-an-intramuscular-injection/> (consulté le 02.04.20) / 5 : Procédures médico-soignantes HUG <https://www.hug-ge.ch/procedures-medico-soignantes> (consulté le 02.04.20) / 6. Guide pour l'administration de médicaments par voie sous-cutanée. Bulletin CRIM, nov-déc 2006 / 7. Neuenschwander H et al. *Médecine palliative en un coup d'oeil*. Ligue suisse contre le cancer, 2000 / 8. Fransson J et al. Local tolerance of subcutaneous injections. *J Phar Pharmacol* 1996; 48:1012-15 / 9. Davis G. The benefits of subcutaneous fluid and drug administration. OMA (Ontario Medical Association), 2001 / 10. Kain VJ et al. Guidelines for Syringe Driver Management in Palliative Care 2005 <http://www.health.qld.gov.au/cpcpre/pdfs/dsguide.pdf> (consulté le 02.04.20) / 11. Dickman A et al. The Syringe Driver: continuous subcutaneous infusions in palliative care. 3e Ed Oxford University Press, 2011 / 12. Information sur le médicament. <http://swissmedicinfo.ch> (consulté le 11.09.18) / 13. Dictionnaire Vidal, Paris 2016, <https://www.vidal.fr/> (consulté le 02.04.20) / 14. Rote Liste, Frankfurt: Editio Cantor Verlag, 2016 <http://www.rote-liste.de> (consulté le 02.04.20) / 15. BNF 45 (British National Formulary). Oxon: Pharmaceutical Press, 2003, <http://www.bnf.org> (consulté le 02.04.20) / 16. Wierda WG et al. Self-administered subcutaneous alemtuzumab to treat residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2011;117:116-24 / 17. Robelet A et al. Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée. *Presse Med* 2009;38:366-76 / 18. Chatap G. Les médicaments administrables par la voie sous-cutanée dans les situations difficiles, <http://www.antalvite.fr> (consulté le 02.04.20) / 19. Morisson S et al. Médicaments administrables par voie sous-cutanée en soins palliatifs : revue de la littérature et recommandations. *Médecine Palliative – Soins de support – Accompagnement – Ethique*. 2012;11:39-49. 20. Desmidt T et Constans T. Subcutaneous infusion of esomeprazole in elderly patients in palliative care: a report of two cases. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(9):1724-1725

Le delirium est une pathologie entraînant le patient dans un état de confusion soudaine. Cette problématique touche, dans la population générale, 4 à 12% des patients mais sa prévalence est plus importante chez les personnes âgées, très souvent polymédiquées, en fin de vie. La pathologie peut toucher jusqu'à 80% des patients en soins palliatifs. Ces entités prennent en charge les patients en fin de vie en vue de les accompagner dans la plus grande dignité jusqu'au décès. La physiopathologie de cette maladie complexe, non totalement élucidée, repose sur un déséquilibre des neurotransmetteurs dopaminergiques, cholinergiques et gabaergiques responsable de la variabilité de l'activité motrice du patient et des perturbations cognitives.

Malgré les tests de diagnostic existants, la détection et l'observance de l'évolution du delirium sont difficiles et doivent mobiliser l'ensemble de l'équipe soignante et des proches du patient. Les outils de dépistages sont également utilisés pour le diagnostic différentiel du delirium et d'autres pathologies (dépression, démence).

La pandémie actuelle de la Covid-19 amplifie la difficulté de la mise en place des mesures médicales non pharmacologiques indispensables. L'aménagement de l'environnement du soigné, son accompagnement ainsi que celui de ses proches sont d'une importance capitale dans un cadre où l'aspect humain occupe une place prépondérante.

Pour traiter les malades, les prescripteurs peuvent se baser sur des guidelines, établies entre autres par Farmaka et Palliaguide, mais ils sont souvent amenés à jouer de leur expérience pour proposer des schémas de traitements off-labels. La thérapie médicamenteuse classique pour cette maladie se compose des neuroleptiques, des benzodiazépines et de potentialisateurs de ces molécules. Les médicaments doivent être choisis judicieusement, en fonction de l'historique médicamenteux et pathologique du patient.

De nombreuses améliorations sont encore à attendre pour une prise en charge optimale de cette pathologie complexe.

Delirium is a pathology where the patient suddenly falls into a state of confusion. 4 to 12% of the general population is affected by this condition. However, it presents itself at higher rates in elderly people nearing the end of their life, who are very often taking a mix of medications. This pathology can affect up to 80% of patients in palliative care. These entities are in charge of accompanying these patients and allow them to approach death with the highest possible dignity.

The physiopathology of this complex illness, are showing through unbalanced dopaminergic, cholinergic and gabaergic neurotransmitters, which are responsible for the variety of motor activity and cognitive disturbances.

Despite existing diagnostic tests, detecting and observing the evolution of delirium is difficult and requires the mobilisation of the entire care team and the patient's family. The detection tools are also used for deferential diagnosis of delirium and other pathologies (depression, dementia). The current Covid-19 pandemic amplifies the difficult task of putting in place the necessary non pharmacologic medical measures. Arranging the patient's environment, his accompaniment and that of his family are vital in a framework where the human aspect has a dominant role.

To treat the patients, prescribers can use guidelines established by Farmaka and Palliaguide, but often have no other choice but relying on their own experiences to offer non-established treatment options. Classical medical therapy for this illness consists of neuroleptics, benzodiazepines and potentiators of these molecules. The medication needs to be carefully chosen, depending on the historical medication and pathology of the patient.

Numerous improvements are needed to be able to provide optimal care for this complex pathology.