Minerva - Analyse - 12/03/2026

Sédation proportionnée en cas de persistance d'un délire agité en soins palliatifs

Référence
Hui D, De La Rosa A, Tsai J, et al. Proportional sedation for persistent agitated delirium in palliative care: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2025;11:1031-43.
DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.2212

Analyse de
Johan Wens, Vakgroep FAMPOP (Family Medicine and Population Health), Universiteit Antwerpen.
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les patients cancéreux au stade palliatif qui présentent un délire agité, quel est l'effet d'une sédation proportionnée avec de l'halopéridol, comparativement au lorazépam, sur l'agitation ?

Contexte

Un commentaire publié dans Minerva en 2024 nous apprend que des interventions à plusieurs composantes non médicamenteuses réduisent l'incidence du délire chez les personnes âgées hospitalisées ou admises dans un établissement de soins de longue durée (1). Un précédent commentaire publié en 2017 était arrivé à la conclusion que l'ajout de neuroleptiques au traitement du délire léger à modéré dans le cadre des soins palliatifs était à déconseiller (2). Le guide de pratique clinique néerlandais « Délire en phase palliative » de 2022 confirme une approche non médicamenteuse et/ou un traitement des causes sous-jacentes comme traitement de premier choix et conseille en outre de ne recourir aux médicaments que si le délire n'est alors pas suffisamment contrôlé (3). Sur la base des résultats d'une synthèse méthodique Cochrane (4), il est recommandé d'utiliser des neuroleptiques (avec l'halopéridol comme premier choix et la rispéridone comme alternative) pour la nervosité et l'agitation en cas de délire en soins palliatifs. Les benzodiazépines à courte durée d'action sont réservées aux cas réfractaires et à ceux qui nécessitent une sédation plus profonde en fin de vie (5).

Résumé

Population étudiée

- recrutement dans trois unités de soins palliatifs aigus à Taïwan
- critères d'inclusion : âgé d'au moins 18 ans, cancer avancé, adressé à une unité de soins palliatifs aigus, avec un délire selon les critères du DSM-5 et des antécédents d'hyperactivité **(échelle de vigilance-agitation de Richmond (*Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS*)** ≥ 1), sous traitement par halopéridol à posologie fixe ou halopéridol ≥ 4 mg comme médicament de secours en raison d'une agitation dans les précédentes 24 heures
- critères d'exclusion : myasthénie grave, glaucome aigu à angle fermé, syndrome malin des neuroleptiques, épilepsie active, maladie de Parkinson, démence d'Alzheimer, démence à corps de Lewy, allongement de l'intervalle QTc, hypersensibilité à l'halopéridol ou au lorazépam, prise de lorazépam moins de 48 heures avant l'inclusion dans l'étude
- parmi les 2 888 patients adressés à l'unité de soins palliatifs aigus (où les causes sous-jacentes du délire étaient systématiquement évaluées et traitées, un traitement non pharmacologique étant instauré au besoin), 245 répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion ; parmi ceux-ci, 111 ont été randomisés (*voir ci-dessous*) et ont commencé un traitement en ouvert par halopéridol intraveineux selon un schéma fixe de 2 mg toutes les

6 heures et 2 mg par heure en cas d'agitation ou de nervosité croissante ; au cours de cette phase en ouvert, 75 patients qui ont développé une nervosité ou de l'agitation (RASS ≥ 1) ont reçu, en double aveugle et avec double placebo, le traitement médicamenteux qui leur avait été attribué lors de la randomisation ; l'âge moyen de ces 75 patients était de 64 ans (écart-type : 12 ans), 58% étaient de sexe masculin, et la médiane du **score MDAS (*Memorial Delirium Assessment Scale*)** était de 24 (écart interquartile : 18-29).

Protocole de l'étude

Étude randomisée en double aveugle, **avec double placebo**, à quatre groupes en parallèle :

- halopéridol 2 mg toutes les quatre heures et 2 mg toutes les heures comme médicament de secours (en cas de RASS ≥ 1), après quoi chaque dose d'halopéridol était augmentée de 2 mg si le score RASS était ≥ 2 ou si ≥ 3 doses étaient nécessaires en quatre heures
- passage au lorazépam à raison de 1 mg toutes les quatre heures et 1 mg toutes les heures comme médicament de secours (en cas de RASS ≥ 1), après quoi chaque dose de lorazépam était augmentée de 1 mg si le score RASS était ≥ 2 ou si ≥ 3 doses étaient nécessaires en quatre heures
- association d'halopéridol et de lorazépam, avec augmentation de chaque dose d'halopéridol de 2 mg et de chaque dose de lorazépam de 1 mg si le score RASS était ≥ 2 ou si ≥ 3 doses étaient nécessaires en quatre heures
- placebo d'halopéridol et placebo de lorazépam, mais 1 mg de lorazépam toutes les heures si nécessaire (RASS ≥ 1) et possibilité d'augmenter chaque dose de 1 mg si le score RASS était ≥ 2 ou si ≥ 3 doses étaient nécessaires en quatre heures
- les participants ont reçu le médicament à l'étude ou le placebo (même volume et même aspect) par voie intraveineuse jusqu'à leur départ, leur décès ou leur retrait de l'étude.

