



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Quelles sont les indications de prescription des neuroleptiques en soins palliatifs ? Evaluation des pratiques dans une unité de soins palliatifs au sein d'un centre de lutte contre le cancer**

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2016 à 18h  
Au Pôle Formation  
**Par Manon Preiss**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre Thomas**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Christophe Berkhout**

**Madame le Docteur Sophie Gautier**

**Monsieur le Docteur Georges-Michel Reich**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Arlette Da Silva**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
bpm	Battements par minute
ECG	Electrocardiogramme
EMSP	Equipe mobile de soins palliatifs
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IV	Intraveineuse
mg	Milligrammes
NFS	Numération Formule sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PO	Per os
SC	Sous-cutané
USP	Unité de soins palliatifs

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
<b>Contexte .....</b>	<b>5</b>
I. Pharmacologie des neuroleptiques.....	5
A. Les antipsychotiques.....	6
1. Mode d'action.....	6
2. Effets indésirables :.....	8
3. Bilan pré-thérapeutique des antipsychotiques.....	11
B. Les neuroleptiques « cachés » utilisés en soins palliatifs.....	12
1. Mode d'action.....	13
2. Effets indésirables.....	13
3. Bilan pré-thérapeutique des neuroleptiques « cachés ».....	14
C. Allongement de l'intervalle QT et risque de torsade de pointe.....	15
II. Les neuroleptiques en soins palliatifs.....	16
A. La confusion.....	17
B. Les hallucinations.....	19
C. L'anxiété.....	19
D. Les nausées et les vomissements.....	20
1. Mécanismes physiopathologiques.....	20
2. Implications pharmacologiques.....	22
E. Le hoquet persistant.....	23
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>25</b>
I. Population de l'étude.....	25
II. Recueil des données.....	25
III. Ethique et confidentialité.....	27
IV. Analyse des données.....	27
<b>Résultats .....</b>	<b>28</b>
I. Caractéristiques de l'échantillon étudié.....	28
II. Indications des traitements.....	30
III. Résultats généraux.....	31
A. Bilan pré-thérapeutique.....	31
B. Délai d'évaluation de l'efficacité.....	31
C. Initiation dans l'unité de soins palliatifs.....	31
D. Associations médicamenteuses contre-indiquées.....	31
E. Tolérance des traitements.....	32
F. Voie d'administration.....	32
G. Avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie.....	33
IV. Analyse des résultats par indication.....	33
A. Les nausées et vomissements.....	33
1. Métoprolole (N = 150/185).....	34
2. Halopéridol (N = 27/185).....	35
3. Domperidone (N = 7/185).....	35
4. Alizapride (N = 1/185).....	36

B.	L'agitation .....	36
1.	Halopéridol (N = 19/26) .....	37
2.	Cyamémazine (N = 3/26) .....	37
3.	Zuclopenthixol (N = 2/26) .....	38
4.	Chlorpromazine (N = 1/26) .....	38
5.	Rispéridone (N = 1/26) .....	38
C.	Les hallucinations .....	38
1.	Halopéridol (N = 18/25) .....	39
2.	Amisulpride (N = 3/25).....	39
3.	Zuclopenthixol (N = 2/25) .....	40
4.	Cyamémazine (N = 2/25) .....	40
D.	La confusion .....	40
1.	Halopéridol (N = 19/22) .....	41
2.	Rispéridone (N = 3/22) .....	41
E.	L'anxiété .....	42
1.	Cyamémazine (N = 17/18) .....	43
2.	Halopéridol (N = 1/18) .....	43
F.	Le hoquet .....	43
1.	Métoclopramide (N = 3/4).....	43
2.	Chlorpromazine (N = 1/4).....	43
V.	Résultats par molécule .....	43
A.	Métoclopramide .....	45
B.	Halopéridol .....	45
C.	Cyamémazine .....	45
D.	Dompéridone.....	46
E.	Rispéridone .....	46
F.	Zuclopenthixol .....	46
G.	Amisulpride.....	47
H.	Chlorpromazine .....	47
I.	Alizapride.....	47
J.	Dropéridol.....	47
	<b>Discussion .....</b>	<b>48</b>
I.	Forces de l'étude .....	48
A.	Un thème novateur.....	48
B.	La recherche en soins palliatifs : une pierre à l'édifice .....	48
C.	Méthode du recueil des données exhaustive .....	49
II.	Biais et limites.....	50
A.	Biais de mesure.....	50
B.	Biais d'information .....	50
C.	Biais de sélection .....	50
D.	Facteurs de confusion .....	52
1.	Les métastases cérébrales et la méningite carcinomateuse .....	52
2.	La dyspnée : facteur de confusion pour l'anxiété .....	52
E.	Manque de puissance .....	53
III.	Discussion des résultats .....	54
A.	Les symptômes .....	54
B.	Caractéristiques de l'échantillon.....	54
C.	Voie d'administration .....	55
D.	Efficacité des traitements .....	56
1.	Les nausées et vomissements .....	56
2.	L'agitation .....	58
3.	La confusion.....	58

---

4.	L'anxiété .....	59
5.	Les hallucinations.....	59
6.	Le hoquet persistant.....	60
E.	Tolérance des traitements .....	60
1.	Effets indésirables .....	60
2.	Bilan pré-thérapeutique des neuroleptiques antipsychotiques .....	62
3.	Interactions médicamenteuses.....	62
4.	Posologie du métoclopramide .....	63
F.	L'importance du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie.....	63
IV.	Perspectives : les antipsychotiques atypiques en soins palliatifs.....	64
A.	L'olanzapine .....	64
B.	La rispéridone.....	64
C.	Une prise en charge palliative précoce.....	64
	<b>Conclusion .....</b>	<b>66</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>67</b>

## RESUME

**Contexte** : Les soins palliatifs sont une discipline récente qui prend en compte le patient dans sa globalité. Lorsque c'est possible, le traitement étiologique est privilégié, mais le recours au traitement symptomatique est parfois nécessaire. Les neuroleptiques font partie des traitements utilisés en soins palliatifs à visée symptomatique. Cependant, ces molécules, bien qu'elles soient utilisées depuis plus de 50 ans en psychiatrie, sont peu étudiées dans le cadre des soins palliatifs.

**Méthode** : A partir des données informatisées de l'unité de soins palliatifs du Centre Oscar Lambret de Lille, nous avons réalisé une analyse des pratiques. L'objectif principal était de savoir quelles étaient les indications de prescription des neuroleptiques (antipsychotiques et neuroleptiques cachés). Nous avons aussi voulu savoir quelles étaient les modalités de prescription, et le profil d'efficacité et de tolérance de chaque molécule.

**Résultats** : Nous avons retrouvé, entre le 01/01/2013 et le 31/12/2014, 285 prescriptions de neuroleptiques. Les molécules retrouvées étaient le métoclopramide, l'halopéridol, la cyamémazine, la dompéridone, la rispéridone, le zuclopenthixol, l'amisulpride, la chlorpromazine, l'alizapride et le dropéridol. Les prescriptions de neuroleptiques concernaient 48% des séjours. Les indications étaient les nausées et vomissements (65%), l'agitation (9%), les hallucinations (9%), la confusion (8%), l'anxiété (6%), le hoquet (1%). La molécule la plus prescrite était le métoclopramide (54%) puis l'halopéridol (30%). Les traitements étaient globalement efficaces et bien tolérés, avec seulement six cas d'effets indésirables. Les antipsychotiques atypiques étaient peu prescrits. Conformément aux recommandations pour la prise en charge des nausées et vomissements, l'halopéridol était préféré en cas d'occlusion sur carcinose péritonéale, le métoclopramide était préféré dans les autres cas.

**Conclusion** : Les neuroleptiques sont largement prescrits en soins palliatifs. L'antipsychotique le plus prescrit est l'halopéridol, avec une bonne efficacité sur plusieurs symptômes. Les antipsychotiques atypiques sont prometteurs, et sont

adaptés à une prise en charge palliative précoce. Ils sont peu connus des équipes de soins palliatifs, par conséquent une collaboration avec l'équipe de psycho-oncologie est essentielle afin d'améliorer la prise en charge des patients.



## INTRODUCTION

Les soins palliatifs sont une discipline récente qui prend en compte le patient dans sa globalité et sa complexité. Cette discipline prend en compte le bien être physique, psychique et spirituel des patients (1).

Durant le XX<sup>ème</sup> siècle, la médecine a connu de grandes avancées qui ont permis l'allongement de l'espérance de vie. La découverte des antibiotiques et la vaccination à grande échelle, par exemple, ont permis une lutte contre de nombreuses maladies infectieuses. Les avancées techniques et sociales ont également contribué à une meilleure qualité de vie. Progressivement, dans la pensée collective, la mort est alors passée d'un processus naturel à un échec. Le corps médical s'est alors détourné des malades incurables. Un mouvement de bénévoles, de familles, et de certains professionnels de santé a commencé à employer le terme d' « accompagnement des mourants » dans les années 1960 (2).

En 1967, au Royaume Uni, Cicely Saunders ouvrait le Saint Christopher Hospice, pionnier dans la prise en charge globale du patient en fin de vie.

En France, le terme d' « accompagnement des mourants » est progressivement remplacé par celui de « soins palliatifs » et cette évolution est concrétisée par la circulaire ministérielle du 26 août 1986 (3) relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale. Cette circulaire décrit des « techniques de soins » visant à entraîner une évolution de la vision de la mort dans notre société. Elle permet une mort dans la sérénité et la dignité, mettant en avant l'importance de la prise en charge physique et également psychique du patient. C'est à cette période que sont créées les premières structures de soins palliatifs et l'enseignement universitaire de cette discipline (2).

La médecine palliative concerne des patients atteints de maladies graves évolutives, mettant en jeu le pronostic vital, en phase avancée ou terminale, comme les cancers, mais aussi des pathologies neurodégénératives, ou des pathologies d'organes terminales (insuffisance cardiaque, respiratoire,...). Elle s'adresse aussi aux personnes dont la vie prend fin dans le grand âge (4).

Il s'agit d'une population fragile, polypathologique, et la plupart du temps exclue des grands projets de recherche clinique, notamment les essais contrôlés randomisés, qui représentent le plus haut niveau de preuve en recherche clinique. En effet, la population représentée par les patients de soins palliatifs est une

population très inhomogène, car elle présente une grande diversité d'âge, de pathologies, de comorbidités et de prise en charge. De plus, le manque d'outils validés dans le domaine des soins palliatifs est un frein majeur à la recherche, de même que la courte durée de suivi (5). La recherche dans cette discipline est pourtant nécessaire à l'amélioration de la prise en charge des patients. L'évolution de la discipline et de la recherche doivent donc se baser sur d'autres types d'études. L'analyse des pratiques trouve toute sa place pour l'amélioration de la prise en charge des patients en situation palliative.

La prise en charge palliative s'inscrit aussi souvent que possible dans une démarche étiologique. Cependant, il est souvent nécessaire de recourir à une prise en charge purement symptomatique.

Les neuroleptiques et les antipsychotiques atypiques font partie des traitements utilisés à visée symptomatique en soins palliatifs. Les antipsychotiques sont des molécules bien connues depuis les années 1950 dans le cadre de la psychiatrie (6), notamment utilisés pour le traitement des psychoses. Cependant, leur action antidopaminergique, qui sera détaillée plus loin, leur confère des propriétés bien utiles pour le traitement des patients en soins palliatifs. Néanmoins, leur utilisation dans ce domaine est peu étudiée.

Nous avons réalisé une étude rétrospective dans l'Unité de Soins Palliatifs (USP) au sein du Centre Oscar Lambret à Lille (Centre de Lutte contre le Cancer), afin de savoir dans quelle(s) indication(s) sont utilisés les antipsychotiques et les neuroleptiques antiémétiques chez les patients relevant de soins palliatifs, en précisant les modalités de prescription et les effets en terme d'efficacité et de tolérance.

## CONTEXTE

Afin de clarifier notre propos, le terme de neuroleptique désignera, tout au long de ce travail, à la fois les antipsychotiques, surtout utilisés dans le cadre de la psychiatrie, et les neuroleptiques « cachés » utilisés comme antiémétiques.

Nous allons dans un premier temps nous intéresser aux propriétés pharmacologiques des neuroleptiques et nous verrons dans un second temps leur implication en soins palliatifs d'après les données de la littérature.

### I. Pharmacologie des neuroleptiques

Nous ne détaillerons dans ce chapitre que les molécules retrouvées dans notre étude ou utilisées dans le domaine des soins palliatifs dans la littérature. Nous décrirons tout d'abord la pharmacologie des antipsychotiques, puis celle des neuroleptiques « cachés », enfin nous proposerons un bref rappel sur le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Afin d'offrir un repère visuel, les traitements rencontrés sont répertoriés dans le tableau n°1 :

**Tableau n°1 : Antipsychotiques et neuroleptiques cachés**

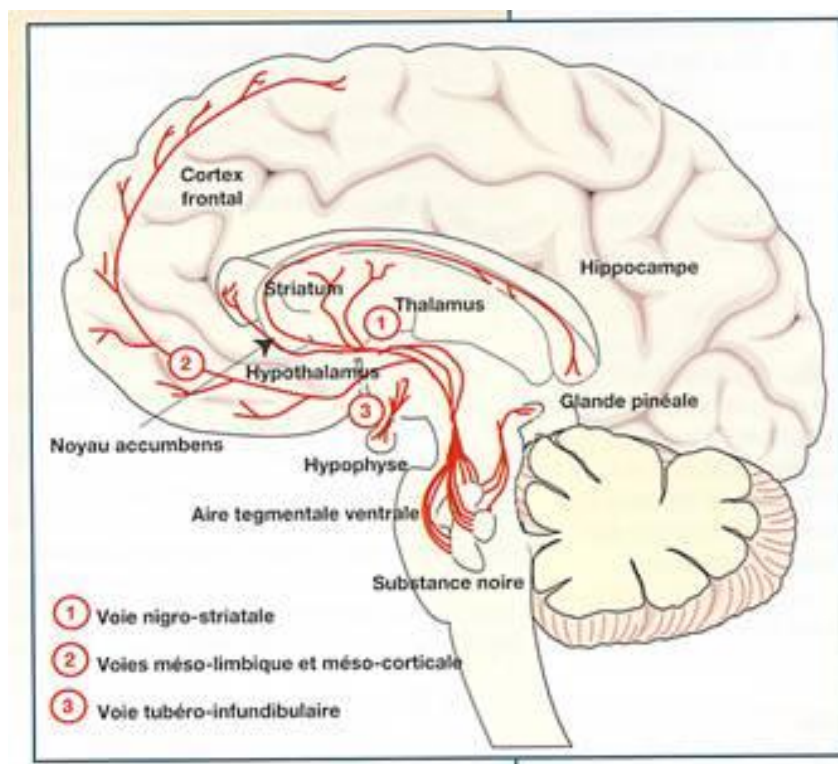
	<b>Molécule</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Famille</b>
Antipsychotiques de première génération	Halopéridol	Haldol©	butyrophénones
	Chlorpromazine	Largactil©	phénothiazines
	Cyamémazine	Tercian©	phénothiazines
	Lévomépromazine	Nozinan©	phénothiazines
	Zuclopenthixol	Clopixol©	thioxanthènes
Antipsychotiques de seconde génération (atypiques)	Olanzapine	Zyprexa©	dibenzodiazépines
	Almisulpride	Solian©	benzamides
	Rispéridone	Risperdal©	benzisoxazoles
	Aripiprazole	Abilify©	quinolinone
	Quétiapine	Xéroquel©	dibenzodiazépines
Antiémétiques	Métoclopramide	Primperan©	Dérivé des benzamides
	Alizapride	Plitican©	Dérivé des benzamides
	Dompéridone	Motilium©	Dérivé des butyrophénones

## A. Les antipsychotiques

### 1. Mode d'action

Les antipsychotiques sont définis par leur action antidopaminergique.

Les antipsychotiques agissent au niveau de 4 voies dopaminergiques : la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigro-striée et la voie tubéro-infundibulaire (cf figure n°1).



**Figure n°1 : Voies dopaminergiques impliquées dans l'action des neuroleptiques selon Ahmed et al.**

Les effets biochimiques sont complexes, mais tous les antipsychotiques agissent sur les récepteurs D2 de la dopamine. Le blocage de ces récepteurs par les antipsychotiques permet de diminuer l'agitation et les hallucinations observées dans la psychose mais entraîne également les effets secondaires extrapyramidaux. Les antipsychotiques n'ont pas tous la même affinité pour ces récepteurs. Ainsi l'halopéridol présente une forte affinité pour les récepteurs D2 de la dopamine alors que la rispéridone possède une affinité intermédiaire, et l'olanzapine et la quétiapine ont une affinité faible à modérée (6).

Les antipsychotiques de seconde génération, aussi appelés antipsychotiques atypiques, sont ainsi nommés car ils ont souvent une affinité moindre pour les récepteurs D2 de la dopamine par rapport aux antipsychotiques de première génération, et parce qu'ils ont également des affinités pour d'autres types de récepteurs. Ces affinités entraînent des effets thérapeutiques et indésirables différents des effets provoqués par les antipsychotiques de première génération.

Les autres récepteurs concernés par les antipsychotiques sont :

- Les récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques : ils sont situés au niveau de la paroi des artères. Le blocage de ces récepteurs entraîne un défaut de vasoconstriction, et

donc une hypotension orthostatique, compensée par une tachycardie réflexe. L'affinité de l'halopéridol pour ce récepteur est plus faible que celle de la rispéridone, de l'olanzapine, et de la quétiapine (celle de la quétiapine étant la plus forte).

- Les récepteurs 5HT de la sérotonine : le blocage de ces récepteurs a pour effet une diminution de l'anxiété et une stimulation de l'appétit. Il a également pour effet de compenser les effets extrapyramidaux du blocage des récepteurs D2 de la dopamine.

- Les récepteurs H1 de l'histamine : le blocage de ces récepteurs entraîne une sédation et une stimulation de l'appétit. L'olanzapine et la quétiapine ont une affinité importante pour ces récepteurs.

- Les récepteurs muscariniques cholinergiques : le blocage de ces récepteurs est responsable d'effets indésirables anticholinergiques tels qu'une sécheresse buccale, une constipation, ou des troubles urinaires. L'olanzapine, la quétiapine et la clozapine ont une forte affinité pour les récepteurs muscariniques. L'halopéridol et la rispéridone n'ont aucune affinité pour ces récepteurs (7)(8).

## 2. Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables des antipsychotiques rencontrés dans le cadre de la psychiatrie sont présentés ici :

- Sur le plan neurologique :
  - La sédation : liée au blocage des récepteurs H1 ;
  - Les effets extrapyramidaux : ils comprennent les dyskinésies aiguës<sup>1</sup> (jusqu'à 66% des patients traités par antipsychotiques de première génération (10)) et le parkinsonisme (30% des patients sous halopéridol (10)), liés au blocage des récepteurs D2 de la dopamine. Ces effets sont moins importants avec les antipsychotiques de seconde génération ;
  - L'akathisie<sup>2</sup> ;

---

<sup>1</sup> Dyskinésies aiguës : ce sont des mouvements anormaux involontaires secondaires à la prise de neuroleptiques, qui peuvent apparaître dès les 36 premières heures de traitement. Elles comprennent : les accès hypertoniques (hyperextension du cou, plafonnement du regard, crises oculogyres, trismus, spasmes des membres, etc.), souvent accompagnés d'hypersalivation et de troubles de la déglutition ; les accès d'akathisie (impossibilité de garder une même position) ou d'hyperkinésie (déambulations incoercibles et forcées) (9).

<sup>2</sup> Akathisie : Ce phénomène, qui doit être différencié de l'agitation psychomotrice, est souvent accompagné d'un besoin irrésistible de marcher ou d'un piétinement sur place impérieux et incessant (tasikinésie). Un inconfort, des insomnies secondaires, voire une détresse dans les formes majeures sont souvent observés (9).

- Les dyskinésies tardives<sup>3</sup>, liées au blocage des récepteurs D2 de la dopamine (elles concernent 15 à 20% des patients sous antipsychotiques de première génération (10)) ;
  - L'abaissement du seuil épileptogène ;
  - La confusion, liée au blocage des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine.
- Sur le plan digestif et urinaire, les effets sont liés à l'action anticholinergique:
    - La constipation ;
    - La sécheresse buccale ;
    - Un risque de rétention aiguë d'urine.
  - Sur le plan ophtalmologique :
    - Un risque de glaucome par fermeture de l'angle, également lié à l'effet anticholinergique.
  - Sur le plan cardiovasculaire :
    - L'hypotension orthostatique liée au blocage des récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques ;
    - L'allongement de l'espace QT avec risque de torsade de pointe ;
    - Un risque majoré d'accident vasculaire cérébral.
  - Sur le plan endocrinien, les effets indésirables sont propres aux antipsychotiques de deuxième génération sauf l'hyperprolactinémie :
    - L'hyperprolactinémie avec galactorrhée et aménorrhée chez la femme et gynécomastie chez l'homme ;
    - L'effet diabétogène ;
    - La prise de poids liée à l'augmentation de l'appétit et à la sédation ;
    - La dyslipidémie.

---

<sup>3</sup> Les dyskinésies tardives : ce sont des mouvements anormaux involontaires secondaires à la prise de neuroleptiques. Elles sont surtout buccofaciales : syndrome du lapin (protraction et rétraction des lèvres avec contraction tonique de l'orbiculaire), mais aussi mouvements anormaux du cou, des membres, du tronc, parfois atteinte des muscles respiratoires, pharyngés et laryngés. Elles représentent le problème majeur des neuroleptiques, auxquels on ne peut les attribuer qu'après au moins trois mois d'administration continu (9)

- Sur le plan cutané
  - Certains antipsychotiques sont photosensibilisants.
- Sur le plan hématologique
  - L'agranulocytose est surtout liée à la clozapine ;
  - Des thrombopénies et leucopénies peuvent également être rencontrées.
- Sur le plan obstétrical :
  - Il existe un risque tératogène possible pour l'aripiprazole (11).
- Le syndrome malin des neuroleptiques<sup>4</sup>

Les données sont peu nombreuses sur les effets secondaires des antipsychotiques dans le cadre des soins palliatifs. Cependant les traitements sont souvent utilisés à des posologies moindres et sur des durées plus courtes que dans le cadre de la psychiatrie. Certains effets secondaires comme les dyskinésies tardives ou l'effet diabétogène n'appellent pas à la vigilance dans le cadre des soins palliatifs. En revanche, les effets sur le système digestif ou urinaire par exemple, ainsi que la confusion et la sédation doivent être pris en compte. Par ailleurs, la prise de poids, qui est un effet indésirable en psychiatrie, peut s'avérer bénéfique chez les patients relevant des soins palliatifs, souvent dénutris et présentant une anorexie.

Dans le champ des soins palliatifs, deux types d'effets indésirables sont à prendre en compte :

- Ceux qui entraînent un inconfort du patient (syndrome extrapyramidal, somnolence, effets anticholinergiques...) et qui sont pour la plupart réversibles grâce à l'arrêt du traitement ou à une réduction de posologie ;
- L'allongement de l'intervalle QT et le risque de torsade de pointe car il peut entraîner un décès prématuré. La tolérance de ce risque dépend de l'espérance de vie présumée du patient. En effet, chez un patient en fin de vie, le risque de torsade de pointe peut sembler acceptable puisque le décès fait partie de l'évolution naturelle de la maladie à court terme et que le traitement par antipsychotique peut

---

<sup>4</sup> Syndrome malin des neuroleptiques : il s'agit d'une affection rare mais grave. Pour ce diagnostic, trois critères sont nécessaires : la fièvre élevée, supérieure à 38°, d'augmentation rapide, avec troubles de la conscience et apparition d'un syndrome extrapyramidal ; la prise de neuroleptiques ; l'absence de toute autre cause d'état fébrile (9)



permettre une amélioration du confort du patient. Néanmoins la situation de fin de vie est loin de concerner la totalité des patients en situation palliative, et pour ceux qui ont une espérance de vie de plusieurs semaines voire de plusieurs mois, le risque de provoquer un décès prématuré par iatrogénie n'est pas acceptable. Par conséquent, nous avons pris en compte cet effet secondaire dans notre étude pour établir le bilan pré-thérapeutique développé plus loin. Nous avons également relevé les associations médicamenteuses contre-indiquées à cause de l'allongement de l'intervalle QT.

Tous les neuroleptiques antipsychotiques n'exposent pas au même risque d'allongement de l'intervalle QT. La chlorpromazine et l'halopéridol (surtout administrés en intra veineux (12)) exposent à un risque relativement élevé, alors que l'olanzapine expose à un risque faible (13). La forme injectable IV de l'halopéridol a d'ailleurs été retiré du marché en 2011 par le laboratoire pharmaceutique à cause de ce risque de trouble du rythme par allongement de l'intervalle QT (14).

### **3. Bilan pré-thérapeutique des antipsychotiques**

En psychiatrie, certaines précautions sont nécessaires avant la prescription des antipsychotiques. Le bilan pré-thérapeutique doit rechercher des troubles métaboliques (surpoids, obésité, dyslipidémie, diabète de type 2), des troubles hydroélectrolytiques, un allongement du QT congénital ou provoqué par d'autres thérapeutiques.

L'American Psychiatric Association (APA) recommande (15) :

- La prise de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, du poids, de la taille et de l'IMC ;
- Un bilan sanguin comportant NFS, bilan lipidique, glycémie et/ou hémoglobine glycosylée, fonction rénale, hépatique et thyroïdienne, un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer ;
- Un ECG en cas de facteurs de risque de QT long. A noter que l'APA recommande également un ECG en cas de traitement par ziprasidone mais cette molécule n'est actuellement pas commercialisée en France.

Les facteurs de risque de QT long sont, selon Chaumartin et al. (16) :

- Un syndrome du QT long congénital ;

- L'âge > 65 ans ;
- Le sexe féminin ;
- Les troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ;
  - Une cardiopathie pré-existante (arythmie, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie < 55 bpm, ischémie) ;
  - Une insuffisance hépatique et/ou rénale ;
  - Les patients dits métaboliseurs lents ;
  - Une stimulation majeure du système nerveux sympathique.

Dans le contexte des soins palliatifs, ce bilan peut se discuter. Dans cette étude, nous nous concentrerons sur le bilan pré-thérapeutique permettant de prévenir le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointe, car il est potentiellement létal chez des patients qui peuvent avoir plusieurs semaines d'espérance de vie.

Les facteurs de risque de QT long décrits ici concernent en somme un grand nombre de patients relevant des soins palliatifs. Nous pouvons en déduire qu'un ECG devrait être systématique avant toute prescription de neuroleptique en soins palliatifs. Nous avons donc proposé pour notre étude le bilan pré-thérapeutique suivant : un ECG et un bilan sanguin avec kaliémie et calcémie.

Les effets anticholinergiques peuvent également être problématiques car sources d'inconfort. Cependant, il n'existe pas de bilan pré-thérapeutique permettant de prévoir ces effets. Nous les avons donc recherchés dans le cadre de l'évaluation de la tolérance des traitements.

## **B. Les neuroleptiques « cachés » utilisés en soins palliatifs**

Nous avons décidé de développer ici la pharmacologie des molécules utilisées dans la pratique des soins palliatifs : dompéridone, métoclopramide, métopimazine et alizapride. Les autres neuroleptiques « cachés » (comme l'acépromazine par exemple), ne seront pas détaillés ici.

## 1. Mode d'action

La dompéridone est un antagoniste des récepteurs D2 de la dopamine, dérivé des butyrophénones qui traverse très peu la barrière hémato-encéphalique. Son action antiémétique est à la fois centrale, en inhibant les récepteurs dopaminergiques de la zone gâchette chémoréceptrice, et périphérique par accélération de la vidange gastrique et augmentation du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage (17).

Le métoclopramide est un dérivé des benzamides, antagoniste de la dopamine, et agoniste des récepteurs 5HT4 de la sérotonine (effet stimulateur sur la motilité digestive). Cette molécule passe plus facilement la barrière hémato-encéphalique, ce qui peut entraîner un syndrome extrapyramidal chez certains patients (17).

L'alizapride est également un dérivé des benzamides qui a une action antidopaminergique périphérique. Il a l'AMM pour le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Il n'a pas d'effet sur les récepteurs cholinergiques. Son action neurologique centrale est très faible (17).

La métopimazine est un dérivé des phénothiazines. Son action antidopaminergique est essentiellement périphérique. Quelques cas de dyskinesies aiguës et d'effets secondaires anticholinergiques ont été rapportés (18).

## 2. Effets indésirables

Ils sont similaires aux effets indésirables des antipsychotiques, mais leur fréquence est moindre en ce qui concerne les effets sur le système nerveux central.

- Sur le plan neurologique, c'est surtout le métoclopramide qui est impliqué :
  - Des troubles extrapyramidaux (surtout chez l'enfant et l'adulte jeune) ;
  - Des dyskinesies tardives ont été rapportées, en cas de traitement prolongé plus de 3 mois ;
  - Asthénie, somnolence ;
  - Convulsions par abaissement du seuil épileptogène ;
  - Dépression, hallucinations ;
  - Confusion ;
- Syndrome malin des neuroleptiques

- Sur le plan cardiovasculaire :
  - Bradycardie sévère ;
  - Collapsus cardiovasculaire, arrêt cardiaque ;
  - Allongement de l'intervalle QT : concernant le métoclopramide, l'allongement de l'intervalle QT est majoré en cas d'administration rapide par voie intraveineuse ;
  - Hypotension.
- Sur le plan endocrinien :
  - Hyperprolactinémie avec aménorrhée, galactorrhée chez les femmes et gynécomastie chez les hommes.
- Sur le plan digestif :
  - Diarrhée.
- Effet tératogène possible de l'alizapride et dompéridone.

### **3. Bilan pré-thérapeutique des neuroleptiques « cachés »**

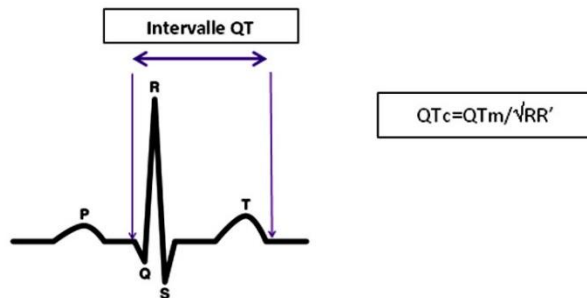
Il n'existe pas de bilan pré-thérapeutique officiel en ce qui concerne les neuroleptiques cachés, cependant leur utilisation n'est pas dénuée de risques.

Le métoclopramide a fait l'objet en 2012 d'une procédure d'arbitrage européen en raison du risque d'effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires (19) (effets extrapyramidaux, troubles du rythme éventuels). Par conséquent, les spécialités à base de métoclopramide fortement dosées (20mg) ont été retirées du marché en 2014 (20). De nouvelles précautions d'utilisation ont également été ajoutées au résumé des caractéristiques du produit.

La dompéridone a également fait l'objet de nouvelles recommandations de prescriptions en 2014 en raison du risque cardiaque avec notamment de nouvelles contre-indications de prescription. Les spécialités fortement dosées (20mg) ont été retirées du marché (21). Cette molécule fait également l'objet d'une procédure de surveillance particulière.

## C. Allongement de l'intervalle QT et risque de torsade de pointe

L'intervalle QT correspond au temps qui sépare le début de la dépolarisation ventriculaire (début du complexe QRS) à la fin de la repolarisation ventriculaire (fin de l'onde T). La mesure de ce temps s'effectue sur l'électrocardiogramme de repos.



**Figure n°2 : Allongement de l'intervalle QT à l'ECG d'après Mervoyer et al.**

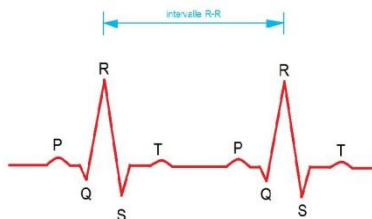
**(22)**

L'intervalle mesuré doit ensuite être « corrigé » (QTc) par rapport à la fréquence cardiaque. La formule de Bazett est la plus utilisée :

$$QTc = QT / (\sqrt{60/f}) \quad \text{ou} \quad QTc = QT / (\sqrt{\text{intervalle R-R (en s)}})$$

f : fréquence cardiaque

L'intervalle R-R est le temps qui sépare deux complexes QRS. On mesure le temps séparant deux ondes R consécutives.



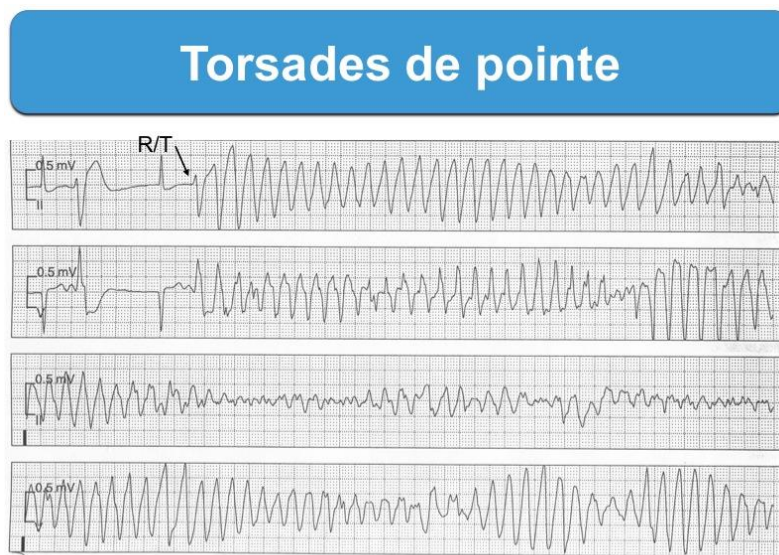
**Figure n°3 : Intervalle R-R à l'ECG**

Il existe également des réglottes à ECG permettant de déduire le QTc à partir de l'intervalle QT mesuré et de l'intervalle R-R.

On parle de QT long lorsqu'il est supérieur à 450ms chez l'homme et à 470ms chez la femme.

Un intervalle QT allongé peut être congénital ou acquis. De nombreux médicaments allongent l'intervalle QT (13) notamment les antipsychotiques, mais aussi certains antiarythmiques, certains anti-infectieux comme l'érythromycine, l'amphotéricine B, mais également d'autres thérapeutiques comme la méthadone, etc. L'allongement du QT peut également être provoqué ou majoré par des troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie).

L'allongement de l'intervalle QT peut provoquer des troubles du rythme graves potentiellement mortels comme des torsades de pointe ou des fibrillations ventriculaires.



**Figure n°5 : Enregistrement sur l'ECG de torsades de pointe d'après Taboulet (23)**

## **II. Les neuroleptiques en soins palliatifs**

Les données de la littérature proposent le recours aux antipsychotiques pour prendre en charge de manière symptomatique un certain nombre de symptômes fréquents chez les patients relevant de soins palliatifs. Comme en psychiatrie, ce sont les antipsychotiques de première génération qui sont les mieux connus. Cependant, la discipline s'intéresse depuis quelques temps aux antipsychotiques de seconde génération en raison de leur affinité pour d'autres types de récepteurs que les récepteurs D2 de la dopamine, entraînant une efficacité théorique sur certains

symptômes, mais également en raison d'une meilleure tolérance avec moins d'effets extrapyramidaux.

## A. La confusion

La confusion concerne selon les études 26 à 62% des patients hospitalisés et jusqu'à 88% dans les heures précédant le décès (24). C'est une source de souffrance pour le patient et pour sa famille. Devant une confusion, il faut éliminer les causes réversibles, comme par exemple la iatrogénie (substances psycho actives, opioïdes...) ou la déshydratation. S'il est réalisable, le traitement étiologique de la confusion doit être privilégié. En soins palliatifs, le syndrome confusionnel est cependant souvent multifactoriel et par conséquent irréversible. Il nécessite alors un traitement symptomatique.

Un des aspects de la confusion rencontré en soins palliatifs est la confusion délirante avec idées de persécution. Elle survient parfois chez la personne âgée (25).

Les mécanismes physiopathologiques de la confusion sont complexes et ne sont pas tous élucidés. L'hypothèse d'un déséquilibre entre la dopamine et l'acétylcholine explique l'efficacité des antipsychotiques sur ce symptôme (26).

Les antipsychotiques de première génération font partie du traitement de la confusion en soins palliatifs :

- L'halopéridol

Il n'existe pas d'étude comparative de grande ampleur permettant de démontrer l'efficacité supérieure d'une molécule par rapport aux autres pour le traitement de la confusion en soins palliatifs (27). Cependant la molécule la plus utilisée parmi les antipsychotiques dans cette indication est l'halopéridol (28)(29).

Son efficacité n'est plus à démontrer, surtout dans le cadre d'une confusion avec hallucinations mais elle peut entraîner des effets secondaires importants comme nous l'avons évoqué précédemment, en particulier des syndromes extrapyramidaux (30).

- La chlorpromazine

La chlorpromazine est utilisée surtout pour la confusion avec agitation importante (30). Les effets secondaires de ce traitement, surtout sédatifs, anticholinergiques et sur l'allongement de l'intervalle QT en font un traitement peu

adapté à la prise en charge de la confusion en soins palliatifs, son utilisation dans cette indication reste limitée (12)(31).

- Le zuclopenthixol

Le zuclopenthixol est également proposé par certains auteurs pour le traitement de la confusion délirante avec agitation. Cependant cette molécule est très peu étudiée dans le traitement de la confusion, hormis quelques cas rapportés (32). Elle est surtout efficace dans les cas de confusion avec délire paranoïde (30).

Les antipsychotiques de seconde génération sont également utilisés pour traiter la confusion.

- L'olanzapine

L'olanzapine est un traitement très sédatif pouvant provoquer des effets secondaires anticholinergiques et des hypotensions orthostatiques. Cette molécule a montré son efficacité pour le traitement de la confusion (8)(33)(34).

- La rispéridone

La rispéridone a également été étudiée : son efficacité n'est pas moindre que celle de l'halopéridol (34). Une étude récente réalisée au Japon montrerait une certaine efficacité de la rispéridone sur la confusion chez des patients atteints de cancer avancé (35). Les effets secondaires sont surtout extrapyramidaux, mais également une hypotension orthostatique, une constipation et une hyperprolactinémie (7).

- L'aripiprazole

L'aripiprazole est également proposé pour le traitement de la confusion délirante en soins palliatifs (30). Son efficacité sur la confusion a été rapportée dans des études d'ampleur limitée (36). L'effet secondaire majeur de ce traitement est l'akathisie (30), ce qui pose évidemment problème chez des patients souvent alités et/ou limités dans leurs déplacements.

- La quétiapine

La quétiapine a également montré son efficacité dans le traitement de la confusion (34). Cependant ce traitement n'existe que par voie orale. Les effets secondaires sont surtout marqués par une forte sédation et par une hypotension orthostatique (12).



En ce qui concerne le traitement de la confusion mentale en soins palliatifs, l'halopéridol reste la molécule de première intention (37). Les antipsychotiques atypiques semblent montrer une efficacité mais leur galénique, et notamment l'absence de forme injectable d'action rapide, peut limiter leur utilisation dans ce domaine.

## **B. Les hallucinations**

Il s'agit d'un symptôme qui peut être lié ou non à un syndrome confusionnel. Les hallucinations peuvent être un effet indésirable des traitements entrepris, notamment les morphiniques. Elles peuvent également être liées à des troubles hydro-électrolytiques ou métaboliques. Il est important, comme dans le cadre de la confusion, de rechercher une cause curable avant de débiter un traitement symptomatique.

Dans la littérature, le traitement des hallucinations dans le cadre des soins palliatifs, comprend les antipsychotiques en première intention, avec en tête l'halopéridol et la chlorpromazine (4)(12).

## **C. L'anxiété**

La fréquence de l'anxiété en soins palliatifs est de 10 à 34% selon les études (38)(39). Elle entraîne un mal-être important pour le patient et pour sa famille. De plus, elle altère la relation médecin-patient et nuit à la qualité des soins (40). Sa prise en charge repose avant tout sur des mesures non médicamenteuses, d'accompagnement et de soutien psychologique. Un traitement médicamenteux peut cependant être nécessaire.

Les benzodiazépines sont utilisées en première intention. Néanmoins, ce traitement n'est pas toujours efficace. Les benzodiazépines peuvent entraîner des effets indésirables gênants, surtout chez les patients âgés et fragiles, comme par exemple l'apparition ou l'aggravation d'un syndrome confusionnel (41). De plus, il existe parfois une composante productive à l'anxiété (délire, hallucinations). Dans ces cas, les antipsychotiques trouvent leur utilité. C'est l'halopéridol qui est le plus souvent recommandé dans la littérature (42).

Les phénothiazines peuvent être utilisées (cyamémazine, chlorpromazine, lévomépromazine) dans les situations d'angoisses de mort décrites par les patients, qui sont souvent nocturnes et peuvent retentir sur le sommeil (42). A noter que l'halopéridol et la cyamémazine ont une AMM pour le traitement de l'anxiété après échec des thérapeutiques usuelles dans le cadre de la psychiatrie (43).

L'olanzapine et la quétiapine sont proposées pour le traitement de l'insomnie lorsque les hypnotiques sont jugés trop sédatifs. Ces antipsychotiques ont en effet une affinité pour les récepteurs à l'histamine et à la sérotonine (44)(45).

Cependant il existe peu de données sur l'utilisation des antipsychotiques pour traiter l'anxiété en soins palliatifs.

## **D. Les nausées et les vomissements**

Ces symptômes touchent de nombreux patients atteints de cancers avancés ou terminaux (40 à 98%) (41), notamment de cancers digestifs. Ils peuvent aussi survenir dans le cadre de troubles métaboliques ou d'effets indésirables liés aux traitements.

Afin d'illustrer les intérêts pharmacologiques des neuroleptiques dans le traitement de ces symptômes, nous proposons de détailler brièvement les mécanismes physiopathologiques des nausées et vomissements.

### **1. Mécanismes physiopathologiques**

Le centre du vomissement est situé dans le bulbe. Les vomissements sont déclenchés par stimulation vagale. Ce centre du vomissement reçoit des afférences de 4 origines (41) (cf figure n°6) :

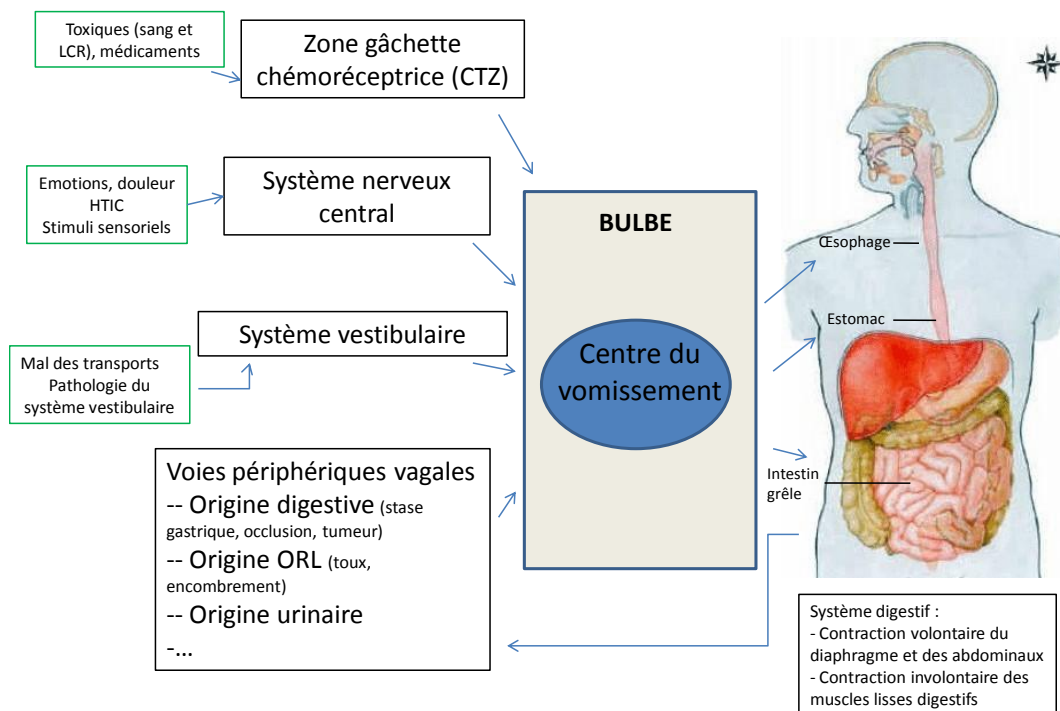
- Le système nerveux central : les stimuli peuvent être la douleur, les émotions, mais également l'hypertension intracrânienne par exemple. Plusieurs neurotransmetteurs sont mis en jeu. Le traitement des vomissements dans ce cas passe par la correction de la douleur et un environnement agréable. L'hypertension intracrânienne peut être traitée par les corticoïdes.

- La zone gâchette chémoréceptrice : elle est stimulée par les éléments contenus dans le sang et/ou le liquide céphalorachidien, comme les médicaments, les toxiques, les troubles métaboliques et hydroélectrolytiques. Les

neurotransmetteurs mis en jeu sont la dopamine (récepteurs D2) et la sérotonine (récepteurs 5HT3). Hormis le traitement étiologique lorsqu'il est possible, les antipsychotiques présentent ici un intérêt dans le traitement des vomissements. La zone gâchette chémoréceptrice est située en dehors de la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique qu'elle soit accessible aux antagonistes de la dopamine à action périphérique (dompéridone, métoclopramide).

- Le système vestibulaire : il est stimulé par les mouvements, le mal des transports, les maladies du système vestibulaire. Les afférences mettent en jeu l'histamine et l'acétylcholine. Les antihistaminiques (diménhydrinate, diphenhydramine, ...) peuvent avoir une efficacité dans ce cadre.

- Les afférences périphériques : elles proviennent notamment du système digestif. Elles sont stimulées par les tumeurs, la radiothérapie abdominale, la distension gastrique et intestinale, l'occlusion... Les neurotransmetteurs mis en jeu sont la sérotonine et la dopamine. En l'absence de traitement étiologique, la prise en charge symptomatique du syndrome occlusif repose sur les anti-sécrétoires anticholinergiques (octréotide, butylbromure de scopolamine), les antihistaminiques et les corticoïdes (44). Les antipsychotiques et les neuroleptiques antiémétiques ont ici aussi un intérêt.



**Figure n°6 : Mécanismes physiopathologiques des vomissements**

## 2. Implications pharmacologiques

Le traitement de première intention dépend de la cause mais est souvent représenté par les neuroleptiques antiémétiques tels que le métoclopramide et l'alizapride, dont l'intérêt réside principalement dans leur action périphérique. Cependant ils ne peuvent pas être utilisés en cas d'occlusion intestinale car ils entraînent des contractions péristaltiques qui peuvent être douloureuses (44)(46).

Les sétrons (antagonistes des récepteurs 5HT3) agissent sur la zone gâchette chémoréceptrice et sur les récepteurs périphériques au niveau du tube digestif. Ils sont pourtant peu utilisés chez les patients relevant de soins palliatifs (4).

En seconde intention, les antipsychotiques sont utilisés avec en première ligne l'halopéridol grâce à sa forte affinité pour les récepteurs D2 de la dopamine (31). Ce traitement est reconnu comme efficace. Cependant, il existe peu d'études de haut niveau de preuve permettant de recommander l'halopéridol pour traiter les nausées et les vomissements en soins palliatifs (47).

La chlorpromazine peut également être utilisée mais au risque d'effets secondaires qui peuvent être délétères : hypotension et sédation (4).

L'efficacité de l'olanzapine est démontrée pour le traitement des vomissements liés à la chimiothérapie (48). Quelques études de cohorte suggèrent que cette molécule pourrait également être efficace dans le cadre des vomissements chez des patients atteints de cancer avancé (46)(49).

Le dropéridol, de la même famille que l'halopéridol, est indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires. Il existe trop peu de données concernant son utilisation en soins palliatifs (50).

La lévomépromazine et la rispéridone ont également été étudiées mais les travaux sont de petite ampleur et ne permettent pas de recommander ces molécules (46).

En cas d'occlusion intestinale chronique sur carcinose péritonéale, c'est l'halopéridol qui est recommandé en première intention, en association avec les antisécrétoires (51). En seconde intention, c'est la chlorpromazine qui est privilégiée malgré ses effets sédatifs, voire le dropéridol. Le métoclopramide peut être utilisé en cas de syndrome sub-occlusif mais il est contre-indiqué en cas d'occlusion complète car il provoque des spasmes douloureux par son effet prokinétique (51).

## E. Le hoquet persistant

Il s'agit d'un symptôme peu fréquent (1 à 9% des patients atteints de cancer (52)), cependant les antipsychotiques font partie de l'arsenal thérapeutique de ce symptôme, rencontré surtout chez les patients atteints de cancer ORL ou œsophagien. On parle de hoquet persistant quand il dure plus de 48 heures. Dans ce cas il peut avoir des conséquences graves, telles que la déshydratation, la dénutrition, une asthénie liée à des troubles du sommeil, et doit être traité.

Il peut être simplement lié à un reflux gastro-œsophagien ou à une gastrite, dans ce cas le traitement comprendra les antisécrétoires, les antiacides, les prokinétiques et/ou les alginate (53). Le baclofène est aussi indiqué, ainsi que la gabapentine (52). Lorsque ces traitements sont inefficaces, les antipsychotiques peuvent être utilisés (41) : la chlorpromazine à la posologie de 25 à 50mg x 3/jour ou l'halopéridol à la posologie de 5mg/j (31). Cependant les données de la littérature datent de 2002, et il n'existe pas d'étude de grande ampleur à ce sujet.

Le tableau 2 résume les données de la littérature concernant l'utilisation des antipsychotiques et neuroleptiques « cachés » en soins palliatifs (d'après Franck et al. (7), Reich et al. (30), Wang et al.(34) , Mazzocato et al. (41), Beausoleil et al. (44)).

**Tableau n° 2 : Utilisation des neuroleptiques en soins palliatifs (cp : comprimé ; PO : per os ; SC : sous-cutané ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse ; Cmax : concentration plasmatique maximale ; T1/2 : demi-vie d'élimination)**

Génération	Molécule	Nom commercial	Voie d'administration	Posologie	Cmax	T1/2	Indication en soins palliatifs	Effets secondaires principaux
Antipsychotiques de première génération	Haloperidol	Haldol®	PO (cp, solution buvable), SC, IM, IV	0,5 à 10mg/j	60 min (PO), 30 min (SC ou IM), 15 min (IV)	21 h	Confusion, hallucinations, nausées, vomissements, anxiété, hoquet	Effets extra-pyramidaux, allongement QT (en administration IV)
	Droperidol	Droleptan®	IM, IV		2 à 3 min (IV)	2h	Confusion avec agitation, nausées et vomissements en cas d'occlusion	Sédation, allongement QT, effets extra-pyramidaux
	Chlorpromazine	Largactil®	PO (cp, solution buvable), SC (mais douloureuse), IM, IV	6,25 à 50mg/j	60 min (PO), 30 min (SC ou IM), 15 min (IV)	24 h	Confusion avec agitation importante, hoquet, vomissements	Sédatif, effets anticholinergiques, allongement QT
	Cyamemazine	Tercian®	PO (cp, solution buvable), IM	10 à 100mg/j		10 h	Anxiété	Hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, sédation
	Lévomépromazine	Nozinan®	PO, IM, SC	2,5 à 100mg/j	1 à 3h (PO), 30 à 90 min (IM)	15 à 80 h	Nausées, vomissements	Sédation, hypotension orthostatique
	Zuclopenthixol	Clopixol®	PO, IM (action semi-prolongée)	5 à 25mg/j (PO), 50 à 100mg/3j (IM)	4h (PO)	20h	Confusion avec agitation et délire	Effets extrapyramidaux
Antipsychotiques de seconde génération (atypiques)	Olanzapine	Zyprexa®	PO, (cp, cp orodispersible), IM	2,5 à 10mg/j	5 à 8h (PO)	20 à 70h	Confusion avec agitation, nausées, vomissements, anxiété	Sédatif, effets anticholinergiques, hypotension orthostatique, troubles métaboliques
	Almisulpride	Solian®	PO (cp, solution buvable), IM	100 à 1100mg/j		18h	Confusion?	Hyperprolactinémie, hypotension orthostatique
	Risperidone	Risperdal®	PO (cp, cp orodispersible), IM (action prolongée)	0,5 à 4mg/j	1h (PO)	4h (24h pour les métabolites actifs)	Agitation délirante	Effets extrapyramidaux, hypotension orthostatique, constipation, hyperprolactinémie
	Aripiprazole	Abilify®	PO (cp, cp orodispersible), IM (action prolongée)	5 à 30mg/j	3h (PO)	75h	Confusion délirante	Akathisie
	Quétiapine	Xéroquel®	PO	25 à 100mg/j	1 à 2h	7h	Confusion, anxiété	Sédation, hypotension orthostatique
Neuroleptiques anti-émétiques	Metoclopramide	Primperan®	PO(cp ou solution buvable), IM, IV, IR	10 à 30mg/j		5 à 6h	Nausées, vomissements, sauf en cas d'occlusion intestinale	Effets extra-pyramidaux, sédation, hypotension
	Alizapride	Plitican®	PO, IM, IV	100 à 200mg/j		3h	Nausées, vomissements, sauf en cas d'occlusion intestinale	Effets extra-pyramidaux, sédation, hypotension orthostatique
	Domperidone	Motilium®	PO (cp, solution buvable)	10 à 80mg/j	30 à 60 min	7 à 9h	Nausées, vomissements	Pas d'effet central chez l'adulte sain
	Metopimazine	Vogalène®	PO (cp, solution buvable), IR, IV, IM	15 à 30mg/j	30 min	4h30	Nausées, vomissements	Sédation, sécheresse de la bouche, glaucome, rétention aiguë d'urines

## MATERIELS ET METHODES

Nous avons souhaité connaître les indications et les modalités d'utilisation des antipsychotiques et des neuroleptiques antiémétiques en pratique clinique dans la prise en charge de patients relevant de soins palliatifs. Nous avons donc réalisé une évaluation des pratiques professionnelles au sein de l'unité de soins palliatifs du Centre Oscar Lambret de Lille.

Il s'agissait d'une étude descriptive, rétrospective et monocentrique.

### I. Population de l'étude

A partir des données informatisées des dossiers patients, le service de pharmacologie du Centre Oscar Lambret a pu isoler l'ensemble des séjours, entre le 01/01/2013 et le 31/12/2014, pendant lesquels avait été prescrite au moins une molécule de la famille des neuroleptiques (antipsychotiques ou antiémétiques) à l'aide de la classification ATC des médicaments (Anatomique, Thérapeutique et Chimique).

Chaque séjour étant relié à un numéro d'identification patient, toutes les prescriptions de neuroleptiques ont pu être analysées à partir des dossiers patients informatisés.

Les prescriptions de neuroleptiques pour une pathologie psychiatrique indépendante de la maladie cancéreuse comme la psychose ont été exclues.

Dans ce centre de lutte contre le cancer, tous les patients admis dans l'USP sont atteints de maladie cancéreuse en situation palliative. Aucun des patients admis dans l'unité ne reçoit de traitement curatif pour la pathologie cancéreuse.

### II. Recueil des données

Le recueil de données a été réalisé à partir de la lecture des dossiers patients informatisés.

Les éléments ont été recueillis à partir des données tracées dans le dossier patient par les équipes médicales et paramédicales.

Pour chaque séjour, les données démographiques des patients ont été recueillies : date de naissance, sexe, dates de début et de fin de séjour, score OMS à l'entrée, pathologie cancéreuse principale, et devenir du patient à l'issue du séjour.

Concernant les molécules prescrites, pour chaque séjour, le nom et les modalités de prescriptions ont été recueillis : voie d'administration, posologie minimale et maximale pendant le séjour, indication. Nous avons également recueilli les éléments suivants :

- Initiation du traitement dans l'unité,
- Recueil de l'avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie,
- Réalisation d'un bilan pré-thérapeutique (cf partie Contexte),
- Présence d'associations médicamenteuses contre-indiquées et les molécules éventuellement impliquées selon le thesaurus des interactions médicamenteuses (54),
- Interruption du traitement pendant le séjour et le motif de cette interruption.

L'efficacité a également été renseignée ainsi que le délai entre l'introduction du traitement et l'évaluation de l'efficacité. Nous avons aussi recherché l'apparition d'effets secondaires éventuels et leur nature.

Comme nous l'avons évoqué dans la partie contexte, il existe une recommandation d'experts concernant l'utilisation de l'halopéridol pour traiter les nausées et les vomissements en cas d'occlusion intestinale sur carcinose péritonéale. Nous avons donc recherché les cas d'occlusion intestinale lorsque les patients étaient traités par un neuroleptique pour l'indication « nausées et vomissements ».

Après analyse des premiers résultats, nous avons constaté que l'indication « nausées et vomissements » était celle pour laquelle nous avons le plus grand nombre de prescriptions de neuroleptiques. Nous avons donc souhaité réaliser une étude plus approfondie pour ce symptôme. Ainsi nous avons recherché les autres prescriptions pouvant avoir une efficacité sur les nausées et les vomissements, en plus des molécules étudiées. Il s'agissait principalement des corticoïdes, des anti-sécrétoires et des antiémétiques qui ne sont pas des neuroleptiques (sétrons par exemple).



Nous avons considéré qu'un bilan pré-thérapeutique était réalisé lorsqu'il comportait un ECG et un bilan sanguin avec kaliémie et calcémie.

### **III. Ethique et confidentialité**

Les données ont été anonymisées lors du recueil. Le nom du patient était remplacé par son numéro d'identification.

Une déclaration à la CNIL a été faite concernant la collecte et la conservation de données personnelles informatisées.

### **IV. Analyse des données**

L'analyse des données a été réalisée par l'unité de biostatistiques du Centre Oscar Lambret. Les caractéristiques étaient décrites avec les méthodes classiques de statistique descriptive. Les variables quantitatives étaient décrites sous forme de moyenne, écart-type, médiane et extrêmes. Les variables qualitatives étaient présentées sous forme de tables de contingence avec la fréquence et le pourcentage par modalité.

## RESULTATS

La recherche à partir des dossiers informatisés a permis de retrouver des prescriptions concernant les molécules suivantes : l'alizapride, l'amisulpride, la chlorpromazine, la cyamémazine, la dompéridone, le dropéridol, l'halopéridol, le métoclopramide, la rispéridone, et le zuclophenthixol.

Pendant la période de l'étude, 286 prescriptions d'antipsychotiques ou neuroleptiques antiémétiques ont été retrouvées.

Une seule molécule était prescrite de longue date à un patient atteint de psychose, cette prescription a été exclue de l'étude. Nous avons donc un échantillon de 285 prescriptions.

Parfois, au cours d'un même séjour, plusieurs molécules ont été prescrites. Nous avons retrouvé 224 séjours au cours desquels une ou plusieurs des molécules recherchées ont été prescrites, ce qui correspond à 48% des séjours. En effet, entre le 01/01/2013 et le 31/12/2014, 462 séjours ont été recensés dans l'USP (215 en 2013 et 247 en 2014).

Certains patients ont été admis plusieurs fois dans l'unité pendant la période étudiée. Le nombre total de patients concernés par ces prescriptions était de 188.

Nous décrirons dans un premier temps les caractéristiques de l'échantillon et les indications pour lesquelles des neuroleptiques ont été prescrits. Puis nous décrirons les résultats généraux, suivis des caractéristiques de prescription pour chaque indication, et des caractéristiques de prescription de chaque molécule.

### I. Caractéristiques de l'échantillon étudié

Les caractéristiques de la population par patient et par séjour sont résumées respectivement dans les tableaux n°3 et n°4.

**Tableau n° 3 : Description de la population par patient**

Sexe		
Femmes	109	58%
Hommes	79	42%
Age		
≤60 ans	79	42%
>60 ans	109	58%
Age		
Médiane - (Extrêmes)	62.5	(33-91)
Moyenne - Ecart-type	62.5	12
Pathologie principale		
Digestif	41	22%
Pulmonaire	36	19%
Sein	34	18%
ORL	21	11%
Sarcome	19	10%
Gynécologique	18	10%
Urologique	15	8%
Autre	4	2%
Nombre de séjours par patient		
1	160	85%
2	24	13%
3	2	1%
4	1	1%
6	1	1%

**Tableau n°4 : Description de la population par séjour (USP : Unité de soins palliatifs)**

Durée séjour en USP (j)		
Médiane (extrêmes)	12.5	(1-108)
Moyenne - Ecart-type	16.5	14.1
Score OMS		
1	11	5%
2	29	13%
3	145	65%
4	39	17%
Devenir		
Décès	120	54%
Sortie	85	38%
Transfert	19	8%
Nombre de neuroleptiques prescrits		
1	169	75%
2	49	22%
3	6	3%

Les femmes représentaient 58% (n = 109) de la population et l'âge médian était de 62,5 ans (extrêmes : 33-91).

Les principales pathologies étaient : des néoplasies digestives (22% ; n = 41), pulmonaires (19% ; n = 36), et des cancers du sein (18% ; n = 34). Les autres pathologies étaient des cancers ORL (11% ; n = 21), des sarcomes (10% ; n = 19), des cancers gynécologiques autres que mammaires (10% ; n = 18), des cancers de l'appareil urinaire (8% ; n = 15), d'autres pathologies cancéreuses (2% ; n = 4).

La majorité des patients a effectué un seul séjour dans l'USP pendant la période étudiée (85% ; n = 160). Certains patients ont effectué 2 séjours (13% ; n = 24) et 4 patients (3% ; n = 4) ont effectué plus de 2 séjours.

Dans la plupart des séjours étudiés, une seule des molécules recherchées a été prescrite (75% ; n = 169). Cependant, on retrouvait une prescription de 2

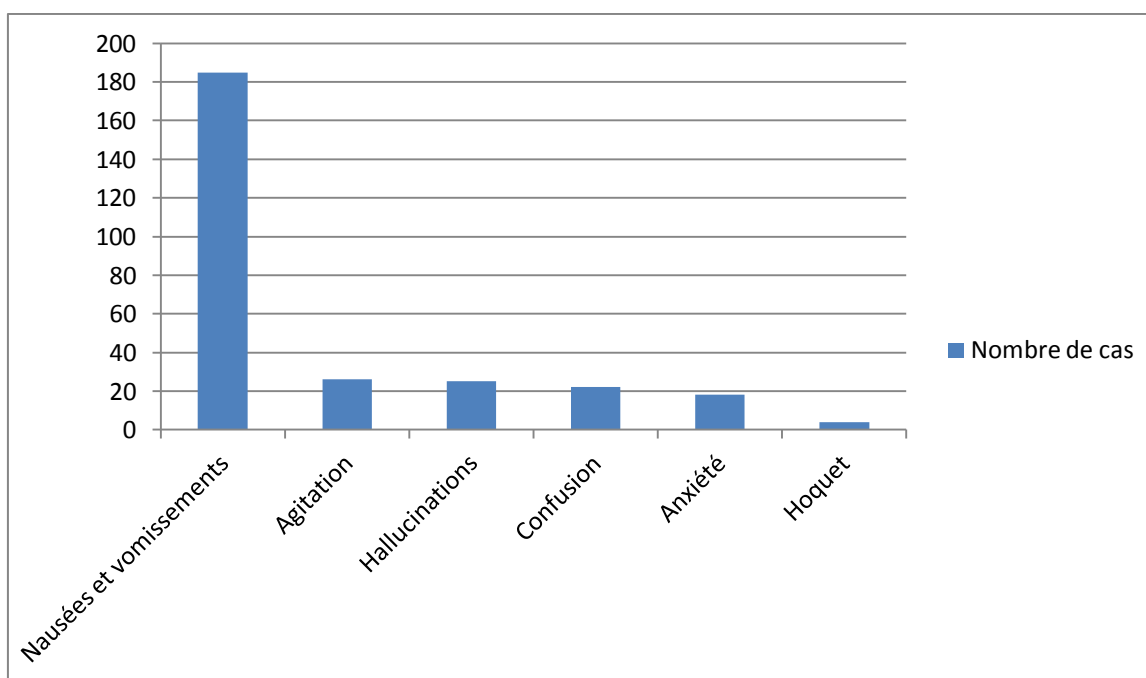
molécules pour 22% des séjours (n = 49), et de 3 molécules pour 3% des séjours (n = 6).

Pour la majorité des séjours (82% ; n = 184), les patients avaient un score OMS supérieur ou égal à 3 à leur admission dans l'USP. La majorité des séjours se clôturaient par un décès (120 ; 54%), 85 (38%) séjours aboutissaient à une sortie et 19 (8%) à un transfert dans un autre établissement.

La durée moyenne de séjour était de 16.5 jours. Elle était, pour la totalité des patients hospitalisés en USP en 2013 et 2014, respectivement de 13,4 jours et 12,6 jours.

## II. Indications des traitements

L'indication principale de prescription des neuroleptiques était les nausées et vomissements (dans 185 cas ; 65%). Les autres indications étaient l'agitation (26 cas ; 9%), les hallucinations (25 cas ; 9%), la confusion (22 cas ; 8%), l'anxiété (18 cas ; 6%) et le hoquet (4 cas ; 1%). L'indication était inconnue dans 5 cas.



**Figure n°7 : Indications des traitements neuroleptiques**

Les molécules prescrites étaient : l'alizapride, l'amisulpride, la chlorpromazine, la cyamémazine, la dompéridone, le dropéridol, l'halopéridol, le métoclopramide, la rispéridone, et le zuclopenthixol.

### **III. Résultats généraux**

#### **A. Bilan pré-thérapeutique**

De façon globale, et quelle que soit la molécule utilisée, aucun bilan pré-thérapeutique complet n'a été retrouvé dans les dossiers.

#### **B. Délai d'évaluation de l'efficacité**

Le délai entre l'introduction du traitement et l'évaluation de son efficacité était en moyenne de 2 jours (0 à 10 jours).

#### **C. Initiation dans l'unité de soins palliatifs**

Dans 71% des cas, la prescription du neuroleptique était initiée dans l'unité de soins palliatifs.

#### **D. Associations médicamenteuses contre-indiquées**

Sur 285 prescriptions de neuroleptiques, 29 cas d'associations médicamenteuses contre-indiquées ont été retrouvés, ce qui représente 10 % des prescriptions. Les associations à risque de torsade de pointe retrouvées dans l'étude sont résumées dans le tableau n°5.

**Tableau n°5 : Associations médicamenteuses contre-indiquées prescrites**

Neuroleptique prescrit	Associations contre-indiquées prescrites
Haloperidol	Citalopram, Escitalopram, Domperidone, Hydroxyzine
Cyamemazine	Citalopram, Escitalopram, Hydroxyzine
Domperidone	Escitalopram, Haloperidol

## E. Tolérance des traitements

Six cas d'effets indésirables ont été retrouvés, soit 2 % des prescriptions. Les effets indésirables en fonction de chaque molécule sont résumés dans le tableau n°6 et seront détaillés plus loin.

**Tableau n°6 : Effets indésirables des neuroleptiques prescrits (PO : per os ; IV : intraveineuse)**

Molécule	Effet indésirable	Indication du traitement	Interruption du traitement	Posologie (en mg/j)	Voie d'administration
Haloperidol	Confusion	Nausées vomissements	Oui	0,3 à 1,5	PO
	Syndrome extrapyramidal	Confusion	Non	0,5 à 2	PO
		Agitation	Oui	0,8 à 1,1	PO
		Hallucinations	Oui	1 à 4	PO + IV
Amisulpride	Agitation	Hallucinations	Oui	200	PO
Cyamémazine	Somnolence	Hallucinations	Non	10 à 25	PO

## F. Voie d'administration

La voie d'administration la plus utilisée toutes molécules confondues était la voie orale seule (41% ; n = 117). Puis venaient la voie intraveineuse (38% ; n = 108) et la combinaison de ces deux voies (PO + IV) (14% ; n = 41). Les autres voies d'administration étaient minoritaires : intramusculaire seule (3% ; n = 8), sous-cutanée seule (2% ; n = 5), orale et sous-cutanée (1% ; n = 4) et orale et

intramusculaire (1% ; n = 2). Par conséquent, la voie orale, seule ou associée à une voie parentérale, était largement majoritaire puisqu'elle concernait 57% des prescriptions.

### **G. Avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie**

Pour l'analyse de cet item nous avons exclu les prescriptions de traitement antipsychotique ou neuroleptique caché pour les indications nausées et vomissements et hoquet. En prenant en compte toutes les autres indications, l'avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie a été recueilli dans 28% des cas. Cependant, après exclusion des prescriptions d'halopéridol, l'avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie est mentionné pour 74% des prescriptions.

## **IV. Analyse des résultats par indication**

### **A. Les nausées et vomissements**

Il s'agissait du symptôme le plus fréquent pour lequel une prescription de neuroleptiques a été réalisée (185 cas ; 65%).

Les traitements utilisés étaient : le métoclopramide (81% ; n = 150), l'halopéridol (15% ; n = 27), la dompéridone (4% ; n = 7) et l'alizapride (1% ; n = 1) (cf tableau n°7).

**Tableau n°7 : Prescriptions de neuroleptiques pour nausées et vomissements (NC : non connu ; NA : non applicable ; IM : intramusculaire ; SC : sous-cutané ; IV : intraveineuse ; PO : per os)**

	Métoclopramide N=150		Halopéridol N=27		Dompéridone N=7		Alizapride N=1	
<b>Initiation en USP</b>	95/149	64%	22/27	81%	3/7	43%	0/1	0%
NC	1		-		-		-	
<b>Voie d'administration</b>								
IM	0	0%	6	22%	0	0%	0	0%
IV	87	58%	9	33%	0	0%	1	100%
PO	34	23%	4	15%	7	100%	0	0%
PO+IV	29	19%	3	11%	0	0%	0	0%
PO+SC	0	0%	1	4%	0	0%	0	0%
SC	0	0%	4	15%	0	0%	0	0%
<b>Posologie min</b>	N=150		N=27		N=7		N=1	
Médiane - (Extrêmes)	10	(10-60)	2.5	(0.3-5)	20	(10-30)	150	(150-150)
Moyenne - Ecart-type	19.2	10.2	3	1.6	21.4	6.9	150	
<b>Posologie max</b>	N=150		N=27		N=7		N=1	
Médiane - (Extrêmes)	30	(10-60)	5	(1-15)	30	(10-30)	200	(200-200)
Moyenne - Ecart-type	24	9.5	5.4	3.6	24.3	7.9	200	
<b>Avis psy</b>								
NA	150		27		7		1	
<b>Bilan pré-thérapeutique</b>								
NA	150		-		7		1	
<b>Efficacité</b>	135/150	90%	24/27	89%	7/7	100%	1/1	100%
<b>Occlusion ou sub-occlusion</b>	11/150	7%	19/27	70%	0/0	0%	0/0	0%
<b>Co-prescriptions :</b>								
Au moins une fois corticoïdes	75/150	50%	16/27	59%	4/7	57%	1/1	100%
Au moins une fois antiémétique	27/150	18%	12/18	44%	3/7	43%	0/1	0%
Au moins une fois anti-sécrétoire	12/150	8%	17/27	63%	0/7	0%	0/1	0%
<b>Arrêt du traitement</b>	74/150	49%	11/27	41%	2/7	29%	0/1	0%
<b>Effets indésirables</b>								
Inconnu	1		0		0		-	
Inefficacité	11		1		0		-	
Plus nécessaire	62		9		2		-	

### 1. Métoclopramide (N = 150/185)

Le métoclopramide était utilisé à la posologie de 10 à 60mg/jour. La voie d'administration était intraveineuse dans 58% des cas, orale dans 23% des cas et intraveineuse et orale dans 19% des cas. Cette molécule était efficace dans 90% des cas pour le traitement des nausées et des vomissements. Cependant, dans 60% des cas, ce traitement était associé à une ou plusieurs autres molécules pouvant avoir une efficacité sur les nausées et les vomissements : les corticoïdes (50% des cas), un autre antiémétique (18% des cas) et/ou un anti-sécrétoire (8% des cas). Les



antiémétiques associés au métoclopramide étaient l'halopéridol, la dompéridone et les sétrons. Les anti-sécrétoires étaient l'octréotide et la scopolamine ou ses dérivés.

Pour 7% des prescriptions du métoclopramide pour nausées et vomissements, le patient présentait une occlusion ou une sub-occlusion.

Le traitement a été arrêté durant le séjour dans 74 cas : parce qu'il n'était plus nécessaire dans 62 cas, parce qu'il était inefficace dans 11 cas et la raison était inconnue dans 1 cas.

## **2. Halopéridol (N = 27/185)**

L'halopéridol était utilisé à la posologie de 0.3 à 15mg/j et dans 81% des cas, ce traitement était initié dans l'unité de soins palliatifs. La voie d'administration était intraveineuse dans 33% des cas, intramusculaire dans 22% des cas, sous cutanée dans 15% des cas, orale dans 15% des cas, orale et parentérale dans 15% des cas. Cette molécule était efficace dans 89% des cas. Cependant, dans 85% des cas, elle a été associée à une ou plusieurs autres molécules pouvant avoir une efficacité sur le traitement des nausées et des vomissements : les corticoïdes (59% des cas), un autre antiémétique (44% des cas), un anti-sécrétoire (63% des cas). Les antiémétiques associés à l'halopéridol étaient les sétrons et le métoclopramide. Les anti-sécrétoires associés à l'halopéridol étaient l'octréotide et la scopolamine et ses dérivés.

Dans 70% des cas de prescription d'halopéridol pour des nausées et des vomissements, les patients présentaient une occlusion ou une sub-occlusion.

Le traitement a été interrompu durant le séjour dans 11 cas : parce qu'il n'était plus nécessaire dans 9 cas, parce qu'il était inefficace dans 1 cas et à cause d'effets indésirables dans 1 cas. Il s'agissait de l'apparition d'une confusion.

## **3. Dompéridone (N = 7/185)**

La dompéridone était utilisée à la posologie de 10 à 30mg/jour. Cette molécule était initiée dans l'USP dans 43% des cas. La voie d'administration était toujours orale. Elle était efficace dans tous les cas. Dans 3 cas (43%), ce traitement était associé à un autre antiémétique (halopéridol ou métoclopramide) et dans 4 cas (57%), il était associé aux corticoïdes. Aucun patient traité par dompéridone pour des nausées ou des vomissements n'était en occlusion ou en sub-occlusion. Le

traitement a été interrompu dans 2 cas au cours du séjour car il n'était plus nécessaire.

#### **4. Alizapride (N = 1/185)**

Ce traitement n'a été utilisé qu'une seule fois pendant la période étudiée, et il a été initié avant l'arrivée du patient en USP. Le traitement a été efficace. Il était associé à une corticothérapie. Il était administré par voie intraveineuse à la posologie de 150 à 200mg par jour et le traitement a été poursuivi pendant toute la durée du séjour. Le patient ne présentait pas d'occlusion ou de sub-occlusion intestinale.

### **B. L'agitation**

Vingt-six (9%) des prescriptions d'antipsychotiques et neuroleptiques cachés réalisées avaient pour indication l'agitation.

Les molécules utilisées étaient : l'halopéridol (73% ; n = 19), la cyamémazine (12% ; n = 3), le zuclopenthixol (8% ; n = 2), la rispéridone (4% ; n = 1) et la chlorpromazine (4% ; n = 1).

L'avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie a été demandé dans 23% des cas avant la prescription de neuroleptique pour l'agitation.

**Tableau n°8 : Prescriptions de neuroleptiques pour agitation (NC : non connu ; NA : non applicable ; SC : sous-cutané ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse ; PO : per os)**

	Halopéridol N=19		Cyamémazine N=3		Zuclopenthixol N=2		Chlorpromazine N=1		Risperidone N=1	
Initiation en USP NC	16/19	84%	2/3	67%	2/2	100%	1/1	100%	1/1	100%
<b>Voie d'administration</b>										
IM	0	0%	1	33%	0	0%	1	100%	0	0%
IV	2	11%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
PO	15	79%	2	67%	1	50%	0	0%	1	100%
PO+IM	0	0%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%
PO+IV	2	11%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>Posologie min</b>	N=19		N=3		N=2		N=1		N=1	
Médiane - (Extrêmes)	1	(0.3-3)	10	(10-50)	9	(3-15)	25	(25-25)	1	(1-1)
Moyenne - Ecart-type	1.1	0.8	23.3	23.1	9	8.5	25		1	
<b>Posologie max</b>	N=19		N=3		N=2		N=1		N=1	
Médiane - (Extrêmes)	1.1	(0.3-7.5)	25	(15-50)	82.5	(65-100)	37.5	(37.5-37.5)	2.5	(2.5-2.5)
Moyenne - Ecart-type	1.9	2	30	18	82.5	24.7	37.5		2.5	
<b>Avis psy</b>	2/19	11%	1/3	33%	2/2	100%	0/1	0%	1/1	100%
<b>Bilan pré- thérapeutique</b>	0/19	0%	0/3	0%	0/2	0%	0/1	0%	0/1	0%
<b>Efficacité NC</b>	14/18	78%	1/3	33%	2/2	100%	1/1	100%	1/1	100%
	1		0		0		0		0	
<b>Arrêt du traitement</b>	12/19	63%	2/3	67%	1/2	50%	0/1	0%	0/1	0%
Effets indésirables	1		0		0		-		-	
Inefficacité	3		1		0		-		-	
Interactions déconseillées	0		1		0		-		-	
Plus nécessaire	8		0		1		-		-	

## 1. Halopéridol (N = 19/26)

Cette molécule a été administrée à la posologie de 0.3 à 7.5mg/jour. Ce traitement a été initié dans l'unité de soins palliatifs dans 84% des cas. La voie d'administration était orale dans 79% des cas, intraveineuse dans 11% des cas et orale et intraveineuse dans 11% des cas. Ce traitement a été efficace dans 78% des cas, et a été interrompu dans 12 cas : parce qu'il n'était plus nécessaire dans 8 cas, parce qu'il était inefficace dans 3 cas et dans un cas à cause d'effets indésirables (syndrome extrapyramidal).

## 2. Cyamémazine (N = 3/26)

La cyamémazine a été utilisée à la posologie de 10 à 50mg/jour, par voie orale dans 2/3 des cas et par voie intramusculaire dans 1/3 des cas. Le traitement n'a été efficace que dans 1 cas sur 3 et il a été interrompu dans 2 cas : pour inefficacité dans

1 cas et pour interaction déconseillée pour l'autre. Dans ce cas d'interaction déconseillée, le patient était déjà sous zuclophenthixol d'action prolongée. Il a été traité une fois par cyamémazine pour une agitation aiguë. Ce traitement n'a pas été reconduit.

### **3. Zuclophenthixol (N = 2/26)**

Ce traitement a été utilisé dans 2 cas, et a été initié dans les deux cas dans l'USP. Un patient a reçu le traitement par voie orale à la posologie de 3 à 60mg/jour et un autre a reçu le traitement par voie orale mais également la forme semi-retard intramusculaire à la dose de 50 à 100mg tous les 3 jours. L'avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie a été recueilli dans les 2 cas. Le traitement a été efficace dans les 2 cas. Il a été interrompu dans 1 cas car il n'était plus nécessaire.

### **4. Chlorpromazine (N = 1/26)**

Ce traitement n'a été utilisé qu'une fois pour traiter l'agitation, par voie intramusculaire et à la posologie de 25 à 37.5 mg/jour. Il a été initié dans l'USP. Ce traitement a été efficace et a été poursuivi pendant tout le séjour.

### **5. Risperidone (N = 1/26)**

Cette molécule n'a été prescrite qu'une seule fois pour agitation. Elle était administrée par voie orale, à la posologie de 1 à 2,5mg/jour, et a été introduite en USP. Ce traitement a été efficace et a été poursuivi durant tout le séjour.

## **C. Les hallucinations**

Vingt-cinq cas (9%) de prescriptions d'antipsychotiques et neuroleptiques cachés avaient pour indication des hallucinations.

Les molécules utilisées étaient : l'halopéridol (72% ; n = 18), l'amisulpride (12% ; n = 3), le zuclophenthixol (8% ; n = 2) et la cyamémazine (8% ; n = 2).

Pour ce symptôme, l'avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie a été demandé dans 36% des cas mais dans 100% des cas avant la prescription d'autres molécules que l'halopéridol.

**Tableau n°9 : Prescriptions de neuroleptiques pour hallucinations (NC : non connu ; NA : non applicable ; SC : sous-cutané ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; PO : per os)**

	Halopéridol N=18		Amisulpride N=3		Zuclopenthixol N=2		Cyamémazine N=2	
<b>Initiation en USP</b>	18/18	100%	3/3	100%	2/2	100%	2/2	100%
<b>Voie d'administration</b>								
IV	3	17%	0	0%	0	0%	0	0%
PO	9	50%	3	100%	1	50%	2	100%
PO+IM	0	0%	0	0%	1	50%	0	0%
PO+IV	3	17%	0	0%	0	0%	0	0%
PO+SC	2	11%	0	0%	0	0%	0	0%
SC	1	6%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>Posologie min</b>	N=18		N=3		N=2		N=2	
Médiane - (Extrêmes)	1.1	(0.3-2)	200	(200-400)	30	(10-50)	7.5	(5-10)
Moyenne - Ecart-type	1	0.5	266.7	115.5	30	28.3	7.5	3.5
<b>Posologie max</b>	N=18		N=3		N=2		N=2	
Médiane - (Extrêmes)	2.3	(0.3-12.5)	400	(200-400)	87.5	(25-150)	17.5	(10-25)
Moyenne - Ecart-type	3	2.9	333.3	115.5	87.5	88.4	17.5	10.6
<b>Avis psy</b>	2/18	11%	3/3	100%	2/2	100%	2/2	100%
<b>Bilan pré-thérapeutique</b>	0/18	0%	0/3	0%	0/2	0%	0/2	0%
<b>Efficacité</b>	12/18	67%	2/3	67%	2/2	100%	2/2	100%
<b>Arrêt du traitement</b>	10/18	56%	1/3	33%	0/2	0%	0/2	0%
Effets indésirables	1		0		-		-	
Inefficacité	3		1		-		-	
Plus nécessaire	5		0		-		-	
Refus du patient	1		0		-		-	

### 1. Halopéridol (N = 18/25)

L'halopéridol a été utilisé à la posologie de 0.3 à 12.5mg/jour. Toutes les prescriptions d'halopéridol pour des hallucinations ont été initiées dans le service de soins palliatifs. La voie d'administration était orale dans 50% des cas, parentérale (IV ou SC) dans 23% des cas et orale et parentérale dans 28% des cas. Ce traitement a été efficace dans 67% des cas. Il a été interrompu dans 10 cas : parce qu'il n'était plus nécessaire dans 5 cas, parce qu'il était inefficace dans 3 cas, à cause d'effets indésirables dans 1 cas et enfin car le patient ne souhaitait pas poursuivre le traitement dans 1 cas.

### 2. Amisulpride (N = 3/25)

L'amisulpride a été utilisé à la posologie de 200 à 400mg/jour, toujours par voie orale. Toutes les prescriptions d'amisulpride pour hallucinations ont été initiées dans

l'USP. Cette molécule a été efficace dans 2 cas sur 3. Le traitement a été interrompu une fois pour inefficacité.

### **3. Zuclopendixol (N = 2/25)**

Ce traitement a été utilisé une fois par voie uniquement orale et une fois sous forme orale et intramusculaire semi-retard successivement chez un même patient. Il a été initié dans l'USP dans les deux cas. Il a été efficace dans les deux cas et a été poursuivi tout au long du séjour.

### **4. Cyamémazine (N = 2/25)**

La cyamémazine a été administrée par voie orale à la posologie de 5 à 25mg/jour. Le traitement a été initié dans l'USP dans les deux cas. Il était efficace dans les deux cas et a été poursuivi pendant tout le séjour.

## **D. La confusion**

Vingt-deux cas (8%) de prescriptions d'antipsychotiques et neuroleptiques cachés avaient pour indication la confusion.

Les molécules utilisées étaient : l'halopéridol (86% ; n = 19) et la rispéridone (14% ; n = 3).

L'avis de l'équipe de psycho-oncologie pour ce symptôme a été demandé dans 27% des cas.

A noter que les patients traités par des neuroleptiques pour confusion étaient majoritairement atteints de cancer pulmonaire (36%), du sein (23%) et ORL (23%). Aucun patient n'était atteint de cancer digestif alors que c'était le cancer le plus fréquemment rencontré dans notre étude.

**Tableau n°10 : Prescriptions de neuroleptiques pour confusion (NC : non connu ; NA : non applicable ; SC : sous-cutané ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse ; PO : per os)**

	Halopéridol N=19		Risperidone N=3	
<b>Initiation en USP</b>	16/19	84%	2/3	67%
<b>Voie d'administration</b>				
IV	1	5%	0	0%
PO	15	79%	3	100%
PO+IV	2	11%	0	0%
PO+SC	1	5%	0	0%
<b>Posologie min</b>	N=19		N=3	
Médiane - (Extrêmes)	1	(0.3-4)	1	(1-3)
Moyenne - Ecart-type	1.2	0.9	1.7	1.2
<b>Posologie max</b>	N=19		N=3	
Médiane - (Extrêmes)	2	(0.5-5.5)	3	(1-3)
Moyenne - Ecart-type	2.4	1.5	2.3	1.2
<b>Avis psy</b>	4/19	21%	2/3	67%
<b>Bilan pré-thérapeutique</b>	0/19	0%	0/3	0%
<b>Efficacité</b>	15/19	79%	3/3	100%
<b>Arrêt du traitement</b>	7/19	37%	0/3	0%
Efficacité partielle	1		-	
Inefficacité	1		-	
Plus nécessaire	5		-	

### 1. Halopéridol (N = 19/22)

L'halopéridol a été prescrit pour confusion à la posologie de 0.3 à 5,5mg/jour. La voie d'administration était orale dans la plupart des cas (79%), mais aussi intraveineuse (5%), et orale et parentérale dans 16% des cas. Ce traitement a été initié dans l'USP dans 84% des cas. Il a été efficace dans 79% des cas, et a été interrompu dans 7 cas : parce qu'il n'était plus nécessaire dans 5 cas et pour inefficacité dans 2 cas.

### 2. Risperidone (N = 3/22)

La risperidone a été utilisée toujours par voie orale à la posologie de 1 à 3mg par jour pour traiter la confusion. Ce traitement a été initié dans l'USP dans 67% des cas. Il a été efficace dans les 3 cas, et poursuivi durant toute la durée du séjour.

## E. L'anxiété

Dix-huit cas (6%) de prescriptions de neuroleptiques avaient pour indication l'anxiété.

Les molécules utilisées étaient principalement la cyamémazine (94% des cas ; n = 17) et également 1 cas de prescription d'halopéridol.

L'avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie a été demandé dans 72% des cas pour cette indication.

A noter que la majorité des patients traités pour anxiété par un neuroleptique étaient atteints d'un cancer pulmonaire (67%).

**Tableau n°11 : Prescriptions de neuroleptiques pour anxiété (NC : non connu ; NA : non applicable ; SC : sous-cutané ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse ; PO : per os)**

	Cyamémazine N=17		Halopéridol N=1	
<b>Initiation en USP</b>	12/17	71%	1/1	100%
<b>Voie d'administration</b>				
IV	0	0%	1	100%
PO	17	100%	0	0%
<b>Posologie min</b>	N=17		N=1	
Médiane - (Extrêmes)	10	(5-40)	1.3	(1.3-1.3)
Moyenne - Ecart-type	12.8	9.2	1.3	
<b>Posologie max</b>	N=17		N=1	
Médiane - (Extrêmes)	10	(5-70)	2.5	(2.5-2.5)
Moyenne - Ecart-type	20.3	17.4	2.5	
<b>Avis psy</b>	13/17	76%	0/1	0%
<b>Bilan pré-thérapeutique</b>	0/15	0%	0/1	0%
NC	2		0	
<b>Efficacité</b>	14/17	82%	1/1	100%
<b>Arrêt du traitement</b>	4/17	24%	0/1	0%
Inefficacité	2		-	
Plus nécessaire	2		-	



### **1. Cyamémazine (N = 17/18)**

La cyamémazine a été prescrite dans presque tous les cas d'anxiété, à la posologie de 5 à 70mg/jour, toujours par voie orale. Le traitement a été initié dans l'USP dans 72% des cas. Le traitement a été efficace dans 82% des cas. Il a été interrompu dans 4 cas : pour inefficacité dans 2 cas et parce qu'il n'était plus nécessaire dans 2 cas.

### **2. Halopéridol (N = 1/18)**

Cette molécule a été utilisée pour traiter l'anxiété une fois, à la posologie de 1,3 à 2,5mg/jour, par voie intraveineuse. Ce traitement a été efficace et poursuivi durant toute la durée du séjour.

## **F. Le hoquet**

Le hoquet a été traité 4 fois (1% des prescriptions) par des neuroleptiques pendant la période étudiée : une fois par chlorpromazine et trois fois par métoclopramide.

### **1. Métoclopramide (N = 3/4)**

Ce traitement a été utilisé deux fois par voie uniquement intraveineuse à la posologie de 30mg/jour et une fois par voie orale et intraveineuse à la posologie de 10 à 30mg/jour. Il a été efficace dans les trois cas et poursuivi durant tout le séjour.

### **2. Chlorpromazine (N = 1/4)**

Cette molécule a été utilisée une fois, à la posologie de 50 à 100 mg/jour, par voie orale et intraveineuse. Ce traitement a été efficace et poursuivi pendant toute la durée du séjour.

## **V. Résultats par molécule**

Les résultats par molécules sont résumés dans le tableau n°12.

**Tableau n°12 : Neuroleptiques prescrits (NC : non connu ; NA : non applicable)**

	Métoclopramide N=153		Halopéridol N=86		Cyamémazine N=24		Dompéridone N=7		Rispéridone N=4		Zuclopthéxol N=4		Amisulpride N=3		Chlorpromazine N=2		Alizapride N=1		Dropéridol N=1	
<b>Indication</b>																				
Agitation	0	0%	19	22%	3	13%	0	0%	1	25%	2	50%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%
Anxiété	0	0%	1	1%	17	71%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Confusion	0	0%	19	22%	0	0%	0	0%	3	75%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Hallucinations	0	0%	18	21%	2	8%	0	0%	0	0%	2	50%	3	100%	0	0%	0	0%	0	0%
Hoquet	3	2%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	50%	0	0%	0	0%
Inconnue	0	0%	2	2%	2	8%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%
Nausée-vomissement	150	98%	27	31%	0	0%	7	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%	0	0%
<b>Bilan pré-</b>	-	-	0/85	0%	0/22	0%	-	-	0/4	0%	0/4	0%	0/3	0%	0/2	0%	-	-	0/1	0%
NC	0		1		2		0		0		0		0		0		0		0	
NA	153		0		0		7		0		0		0		0		1		0	
<b>Association contre-</b>	0/153	0%	23/86	27%	4/24	17%	2/7	29%	0/4	0%	0/4	0%	0/3	0%	0/2	0%	0/1	0%	0/1	0%
Citalopram	-		3		1		0		-		-		-		-		-		-	
Domperidone	-		1		0		0		-		-		-		-		-		-	
Escitalopram	-		9		1		1		-		-		-		-		-		-	
Escitalopram +	-		1		0		0		-		-		-		-		-		-	
Haloperidol	-		0		0		1		-		-		-		-		-		-	
Hydroxyzine	-		9		2		0		-		-		-		-		-		-	
<b>Effets indésirables</b>	0/153	0%	4/86	5%	1/24	4%	0/7	0%	0/4	0%	0/4	0%	1/3	33%	0/2	0%	0/1	0%	0/1	0%
Agitation	-		0		0		-		-		-		1		-		-		-	
Confusion	-		1		0		-		-		-		0		-		-		-	
Sd extra-pyramidal	-		3		0		-		-		-		0		-		-		-	
Somnolence	-		0		1		-		-		-		0		-		-		-	

## A. Métopropramide

La molécule la plus prescrite était le métopropramide (54% ; 153 prescriptions). L'indication était majoritairement les nausées et vomissements (98% des cas ; n = 150), mais dans 3 cas (2%) c'était le hoquet. Il n'y a eu aucun effet indésirable relevé.

## B. Halopéridol

L'halopéridol a été prescrit dans 86 cas (30%). Les indications étaient : les nausées et vomissements dans 27 cas (31%), l'agitation dans 19 cas (22%), la confusion dans 19 cas (22%), les hallucinations dans 18 cas (21%), l'anxiété dans 2 cas (2%), inconnues dans 2 cas (2%). Dans 27% des cas (23 sur 86) on constatait la prescription d'une molécule contre-indiquée en association avec l'halopéridol : hydroxyzine (9 cas), citalopram (3 cas), dompéridone (1 cas), escitalopram (9 cas) et citalopram puis escitalopram (1 cas).

Nous avons relevé 4 cas d'effets indésirables : 3 cas de syndrome extrapyramidal et un cas de confusion (cf tableau n°6).

Dans un cas d'effet indésirable, le traitement n'a pas été interrompu. Il s'agissait d'un patient présentant une confusion difficile à traiter et l'halopéridol a permis une amélioration de l'état du patient. Ce traitement a donc été maintenu malgré l'apparition d'un syndrome extrapyramidal, avec une réduction de la posologie.

Dans les autres cas d'effets indésirables, le traitement a été interrompu.

## C. Cyamémazine

Ce traitement a été prescrit dans 24 cas (8%). L'indication principale de ce traitement était l'anxiété dans 71% des cas (n = 17), mais également l'agitation (13% ; n = 3) et les hallucinations (8% ; n = 2). Dans 8% des cas (n = 2) l'indication n'était pas connue.

Quatre cas d'interactions contre-indiquées ont été relevés : 2 avec l'hydroxyzine, 1 avec le citalopram et 1 avec l'escitalopram.

Il y a eu un cas de somnolence secondaire à la cyamémazine, mais malgré cela, le traitement a été poursuivi. Le patient présentait des hallucinations qui étaient bien soulagées par la cyamémazine. Aucun autre effet secondaire n'a été détecté (cf tableau n°6).

## **D. Dompéridone**

La dompéridone a été prescrite dans 7 cas (3%) et l'indication était toujours les nausées et vomissements.

Deux cas d'interactions contre-indiquées ont été retrouvés : une prescription concomitante d'escitalopram et une prescription concomitante d'halopéridol.

Aucun effet indésirable n'a été constaté.

## **E. Risperidone**

Ce traitement a été prescrit dans 4 cas (1%). L'indication était la confusion dans 3 (75%) cas et l'agitation dans 1 cas.

Aucune interaction contre-indiquée ni aucun effet indésirable n'ont été retrouvés.

## **F. Zuclopenthixol**

Ce traitement a été utilisé dans 4 cas (1%). L'indication était dans 2 cas l'agitation et dans 2 cas les hallucinations.

Aucun cas d'interaction contre-indiquée et aucun cas d'effet indésirable n'a été constaté.

## **G. Amisulpride**

Le traitement par amisulpride a été utilisé dans 3 cas pour des hallucinations (1%).

Un cas d'effet indésirable a été constaté, de type agitation (cf tableau n°6). Il n'y a pas eu d'association médicamenteuse contre-indiquée.

## **H. Chlorpromazine**

Ce traitement a été administré dans 2 cas (1%), pour un cas d'agitation et un cas de hoquet.

Aucun effet indésirable n'a été retrouvé. Aucun cas d'association contre-indiquée n'a été constaté.

## **I. Alizapride**

Ce traitement n'a été utilisé qu'une seule fois pendant la période de l'étude. Il n'y a pas eu d'effet indésirable constaté.

## **J. Dropéridol**

Ce traitement a été utilisé une fois. Il n'a pas été initié dans l'USP mais dans un autre service, dans une indication inconnue. Il n'y a pas eu d'effet indésirable constaté.

## **DISCUSSION**

### **I. Forces de l'étude**

#### **A. Un thème novateur**

L'utilisation des antipsychotiques est bien décrite en psychiatrie mais beaucoup moins chez des patients en situation palliative. Les caractéristiques pharmacologiques des antipsychotiques leur confèrent toutefois des propriétés utiles pour traiter des symptômes responsables d'une altération de la qualité de vie des patients. Cette étude permet de préciser les symptômes pour lesquels un traitement par antipsychotiques peut être entrepris en situation palliative. Elle permet également de préciser l'efficacité des antipsychotiques et leur tolérance chez ces patients fragiles.

#### **B. La recherche en soins palliatifs : une pierre à l'édifice**

La recherche en soins palliatifs se heurte à de nombreuses difficultés, liées essentiellement à la population étudiée et à la durée du suivi. Cette étude permet un état des lieux dans un but d'amélioration des pratiques. Une partie des résultats a d'ailleurs été présentée sous forme de communication orale au Congrès de la Société Française de Psycho-oncologie à Lille en novembre 2015 (55).

- Une population fragile :

La population des patients relevant des soins palliatifs est une population fragile, polypathologique, polymédiquée, avec des spécificités individuelles d'âge, de pathologie, de complications de la pathologie initiale, etc. De plus, ces patients sont souvent dénutris, voire cachectique, et peuvent être atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, ou bien présenter un troisième secteur de distribution (ascite, occlusion

intestinale, œdème), ce qui entraîne des modifications de la pharmacocinétique de certains traitements.

- Une population inhomogène :

Il existe, dans la population relevant des soins palliatifs, une grande diversité dans les pathologies rencontrées avec une évolutivité variable. L'évolution des pathologies est ponctuée de complications somatiques et psychosociales nécessitant des adaptations thérapeutiques permanentes afin de garantir un rapport bénéfice/risque optimal. Par conséquent, les effets, aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance des traitements, sont très variables d'une personne à l'autre.

- Une prise en charge palliative tardive :

Une autre difficulté à laquelle se heurte la recherche en soins palliatifs est la durée de séjour. En effet, elle est très variable d'une personne à l'autre. Dans notre étude, la durée de séjour variait entre 1 et 108 jours.

Dans notre étude, les patients présentaient des pathologies en phase avancée. Leur état général était déjà altéré avec un score OMS supérieur ou égal à 3 dans 82% des cas. La majorité des séjours (54%) se clôturait par un décès. Il s'agissait donc d'une prise en charge palliative tardive.

Les patients bénéficiant d'une prise en charge précoce sont rares. Le recours aux équipes de soins palliatifs n'a lieu trop souvent que dans les derniers jours de la vie. En effet, les médecins peinent à orienter précocement leurs patients vers des équipes de soins palliatifs, qui pourraient participer à une prise en charge globale optimale et à une amélioration de la qualité de vie. Dans la littérature, de nombreuses études montrent que les patients atteints de cancer reçoivent souvent des traitements agressifs tels qu'une chimiothérapie dans le mois précédant leur décès (56)(57)(58)(59)(60). Pourtant, il a été montré dans une étude réalisée chez des patients atteints de néoplasie pulmonaire par Temel et al. qu'une prise en charge palliative précoce améliore la qualité de vie des patients et permet même un allongement de leur espérance de vie (61). Une prise en charge palliative tardive, et par conséquent une durée de suivi courte, est un frein à la recherche clinique.

### **C. Méthode du recueil des données exhaustive**

Le recueil de données informatisé réalisé par le service de pharmacologie à partir de la classification ATC évite les biais de sélection. Toutes les prescriptions de

l'USP étant informatisées, le recueil des données est exhaustif sur la période étudiée.

## **II. Biais et limites**

### **A. Biais de mesure**

Il existe un biais de mesure lié au fait qu'aucune échelle d'évaluation des symptômes n'a été utilisée par l'équipe de l'USP étudiée. Dans la littérature, il existe des échelles de mesure pour la confusion, mais aucune n'est validée spécifiquement en soins palliatifs (62)(63)(64). En ce qui concerne les nausées et les vomissements, il existe des échelles visuelles, mais qui sont peu utilisées en pratique. Il existe des échelles d'évaluation de l'anxiété, comme l'échelle de Hamilton (65). Cependant, aucune de ces échelles n'est validée pour la pratique très spécifique des soins palliatifs. Par conséquent, c'est le confort perçu par le patient qui est pris en compte. Ainsi le traitement était considéré comme efficace sur un symptôme lorsque le patient était soulagé, ce qui correspond aux principes de la prise en charge palliative.

### **B. Biais d'information**

Il existe un biais d'information lié au caractère rétrospectif de l'étude, avec des données manquantes.

### **C. Biais de sélection**

Les données sont monocentriques, ce qui entraîne un problème de représentativité. En effet, le peu de recommandations dans le domaine des soins palliatifs peut entraîner des « habitudes de service » qui se basent à la fois sur des données bibliographiques mais aussi sur l'expérience des équipes. Ainsi les pratiques qui sont ici évaluées ne sont pas forcément représentatives de celles des



USP de France. Cependant, les données, même monocentriques, amènent à une réflexion sur les pratiques et à l'amélioration de la prise en charge palliative globale.

De plus, la population étudiée est uniquement hospitalière et atteinte de cancer et n'est donc pas représentative de la population relevant des soins palliatifs en général. Elle ne concerne pas les patients relevant des soins palliatifs pris en charge à domicile. En effet, selon le comité national de suivi du développement des soins palliatifs et de l'accompagnement, 25% des décès en général ont lieu à domicile en France (66). On sait également que 85% des médecins généralistes ont déjà accompagné au moins deux patients en fin de vie à domicile (67). Les données concernant les patients en prise en charge palliative précoce et qui sont suivis en ambulatoire ne sont pas connus. Cependant, les réseaux de soins et les hospitalisations à domicile se développent en France suite au programme national de développement des soins palliatifs (68), ainsi la prise en charge palliative se tourne de plus en plus vers une prise en charge ambulatoire. La population étudiée n'est donc pas représentative de la population française relevant des soins palliatifs.

Même si les caractéristiques des populations étudiées en soins palliatifs divergent selon les études (69)(70), une étude prospective multicentrique française réalisée en 2000 par Tibi-Levy et al. (71) sur la totalité des patients suivis par des USP et des EMSP (229 patients, 259 séjours) retrouvait les caractéristiques de population suivantes : la majorité des patients pris en charge étaient atteints de cancer (85.8%), les autres pathologies (maladie neurologique, pathologie de l'appareil circulatoire, syndrome d'immunodéficience acquise, traumatisme...), étaient peu représentées. Les patients avaient un indice de Karnofsky moyen proche de 30%, ce qui correspond à un score OMS à 4 (72). Ces caractéristiques sont comparables à celles de notre étude.

Les données de cette étude nous indiquent que le biais de sélection de notre travail est limité.

## **D. Facteurs de confusion**

### **1. Les métastases cérébrales et la méningite carcinomateuse**

Nous n'avons pas pris en compte dans notre étude la présence ou non de métastases cérébrales ni de méningite carcinomateuse chez les patients. Or, ces lésions peuvent être la cause de symptômes pouvant soit mener à la prescription de neuroleptiques, soit être pris à tort comme un effet secondaire de ces derniers. Cependant, la recherche des métastases cérébrales et de méningite carcinomateuse n'est pas systématique chez un patient en fin de vie, car elle implique des investigations parfois lourdes, le plus souvent sans modifier l'attitude thérapeutique, qui reste symptomatique (73). Leur présence n'est donc pas toujours connue. Ce biais n'est donc pas un frein à l'application des résultats à la population globale des soins palliatifs.

### **2. La dyspnée : facteur de confusion pour l'anxiété**

La dyspnée est un symptôme fortement lié à l'anxiété et fréquent en soins palliatifs (entre 30 et 50% des patients (4)), notamment chez les patients atteints de cancer pulmonaire. Dans notre étude, 67% des patients traités par neuroleptiques pour de l'anxiété étaient atteints de cancer pulmonaire. Il existe donc un biais de confusion. Cependant, le traitement de la dyspnée, lorsqu'il ne peut pas être étiologique, repose sur les mêmes principes que le traitement de l'anxiété : l'objectif est de soulager le patient en apportant un certain degré de sédation. Les traitements utilisés en première intention sont les benzodiazépines, qui ont à la fois un effet anxiolytique et un effet sédatif qui soulage la dyspnée. Dans notre étude, c'est la cymémazine qui a été utilisée en priorité (dans 94% des cas). Cette molécule est connue pour son efficacité sur les angoisses de mort et sur les ruminations anxieuses (42)(74). Son mécanisme d'action est la diminution de l'hyperventilation liée à l'anxiété, qui permet de soulager en partie la dyspnée. De plus, les phénothiazines présentent comme avantage non négligeable qu'elles n'ont pas d'effet dépressur respiratoire, contrairement aux benzodiazépines. D'autres phénothiazines sont retrouvées dans quelques études mais leur efficacité pour traiter la dyspnée n'est pas établie (75). Pour des raisons d'effectifs, nous n'avons pas pris

en compte dans notre étude la prescription de benzodiazépines associées aux neuroleptiques pour le traitement de l'anxiété.

## **E. Manque de puissance**

Notre étude portait sur 224 séjours. Cependant, lors de l'analyse des résultats par symptôme et par molécule, les effectifs étaient très réduits dans certains sous-groupes. Nous avons envisagé de réaliser une étude comparative pour évaluer l'efficacité et la tolérance de chaque traitement pour chaque indication mais cela n'a pas été possible en raison de la faiblesse des effectifs et de l'inhomogénéité des populations. En effet, concernant l'indication « nausées et vomissements », pour laquelle l'effectif était le plus grand, nous avons envisagé de comparer l'efficacité et la tolérance du métoclopramide avec celles de l'halopéridol. Cependant, la population traitée par halopéridol présentait dans 70% des cas une occlusion intestinale, ce qui est une contre-indication au traitement par métoclopramide. Les deux populations n'étaient donc pas comparables entre elles.

Pour résoudre le problème des effectifs réduits dans les autres indications (confusion, anxiété, hallucinations, agitation, hoquet), il aurait fallu étendre la période de l'étude. Cependant, les prescriptions ne sont informatisées dans l'USP que depuis 2013, et étendre la période étudiée à une date antérieure à 2013 aurait exposé à un recueil des données non exhaustif. Nous aurions en effet été privés de la recherche informatisée à partir de la classification ATC. Cela aurait entraîné un biais d'information trop important.

Il serait souhaitable de réaliser un recueil prospectif et multicentrique afin de comparer les différents neuroleptiques dans le traitement de l'anxiété, de la confusion, de l'agitation, des hallucinations et du hoquet en soins palliatifs avec un effectif suffisant.

### **III. Discussion des résultats**

#### **A. Les symptômes**

Les symptômes pour lesquels les antipsychotiques et les neuroleptiques cachés ont été prescrits chez les patients relevant des soins palliatifs étaient : les nausées et vomissements, l'agitation, les hallucinations, la confusion, l'anxiété et le hoquet. Il s'agit des symptômes retrouvés dans la littérature (cf Contexte).

Certains patients présentaient une association de plusieurs symptômes étudiés. Pour ne pas multiplier les variables, nous n'avons renseigné pour chaque prescription que l'indication principale, c'est-à-dire le symptôme dominant. Or l'association de symptômes peut orienter le choix du traitement, ce qui est source de biais d'information.

Par exemple, dans le cadre de délire paranoïde avec idées de persécution, la confusion pouvait être associée à une agitation ou à la présence d'hallucinations. Par ailleurs, le métoclopramide était privilégié en présence de nausées et vomissements isolés alors que l'halopéridol lui était préféré si une confusion ou une agitation était associée.

Cependant, il s'agit d'une caractéristique de la population des soins palliatifs que de présenter plusieurs symptômes simultanés. La prise en charge du patient dans son ensemble est un axe essentiel de la prise en charge palliative. Tibi-Levy et al. retrouvaient chez leurs patients en moyenne 13.6 symptômes +/-6.8 (tous symptômes confondus) (71). L'individualisation de chaque symptôme a été réalisée ici pour les besoins de l'étude, même si elle ne correspond pas exactement à la réalité clinique de la population des soins palliatifs.

#### **B. Caractéristiques de l'échantillon**

La population de l'étude était comparable à la population générale de l'Unité de Soins Palliatifs du Centre Oscar Lambret en termes d'âge, de sexe et de pathologie principale. La durée moyenne de séjour dans l'unité était de 13,4 jours en 2014 et de 12,6 jours en 2013. Elle était de 16,5 jours dans la population de l'étude.

Dans la population de l'USP du COL en 2014, recevant ou non des antipsychotiques, 51% des séjours se concluent par un décès, 44% par un retour au domicile et 5% par un transfert. En 2013, 57% des séjours se concluaient par un décès, 36% par un retour à domicile et 7% par un transfert. En ce qui concerne la population de notre étude, 54% des séjours se concluaient par un décès, 38% par un retour au domicile et 8% par un transfert. En termes de devenir, la population de notre étude était donc représentative de la population des soins palliatifs du Centre Oscar Lambret.

### **C. Voie d'administration**

La voie d'administration privilégiée dans notre étude était la voie orale (41% pour la voie orale seule, 57% pour la voie orale en alternance avec une forme parentérale), ce qui correspond aux recommandations de prescription pour la prise en charge palliative (4).

Dans notre étude, certaines molécules ont été utilisées à la fois par voie orale et parentérale (IV, SC ou IM) au cours d'un même séjour. Ce changement de forme peut s'expliquer de plusieurs façons :

- La dégradation de l'état général du patient au cours du séjour, transitoire ou définitive, entraîne une difficulté à l'administration des thérapeutiques par voie orale. Les traitements sont alors administrés par voie parentérale lorsque c'est possible.
- A l'inverse, il existe également des cas d'amélioration de l'état clinique de patients qui peuvent reprendre une certaine autonomie. Dans ces situations, les traitements administrés par voie parentérale sont arrêtés afin de ne pas entraver les mouvements du patient et un maximum de traitements sont administrés par voie orale.

En ce qui concerne la voie sous cutanée, utilisée dans cette étude pour l'halopéridol : il s'agit d'une voie d'administration hors AMM mais largement utilisée par les équipes de soins palliatifs. Cependant, il s'agit d'un grade de recommandation faible (grade C) (76). La forme intraveineuse de l'halopéridol a également été utilisée dans cette étude, également hors AMM, malgré le retrait de cette forme en 2011 à cause des risques cardiovasculaires (14).

Le manque de forme galénique administrable par voie parentérale des neuroleptiques antipsychotiques de seconde génération (à l'exception des formes IM retard) est un frein à leur utilisation en soins palliatifs chez des patients ayant un état général altéré, bien qu'ils soient prometteurs en termes d'efficacité et de tolérance. Cependant, chez des patients dont l'état général est conservé, qui bénéficient d'une prise en charge palliative précoce, la forme galénique orale est utilisable. Ces traitements pourraient améliorer leur de qualité de vie.

## **D. Efficacité des traitements**

### **1. Les nausées et vomissements**

Les deux molécules les plus prescrites étaient le métoclopramide et l'halopéridol. En règle générale, les patients atteints d'une occlusion intestinale étaient plutôt traités par l'halopéridol, ce qui correspond aux recommandations (51).

Cependant, le diagnostic d'occlusion ou de sub-occlusion était basé essentiellement sur des critères cliniques (ballonnement, arrêt de matières et des gaz, nausées et vomissements), et était souvent fluctuant. La frontière entre occlusion et sub-occlusion n'est pas très nette en cas de carcinose péritonéale, c'est pourquoi nous n'avons pas pu différencier ces deux entités cliniques. Cela pose un problème dans notre étude puisque le métoclopramide est contre-indiqué dans le cas de l'occlusion complète mais pas en cas de sub-occlusion.

La majorité des patients traités par halopéridol pour des nausées et des vomissements étaient également traités par des corticoïdes (59%) et/ou des anti-sécrétoires (63%) ce qui correspond aux recommandations du traitement de l'occlusion intestinale sur carcinose (51).

Les patients traités par métoclopramide avaient, quant à eux, peu de co-prescriptions : 50% avaient des corticoïdes, 18% recevaient au moins un autre antiémétique et 8% recevaient des anti-sécrétoires. L'efficacité de 90% de ce traitement pour traiter les nausées et vomissements en soins palliatifs est donc réelle et peu influencée par les autres prescriptions.

En ce qui concerne les corticoïdes : nous n'avons pas précisé l'indication de la prescription des corticoïdes dans notre étude. Dans la littérature, les corticoïdes ont de nombreuses indications dans le domaine des soins palliatifs : ils sont utilisés

comme co-analgésiques surtout dans le cadre des métastases osseuses ou des douleurs neuropathiques, comme anti-inflammatoires dans le cadre de l'occlusion intestinale sur carcinose péritonéale ou non, ou en cas d'hypertension intracrânienne sur métastases cérébrales. Ils sont également utilisés en cas de compression médullaire, mais aussi pour leur effet stimulant et orexigène. Ils sont également utiles en cas de toux irritative, de dyspnée sur compression tumorale des voies aériennes ou lymphangite carcinomateuse. Ils sont utilisés en cas d'œdèmes des membres liés à une compression lymphatique tumorale, et en cas d'hyperthermie d'origine néoplasique après échec ou contre-indication des antipyrétiques habituels (4)(31)(51)(77). Par conséquent, un grand nombre de patients relevant des soins palliatifs sont sous corticoïdes, qu'ils présentent ou non des nausées ou des vomissements. Ce facteur de confusion est donc limité par le fait qu'il est présent à la fois dans la population étudiée et dans la population générale relevant des soins palliatifs.

La métopimazine n'a pas été utilisée dans notre étude, à visée antiémétique, alors qu'elle pénètre moins la barrière hémato-encéphalique que les autres neuroleptiques antiémétiques et a donc potentiellement moins d'effets extrapyramidaux.

Le métoclopramide reste donc la molécule de 1er choix pour traiter les nausées et les vomissements en soins palliatifs, car elle est efficace et bien tolérée, que ce soit par voie orale ou parentérale, même chez des patients dont l'état général est altéré.

Dans cette indication, l'halopéridol est utile en cas d'occlusion intestinale sur carcinose péritonéale. En présence de symptômes neuropsychologiques ajoutés aux nausées et aux vomissements (confusion, agitation, hallucinations, anxiété), la prescription d'un neuroleptique pour soulager plusieurs symptômes peut limiter la iatrogénie liée à la multiplicité des traitements. Comme nous l'avons vu dans la partie contexte, certains antipsychotiques de seconde génération sont prometteurs pour le traitement des nausées et des vomissements, mais aussi pour le traitement des symptômes neuropsychologiques (comme l'olanzapine par exemple). L'expertise du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie dans une unité de soins palliatifs est un atout majeur pour la prise en charge uniciste de plusieurs symptômes par les antipsychotiques de seconde génération.

## 2. L'agitation

Le traitement par halopéridol utilisé pour traiter l'agitation est un traitement bien connu dans cette indication et a fait la preuve de son efficacité, aussi bien en psychiatrie qu'en gériatrie, après échec des mesures non médicamenteuses (78)(79)(80). Cependant, les antipsychotiques atypiques sont également prescrits dans cette indication : l'olanzapine notamment a fait la preuve de son efficacité (81). En revanche, l'utilisation du zuclophenthixol est assez novatrice dans cette indication. En effet, il n'existe que très peu de données sur cette molécule concernant le traitement de l'agitation en fin de vie (32). Il pourrait s'agir d'un traitement prometteur puisqu'il a été efficace et bien toléré dans les deux cas où il a été utilisé. De plus, il existe des formes faciles d'utilisation chez des patients agités : une forme orale en solution buvable et une forme injectable, même s'il s'agit d'une forme d'action semi-prolongée. Cette forme d'action semi-prolongée (dont l'effet dure 72 heures) est une bonne alternative à la forme orale : l'injection intramusculaire, même si elle peut paraître invasive, n'est réalisée qu'une fois toutes les 72 heures. De plus, cette efficacité de 72 heures permet une réévaluation relativement précoce, contrairement aux formes retard des autres antipsychotiques dont l'effet dure plusieurs semaines. Le principal problème de cette forme semi-prolongée est son délai d'action qui n'est pas immédiat.

Pour traiter l'agitation, la voie orale était privilégiée, ce qui est conforme aux recommandations (79).

## 3. La confusion

Le traitement de la confusion était l'halopéridol de façon majoritaire, ce qui correspond aux données de la littérature et aux recommandations de prise en charge (12)(31)(36). Un cas de syndrome extrapyramidal a été rapporté.

Nous avons relevé un cas de syndrome confusionnel secondaire à un traitement par halopéridol pour des nausées et vomissements. Cet effet indésirable attribué à l'halopéridol peut sembler paradoxal puisque l'halopéridol est précisément un des traitements de la confusion. Une revue de la littérature récente, réalisée dans le cadre de confusion en unité de soins intensifs, a cependant mis en évidence un lien possible entre l'administration de l'halopéridol et l'aggravation d'un syndrome



confusionnel (82). Ces résultats sont à interpréter avec prudence, puisque de nombreuses autres études montrent que le traitement par halopéridol est efficace pour traiter la confusion.

Les antipsychotiques de seconde génération ont été très peu utilisés dans cette indication, alors que certaines études les présentent comme prometteurs (34). Les 3 patients traités pour confusion par rispéridone dans notre étude ont vu une amélioration de celle-ci sans aucun effet secondaire retrouvé. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective afin de mieux évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement ainsi que des autres antipsychotiques de seconde génération pour le traitement de la confusion.

#### **4. L'anxiété**

Il s'agit d'un symptôme très fréquent en soins palliatifs (cf partie contexte). Cependant, notre étude montre que les neuroleptiques sont peu utilisés dans cette indication (n = 18). Pourtant, la cyamémazine a montré une réelle efficacité et une bonne tolérance. Cette molécule paraît tout à fait adaptée au traitement de l'anxiété en soins palliatifs à une posologie modérée.

Cependant, nous n'avons pas pris en compte la co-prescription d'anxiolytiques dans cette indication, comme par exemple les benzodiazépines, et en particulier le midazolam. Il pourrait s'agir d'un facteur de confusion à prendre en compte lors d'études prospectives ultérieures.

#### **5. Les hallucinations**

La molécule la plus utilisée dans cette indication est l'halopéridol. Ce traitement est efficace, mais l'expérience en psychiatrie montre que les antipsychotiques de seconde génération sont également très efficaces pour traiter les symptômes productifs de la psychose, notamment les hallucinations. Là encore, il serait intéressant de recourir plus souvent à l'avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie afin de mettre à profit plus souvent les propriétés antiproductives des antipsychotiques atypiques.

## **6. Le hoquet persistant**

Dans notre étude, contrairement aux données épidémiologiques connues, les patients atteints de hoquet persistant étaient atteints de néoplasie urologique pour deux d'entre eux et de sarcome pour les deux autres. Cependant l'effectif est trop faible pour tirer des conclusions, de plus la présence de métastases œsophagiennes, médiastinales, sous diaphragmatiques ou cérébrales n'est pas précisée. La localisation du cancer en ce qui concerne ce symptôme n'est donc pas extrapolable.

Les molécules utilisées dans notre étude (le métoclopramide et la chlorpromazine) étaient efficaces et bien tolérées, cependant il serait intéressant de réaliser un recueil sur un effectif plus large afin de pouvoir extrapoler ces résultats.

## **E. Tolérance des traitements**

### **1. Effets indésirables**

Dans notre étude, nous avons retrouvé peu d'effets indésirables des antipsychotiques.

- Sous-diagnostic des effets indésirables :

La population de l'étude est une population avec un état général souvent très altéré, avec des co-morbidités. De plus, l'état général des patients se dégrade souvent au cours du séjour. Certains symptômes comme une somnolence peuvent apparaître et être mis sur le compte de l'évolution de la pathologie sous-jacente. Une somnolence peut également masquer un syndrome extrapyramidal, une confusion ou des hallucinations par exemple. Elle entrave la communication avec le patient et rend difficile la recherche des effets indésirables du traitement. La somnolence peut elle-même être un effet secondaire du traitement par neuroleptique.

Les effets secondaires cardiovasculaires ne sont quant à eux pas dépistés : lorsque l'état général des patients est très altéré, il est fréquent que la prise des constantes soit interrompue afin de privilégier leur confort. L'hypotension artérielle ou la tachycardie peuvent être méconnues. De même, il est possible que certains patients décèdent d'un trouble du rythme cardiaque, partiellement dû aux neuroleptiques. Cependant, le décès faisant partie de l'évolution naturelle de la pathologie palliative avancée, il est peu licite de réaliser un ECG ou tout autre

examen dans le contexte de la fin de vie. Il est donc possible de méconnaître des effets secondaires cardiovasculaires.

Les effets indésirables anticholinergiques qui peuvent altérer la qualité de vie des patients sont la constipation, la sécheresse buccale, les troubles urinaires (jusqu'à la rétention aiguë d'urine). Cependant, ces symptômes sont très fréquents en soins palliatifs (4). Ils peuvent être attribués à l'évolution de la pathologie sous-jacente, à l'altération de l'état général du patient, mais également aux thérapeutiques mises en œuvre. Les traitements antalgiques comme les morphiniques par exemple peuvent être responsables de ces symptômes. Les neuroleptiques ne sont donc pas les seuls traitements mis en cause dans l'apparition de ces effets qui altèrent la qualité de vie des patients et sont donc toujours prévenus, recherchés et, si nécessaire, traités.

Les effets indésirables des traitements neuroleptiques utilisés dans cette étude sont probablement sous estimés et sous déclarés. D'après les données de la littérature, on sait qu'une large majorité des effets indésirables, en soins primaires, ne sont pas déclarés (83). Une méta-analyse réalisée en 2006 à partir d'études dans 12 pays et prenant en compte à la fois le secteur hospitalier et le secteur ambulatoire montre que la sous-notification des effets indésirables atteint 90 à 95% dans la littérature, selon la pathologie traitée et le type de médicament (84).

- Utilisation plus courte et à posologie moindre qu'en psychiatrie

La posologie de l'halopéridol habituellement utilisée pour le traitement de la schizophrénie est 3 à 15mg/jour (7). Dans notre étude, les posologies minimales et maximales moyennes étaient respectivement 1.7 et 3.4mg/jour. Les autres traitements antipsychotiques prescrits dans notre étude l'étaient avec une posologie entre le dixième et la moitié de la posologie utilisée dans le traitement de la schizophrénie. La plupart des effets indésirables des neuroleptiques étant dose-dépendants, il est logique que nous ayons retrouvé moins d'effets indésirables que dans la littérature (10). En effet, les dyskinésies aiguës peuvent toucher jusqu'à 66% des patients traités par antipsychotiques de première génération. La fréquence du parkinsonisme peut atteindre 30% des patients sous halopéridol et l'akathisie peut toucher jusqu'à 50% des patients sous halopéridol. La durée de traitement est également plus courte en soins palliatifs qu'en psychiatrie. Les effets indésirables à long terme des antipsychotiques (dyskinésies tardives, diabète de type 2 et autres troubles métaboliques) n'ont donc pas été retrouvés.

- Posologie des neuroleptiques entraînant des effets indésirables

Il est important de noter que pour les cas d'effets indésirables constatés dans notre étude, la posologie des neuroleptiques n'était pas plus élevée que la moyenne. Cela confirme que l'apparition de l'effet indésirable en soins palliatifs ne dépend pas tant de la dose administrée que d'une susceptibilité individuelle. Chez ces patients altérés, nous devons donc faire preuve d'une grande vigilance, quelle que soit la posologie du traitement administré.

## **2. Bilan pré-thérapeutique des neuroleptiques antipsychotiques**

Dans notre étude, aucun bilan pré-thérapeutique n'a été réalisé. Pourtant, dans le cadre des soins palliatifs précoces, donc chez des patients qui ont une espérance de vie relativement longue, le risque de mort subite secondaire à un traitement n'est pas acceptable. De plus, la réalisation d'un ECG et d'un bilan sanguin incluant la kaliémie et la calcémie ne sont pas des démarches invasives. Ce bilan pré-thérapeutique apparaît donc comme adapté dans le cadre d'une prise en charge palliative précoce. Dans notre étude, les patients relevaient plutôt d'une prise en charge de fin de vie. La réalisation du bilan pré-thérapeutique devient alors discutable puisque les traitements qui améliorent le confort seront administrés, même s'ils doivent compromettre la survie du patient. Il s'agit alors de ce qui est appelé « acte à double effet » décrit dans le cadre de la loi Leonetti (85).

## **3. Interactions médicamenteuses**

Nous avons retrouvé de nombreux cas d'associations médicamenteuses contre-indiquées entre des neuroleptiques antipsychotiques et d'autres molécules.

L'association du citalopram, escitalopram, hydroxyzine et dompéridone à tous les autres médicaments à risque torsadogène, dont l'halopéridol et la cyamémazine, est actuellement contre-indiquée (54). L'hydroxyzine a fait l'objet de nouvelles recommandations de l'ANSM en avril 2015 visant à contre-indiquer l'association à des molécules pouvant allonger l'intervalle QT (86). Cependant, cette recommandation n'existait pas pendant la période de l'étude.

En ce qui concerne la dompéridone, l'ANSM a contre-indiqué son association avec d'autres molécules susceptibles d'allonger l'intervalle QT en septembre 2014

(21) et l'association entre la dompéridone et le citalopram ou l'escitalopram est contre-indiquée depuis novembre 2011 (87).

Pourtant, un cas d'association entre la dompéridone et l'escitalopram a été retrouvé dans notre étude. Nous n'avons pas constaté de trouble du rythme dans notre étude. Cependant, comme nous l'avons vu plus haut, nous avons peut-être sous-estimé l'apparition de ces troubles du rythme.

La difficulté dans ce contexte particulier est le rapport bénéfice/risque difficile à évaluer devant le peu de données bibliographiques sur les risques cardiovasculaires de ces associations médicamenteuses chez des patients en fin de vie.

#### **4. Posologie du métoclopramide**

Certains patients ont reçu un traitement par métoclopramide à la posologie de 60mg/jour. Or cette posologie est supérieure à celle recommandée, qui est de 30mg/jour maximum, en raison du risque d'effets indésirables notamment neurologiques (syndrome extrapyramidal). Cependant, la limitation de la posologie à 30mg/jour chez l'adulte date du début de l'année 2014 (88). Il est donc possible que la prescription de métoclopramide à la posologie de 60mg/jour ait eu lieu avant cette recommandation de l'ANSM. En tout état de cause, nous n'avons pas observé d'effet indésirable attribué au métoclopramide dans notre étude.

#### **F. L'importance du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie**

Pour les indications de type neuropsychiatrique (anxiété, agitation, confusion, hallucinations), l'avis de l'équipe de psycho-oncologie a été recueilli dans 28% des cas. Cependant, nous avons constaté que lorsqu'on exclut les prescriptions d'halopéridol, ce pourcentage passe à 74%. Les autres molécules proposées ont permis le soulagement de symptômes pénibles pour les patients avec une bonne tolérance. Nous pouvons en déduire que l'équipe de soins palliatifs rencontre des difficultés pour prescrire d'autres antipsychotiques que l'halopéridol, sans doute par manque de pratique. L'avis du psychiatre de l'équipe de psycho-oncologie permet de préciser le diagnostic et d'adapter le traitement. Il s'inscrit donc dans la pluridisciplinarité et l'optimisation de la prise en charge palliative.

## **IV. Perspectives : les antipsychotiques atypiques en soins palliatifs**

### **A. L'olanzapine**

L'olanzapine n'a pas été utilisée durant la période étudiée. Or, cette molécule existant sous forme orale et intramusculaire d'action immédiate pourrait être efficace sur les nausées et les vomissements ainsi que sur la confusion chez les patients en soins palliatifs avec un faible risque d'allongement de l'intervalle QT (46)(49)(89). Elle pourrait constituer un traitement de choix dans le cadre des soins palliatifs précoces.

### **B. La rispéridone**

Cette molécule a été efficace dans notre étude pour le traitement de l'agitation et de la confusion, sans aucun effet indésirable. Wang et al. ont montré, à travers une revue de la littérature, non focalisée sur les soins palliatifs, que cette molécule n'était pas moins efficace que l'halopéridol pour le traitement de la confusion (34). Malheureusement, il n'existe pas de forme injectable d'action rapide, ce qui est un frein à l'utilisation de cette molécule dans le cas de l'agitation aiguë.

### **C. Une prise en charge palliative précoce**

La prise en charge palliative précoce, vers laquelle la discipline se dirige, pourrait permettre de soulager de façon efficace les symptômes iatrogènes ou liés à la pathologie. Chez des patients en bon état général, les antipsychotiques de seconde génération trouvent toute leur place même s'ils ne sont a priori pas plus efficaces que les antipsychotiques de première génération. En revanche, leur tolérance est meilleure à court terme (syndromes extrapyramidaux et effets secondaires cardiovasculaires (10)). Les formes orales, plus difficiles d'utilisation chez des patients en fin de vie, sont tout à fait adaptées à cette population. Cependant, les effets anti-cholinergiques, bien que prévenus et recherchés en soins palliatifs, sont plus importants avec les antipsychotiques de seconde génération

qu'avec l'halopéridol. Chez ces patients avec une espérance de vie relativement longue, le bilan pré-thérapeutique est très important pour la prescription des antipsychotiques, surtout pour les molécules qui ont un fort risque d'allongement de l'intervalle QT comme la quétiapine ou la rispéridone (13). Il est également essentiel de prendre en compte les associations médicamenteuses contre-indiquées.

Dans le cadre d'une prise en charge palliative précoce, le suivi peut être de plusieurs années. Si les patients sont alors traités par des antipsychotiques de seconde génération, le risque de voir apparaître des effets secondaires tardifs, notamment métaboliques (prise de poids, diabète de type 2) se majore. Il serait souhaitable de réaliser une étude prospective, dans le cadre de la prise en charge palliative précoce, pour évaluer la tolérance de ce type de traitement à moyen terme chez une population relevant de soins palliatifs.

## CONCLUSION

Les neuroleptiques sont largement utilisés en soins palliatifs pour soulager les nausées et vomissements, la confusion, l'anxiété, l'agitation, les hallucinations et le hoquet persistant. Un nombre important de molécules est disponible, mais dans la classe des antipsychotiques, c'est l'halopéridol qui est le plus utilisé. Cette molécule est prescrite pour différentes indications avec une bonne efficacité et une tolérance correcte. Cependant, elle pose le problème d'effets secondaires extrapyramidaux qui peuvent altérer de façon non négligeable la qualité de vie des patients.

Les antipsychotiques de seconde génération sont prometteurs dans la prise en charge palliative mais sont encore peu utilisés car ils sont moins bien connus des équipes de soins palliatifs. Afin d'offrir une prise en charge optimale aux patients, une collaboration entre les équipes de soins palliatifs et les équipes de psycho-oncologie et de psychiatrie est donc essentielle.

Les antipsychotiques de seconde génération semblent plus adaptés à une prise en charge palliative précoce qu'à une prise en charge de fin de vie. C'est également pour cette raison que nous les avons peu retrouvés dans notre étude. Ces molécules nécessitent cependant des précautions d'emploi. Dans le cadre d'une prise en charge palliative précoce, chez des patients ayant une espérance de vie relativement longue, la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique et une vigilance vis-à-vis des interactions médicamenteuses sont indispensables. De plus, en cas de traitement par antipsychotique de seconde génération prolongé, d'autres types d'effets indésirables, notamment métaboliques, pourraient apparaître.

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective, dans le cadre d'une prise en charge palliative précoce, afin de comparer l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques de première génération comme l'halopéridol avec celles des antipsychotiques de seconde génération. Cette étude pourrait être multicentrique et concerner également des patients pris en charge en ambulatoire par des équipes mobiles de soins palliatifs, par des médecins généralistes, par des réseaux de soins, afin d'être plus représentative de la population actuelle relevant de soins palliatifs.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS/ Soins palliatifs. [Internet] (consulté le 29 mars 2016) Disponible sur <http://www.who.int/cancer/palliative/fr/>.
2. Blanchet V, Viallard M-L. De l'accompagnement des mourants à la médecine palliative en passant par les soins palliatifs. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 2012 Oct;11(5):266–70.
3. Direction Générale de la Santé. Circulaire relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale. 1986.
4. ANAES S des R et RP. Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs. 2002.
5. Gamblin V, Derousseaux F-X, Blond S, Pierrat M, Balagny S. Recherche et évaluation en soins palliatifs : panorama et réflexions. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 2011 Dec;10(6):325–30.
6. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. *EMC - Psychiatr*. 2015;12(1):1–17.
7. Franck N, Fromager F, Thibaut F, Thomas P. Prescrire les antipsychotiques: propriétés et modalités d'utilisation. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
8. Beauverd M, Pautex S, Pereira J. Place des neuroleptiques atypiques dans la prise en charge du delirium et des nausées chez le patient palliatif. *INFOKara*. 2007;22(4):95–103.
9. Juillet P, Académie nationale de médecine (France). Dictionnaire de psychiatrie. Paris: Conseil international de la langue française; 2000.
10. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Surveillance d'un traitement par antipsychotique. *EMC - Psychiatr*. 2015;12(3):1–23.
11. Le Crat. [Internet] (consulté le 29 mars 2016). Disponible sur <http://www.lecrat.org>.
12. Irwin SA, Pirrello RD, Hirst JM, Buckholz GT, Ferris FD. Clarifying Delirium Management: Practical, Evidenced-Based, Expert Recommendations for Clinical Practice. *J Palliat Med*. 2013 Apr;16(4):423–35.
13. CHUV. Liste des médicaments qui prolongent l'intervalle QT, d'après Arizona Center for Education and Research on Therapeutics. [Internet] (consulté le 29/03/2016). Disponible sur [www.azcert.org](http://www.azcert.org). 2010.

14. DENONAIN F, MALBEZIN M. Suppression de la voie d'administration par Intra-Veineuse de HALDOL 5mg/ml, solution injectable en ampoule (halopéridol). Lettre aux professionnels de santé. Complément de courrier. 2011.
15. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2 Suppl):1–56.
16. Chaumartin N, Lukat S, Garriguet P, Urrea P-R, Lachaux B. Le syndrome du QT long chez les patients psychiatriques chimiorésistants : prévalence, facteurs de risque, et implications thérapeutiques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2012 Jun;170(5):299–305.
17. P. Allain. Antagonistes des récepteurs de la dopamine. Extrait de "Les médicaments" 3e édition. Mise à jour en août 2008. Consulté sur [www.pharmacorama.com](http://www.pharmacorama.com).
18. Geraud G, Montastruc J-L, Arné-Bes M-C, Brefel C, Delpla P-A, Fabre N, et al. Effets indésirables neurologiques causés par les médicaments. *EMC - Neurol*. 1999;1–20.
19. ANSM. Recommandations du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) relatives à l'utilisation du métoclopramide, du kétoconazole par voie orale et des incrétonomimétiques. 2013.
20. ANSM. Spécialités à base de métoclopramide : actualisation des indications et de la posologie pour diminuer le risque (principalement neurologique) d'effets indésirables. 2014.
21. ANSM. Médicaments contenant de la dompéridone : Nouvelles recommandations visant à minimiser les risques cardiaques. Lettre aux professionnels de santé. 2014.
22. E. Mervoyer. L'électrocardiogramme de repos normal. *UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone*. Mise à jour 01/09/2009.
23. Taboulet P. L'ECG de A à Z, consulté sur [www.e-cardiogram.com](http://www.e-cardiogram.com). Paris: Maloine; 2010.
24. Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. *Palliat Med*. 2013 Jun;27(6):486–98.
25. Reich M, Lassaunière J-M. Prise en charge de la confusion mentale ("delirium") en soins palliatifs : l'exemple du cancer. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 2003 avril;2(2):55–71.
26. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2000 Apr;5(2):132–48.
27. Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacother*. 2006 Nov;40(11):1966–73.

28. Candy B, Jackson KC, Jones L, Leurent B, Tookman A, King M. Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD004770.
29. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, et al. Management of delirium in palliative care: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2015 Mar;17(3):550.
30. Reich M, Soulié O, Revnic J. Quelles prises en charge de la confusion mentale en soins palliatifs ? *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique.* 2011 Feb;10(1):4–13.
31. AFSSAPS. Soins palliatifs : spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques. 2002.
32. Tarumi Y, Watanabe S. The potential role of zuclopenthixol acetate in the management of refractory hyperactive delirium at the end of life. *J Pain Symptom Manage.* 2008;(35):336–9.
33. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* 2004 Mar;30(3):444–9.
34. Wang HR, Woo YS, Bahk W-M. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium: Atypical antipsychotics in delirium. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013 Jul;67(5):323–31.
35. Kishi Y, Kato M, Okuyama T, Thurber S. Treatment of delirium with risperidone in cancer patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012 Aug;66(5):411–7.
36. Perrar KM, Golla H, Voltz R. [Pharmacological treatment of delirium in palliative care patients. A systematic literature review]. *Schmerz Berl Ger.* 2013 Apr;27(2):190–8.
37. Trzepacz P. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry.* 1999 May;156(5 Suppl):1–20.
38. Bužgová R, Jarošová D, Hajnová E. Assessing anxiety and depression with respect to the quality of life in cancer inpatients receiving palliative care. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc.* 2015 May 22;
39. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):160–74.
40. Lavigne B, Villate A, Moreau S, Clément J-P. Dépression, anxiété et confusion en soins palliatifs. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique.* 2014 Sep;13(4):219–25.
41. Mazzocato C, Stiefel F, Buclin T, Berney A. Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinician: II. Neuroleptics. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2000 Mar;8(2):89–97.

42. Reich M. Les troubles psychiatriques en soins palliatifs et en fin de vie. *Presse Médicale*. 2015 Apr;44(4):442–55.
43. HAS, Commission de la transparence. Avis du 07/11/2012 [Internet] (consulté le 29 mars 2016), disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
44. Beausoleil M, Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Guide pratique des soins palliatifs: gestion de la douleur et autres symptômes. Montréal: A.P.E.S. (Association des pharmaciens des établissements de santé); 2008.
45. Thekdi SM, Trinidad A, Roth A. Psychopharmacology in Cancer. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Jan;17(1).
46. Benze G, Alt-Epping B, Geyer A, Nauck F. Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit Prokinetika und Neuroleptika bei Palliativpatienten: Ein Review. *Schmerz*. 2012 Sep;26(5):500–14.
47. Murray-Brown F, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 2;11:CD006271.
48. Wang S-Y, Yang Z-J, Zhang L. Olanzapine for preventing nausea and vomiting induced by moderately and highly emetogenic chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(22):9587–92.
49. Atkinson SR. Olanzapine for Intractable Nausea and Vomiting in Palliative Care Patients Not Receiving Chemotherapy. *J Palliat Med*. 2014 May;17(5):503–4.
50. Storrar J, Hitchens M, Platt T, Dorman S. Droperidol for treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD006938.
51. Laval G, Marcelin-Benazech B, Arvieux C, Chauvenet L, Copel L, Durand A, et al. Traitement symptomatique de l'occlusion intestinale sur carcinose péritonéale: Recommandations de bonnes pratiques cliniques. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 2012 Oct;11:S5–S24.
52. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J, Porta-Sales J. Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review. *J Palliat Med*. 2012 Oct;15(10):1142–50.
53. Cabane J. Hoquet chronique: du symptôme au diagnostic. *EMC - Traité Médecine AKOS*. 2011 Jan;6(4):1–4.
54. ANSM. Interactions médicamenteuses - Thésaurus. 2015.
55. Da Silva A. Utilisation des neuroleptiques en Soins Palliatifs. Présentation orale. Congrès SFPO 2015.
56. Sesé L, Didier M, Rousseau-Bussac G, Crequit P, Masanes MJ, Chouaid C. Chimiothérapie et fin de vie dans les cancers broncho-pulmonaires: analyse des pratiques. *Rev Mal Respir*. 2015 Mar;32(3):256–61.

57. Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D. Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2009 Sep;20(9):1555–9.
58. Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O, Ash AS. Chemotherapy use among Medicare beneficiaries at the end of life. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 15;138(8):639–43.
59. Ho TH, Barbera L, Saskin R, Lu H, Neville BA, Earle CC. Trends in the aggressiveness of end-of-life cancer care in the universal health care system of Ontario, Canada. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1587–91.
60. Näppä U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Nov;22(11):2375–80.
61. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):733–42.
62. Fadul N, Kaur G, Zhang T, Palmer JL, Bruera E. Evaluation of the memorial delirium assessment scale (MDAS) for the screening of delirium by means of simulated cases by palliative care health professionals. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2007 Nov;15(11):1271–6.
63. O’Sullivan R, Meagher D, Leonard M, Watne LO, Hall RJ, Maclullich AMJ, et al. A comparison of the revised Delirium Rating Scale (DRS-R98) and the Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) in a palliative care cohort with DSM-IV delirium. *Palliat Support Care*. 2015 Aug;13(4):937–44.
64. Leonard MM, Nekolaichuk C, Meagher DJ, Barnes C, Gaudreau J-D, Watanabe S, et al. Practical assessment of delirium in palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Aug;48(2):176–90.
65. Poirot I. Méthodes d’évaluation des troubles anxieux (2e partie). *Médecine Sommeil*. 2005 Dec;2(6):37–40.
66. Aubry R. Comité national de suivi du développement des soins palliatifs et de l’accompagnement : rapport annuel. 2007.
67. Fougère B, Mytych I, Baudemont C, Gautier-Roques E, Montaz L. Prise en charge des patients douloureux en soins palliatifs par les médecins généralistes. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 2012 Apr;11(2):90–7.
68. Ministère chargé de la santé. Bilan du programme national de développement des soins palliatifs 2008-2012. 2013.
69. Morize V, Nguyen DT, Lorente C, Desfosses G. Descriptive epidemiological survey on a given day in all palliative care patients hospitalized in a French university hospital. *Palliat Med*. 1999 Mar;13(2):105–17.
70. Pennec S, Riou F, Monnier A, Gaymu J, Cases C, Pontone S, et al. Fin de vie au domicile en France métropolitaine en 2010 : à partir d’une étude nationale en

population générale. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 2013 Dec;12(6):286–97.

71. Tibi-Lévy Y. Étude prospective multicentrique sur la prise en charge de patients hospitalisés et suivis par une équipe de soins palliatifs. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 2004 Feb;3(1):6–18.

72. Guidelines practice in oncology. [Internet] (consulté le 29 mars 2016). Disponible sur <http://oncologypro.esmo.org/Guidelines-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales>. 2016.

73. Kallel A, Bailon O, Carpentier AF. Clinical symptoms and symptomatic management of brain metastases. *Bull Cancer (Paris)*. 2011 Apr;4(4):371–5.

74. Cottraux J. Trouble obsessionnel compulsif. *EMC - Psychiatr*. 2003;1–14.

75. Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, Mackay JA, Wilson J, Wong RKS, et al. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2008 Apr;16(4):329–37.

76. Morisson S, Vassal P, Rochas B, Verborg J-P, Guettet P-V, Villard M-L. Médicaments administrables par voie sous-cutanée en soins palliatifs : revue de la littérature et recommandations. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. 2012 Feb;11(1):39–49.

77. Varin D, Levy Soussan M, Chabert A. Soins palliatifs chez l'adulte : aspects cliniques. *EMC - Traité Médecine AKOS*. 2012 Oct;7(4):1–10.

78. Jarzebowski W, Donatio C, Nouhaud C, Magny E, Lafuente-Lafuente C, Belmin J. Le traitement médicamenteux de l'agitation aux urgences : le cas des personnes âgées. Correspondance à propos de l'article : « Prise en charge médicamenteuse des agitations aux urgences : recommandations théoriques et études des pratiques ». *Presse Médicale*. 2015 Nov;44(11):1211–2.

79. Haute Autorité de Santé (HAS). Confusion chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation. Mai 2009.

80. McAllister-Williams RH, Ferrier IN. Rapid tranquillisation: time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2002 Jun;180:485–9.

81. Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 May;59(5):441–8.

82. Kiberd M, Hall R. Does haloperidol cause delirium? *Crit Care Med*. 2015 May;43(5):1143–4.

83. Rochoy M, Béné J, Messaadi N, Auffret M, Gautier S. Évaluation du site internet du centre régional de pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. *Thérapie [Internet]*. 2016 Feb [cited 2016 Mar 23]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004059571600041X>

84. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
85. Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie.
86. ANSM. Hydroxyzine (Atarax et spécialités génériques) – Nouvelles restrictions destinées à minimiser davantage le risque connu d’allongement de l’intervalle QT. 2015.
87. AFSSAPS. Citalopram (SEROPRAM® et génériques): Allongement dose-dépendant de l’intervalle QT. Lettre aux professionnels de santé. 2011.
88. Spécialités à base de métopropramide : actualisation des indications et de la posologie pour diminuer le risque (principalement neurologique) d’effets indésirables - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 16]. Available from: <http://ansm.sante.fr>
89. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics.* 2002 Jun;43(3):175–82.





**AUTEUR : Nom : PREISS                      Prénom : Manon**

**Date de Soutenance : Le 22 Avril 2016**

**Titre de la Thèse : Quelles sont les indications de prescription des neuroleptiques en soins palliatifs ? Evaluation des pratiques dans une unité de soins palliatifs au sein d'un centre de lutte contre le cancer.**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Soins palliatifs**

**DES + spécialité : Médecine générale**

**Mots-clés : Neuroleptiques, Antipsychotiques, Soins palliatifs, Nausées, Vomissements, Agitation, Métoclopramide, Halopéridol, Occlusion, Oncopsychiatrie**

**Résumé :**

**Contexte :** Les soins palliatifs sont une discipline récente qui prend en compte le patient dans sa globalité. Lorsque c'est possible, le traitement étiologique est privilégié, mais le recours au traitement symptomatique est parfois nécessaire. Les neuroleptiques font partie des traitements utilisés en soins palliatifs à visée symptomatique. Cependant, ces molécules, bien qu'elles soient utilisées depuis plus de 50 ans en psychiatrie, sont peu étudiées dans le cadre des soins palliatifs.

**Méthode :** A partir des données informatisées de l'unité de soins palliatifs du Centre Oscar Lambret de Lille, nous avons réalisé une analyse des pratiques. L'objectif principal était de savoir quelles étaient les indications de prescription des neuroleptiques (antipsychotiques et neuroleptiques cachés). Nous avons aussi voulu savoir quelles étaient les modalités de prescription, et le profil d'efficacité et de tolérance de chaque molécule.

**Résultats :** Nous avons retrouvé, entre le 01/01/2013 et le 31/12/2014, 285 prescriptions de neuroleptiques. Les molécules retrouvées étaient le métoclopramide, l'halopéridol, la cyamémazine, la dompéridone, la rispéridone, le zuclophentixol, l'amisulpride, la chlorpromazine, l'alizapride et le dropéridol. Les prescriptions de neuroleptiques concernaient 48% des séjours. Les indications étaient les nausées et vomissements (65%), l'agitation (9%), les hallucinations (9%), la confusion (8%), l'anxiété (6%), le hoquet (1%). La molécule la plus prescrite était le métoclopramide (54%) puis l'halopéridol (30%). Les traitements étaient globalement efficaces et bien tolérés, avec seulement six cas d'effets indésirables. Les antipsychotiques atypiques étaient peu prescrits. Conformément aux recommandations pour la prise en charge des nausées et vomissements, l'halopéridol était préféré en cas d'occlusion sur carcinose péritonéale, le métoclopramide était préféré dans les autres cas.

**Conclusion :** Les neuroleptiques sont largement prescrits en soins palliatifs. L'antipsychotique le plus prescrit est l'halopéridol, avec une bonne efficacité sur plusieurs symptômes. Les antipsychotiques atypiques sont prometteurs, et sont adaptés à une prise en charge palliative précoce. Ils sont peu connus des équipes de soins palliatifs, par conséquent une collaboration avec l'équipe de psycho-oncologie est essentielle afin d'améliorer la prise en charge des patients.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Pierre Thomas**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Christophe Berkhout**

**Madame le Docteur Sophie Gautier**

**Monsieur le Docteur Georges-Michel Reich**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Arlette Da Silva**