Mesure des résultats

- principal critère de jugement : variation du score RASS entre le moment 0 (début de la phase en aveugle) et 24 heures plus tard
- critères de jugement secondaires :
  - nécessité du médicament de secours (neuroleptiques ou benzodiazépines) pour poussée de nervosité ou d'agitation au cours des premières 24 heures
  - pourcentage de patients qui étaient confortables (évaluations distinctes par le personnel infirmier et par les aidants proches)
  - effets indésirables.

Résultats

- résultats des principaux critères de jugement :
  - le score RASS a diminué de manière statistiquement significative dans tous les groupes
  - la diminution du score RASS était plus importante, et ce de manière statistiquement significative, avec le passage au lorazépam qu'avec l'augmentation de la dose d'halopéridol (différence moyenne de -2,1 avec IC à 95% de -3,4 à -0,9 ; $p < 0,001$)
  - la diminution du score RASS était plus importante, et ce de manière statistiquement significative, avec l'association d'halopéridol et de lorazépam qu'avec l'augmentation de la dose d'halopéridol (différence moyenne de -2,0 avec IC à 95% de -3,2 à -0,8 ; $p = 0,002$)
  - aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe halopéridol et le groupe placebo, ni entre le groupe de combinaison et le groupe passant au lorazépam
- résultats des critères de jugement secondaires :
  - un moindre besoin de médicaments de secours a été constaté dans le groupe combiné (32%) et dans le groupe lorazépam (37%) que dans le groupe halopéridol (56%) et que dans le groupe placebo (83%) ($p = 0,006$)

- un pourcentage plus élevé de patients a été jugé confortable par le personnel infirmier avec le traitement combiné (92%) et avec le lorazépam (100%) qu'avec l'halopéridol (60%) et le placebo (68%) (p = 0,009)
- aucune différence n'a été observée entre les différents groupes de traitement en termes de confort estimé par les aidants proches, ni en termes d'effets indésirables et de survie.

Conclusion des auteurs
Les résultats de cette étude clinique randomisée indiquent que l'administration de sédatifs planifiée de manière proactive, en particulier sur la base de schémas thérapeutiques avec du lorazépam, peut réduire l'agitation et/ou la nervosité persistantes chez les patients atteints d'un cancer avancé et qui présentent une délire dans un contexte de soins palliatifs.

Financement de l'étude
Cette étude a été financée par le National Cancer Institute (NCI) des États-Unis ; le premier auteur a également reçu d'autres subventions du NCI et le « Dallas FortWorth Living Legend Professorship » ; un autre était en partie soutenu par des subsides du National Institutes of Health Cancer Centre ; un troisième était en partie soutenu par des subventions du NCI.

Conflits d'intérêt des auteurs
L'auteur principal a déclaré des honoraires de consultant versés par Eton Pharmaceuticals en dehors du cadre des travaux soumis ; les autres auteurs ne mentionnent pas d'autres conflits d'intérêt.

Discussion

Évaluation de la méthodologie
Les chercheurs ont déployé des efforts considérables pour maximiser la validité interne de cette étude. Un protocole d'étude rigoureux a été suivi, avec des critères d'inclusion et d'exclusion clairs et une description détaillée de l'intervention. L'étude a été menée en double aveugle et avec double placebo. Il y avait même un groupe placebo, ce qui est inhabituel dans les études menées auprès de personnes ayant besoin de soins palliatifs. Quelques remarques peuvent toutefois être formulées : par exemple, on ne voit pas bien ce qui a été fait pour limiter la variation entre les différents membres du personnel infirmier dans l'évaluation du score MDAS et du score RASS. La recherche a toutefois montré que la fiabilité inter-évaluateurs de ces instruments est assez élevée, ce qui signifie que le risque de biais d'interprétation pour ces mesures serait plutôt faible (6,7). Malgré une randomisation correcte, nous constatons des différences dans les caractéristiques de base entre les différents groupes de l'étude. Ainsi, l'âge moyen était supérieur d'environ 11 ans dans le groupe lorazépam, et il semblait également qu'il y avait de nettes différences entre les groupes de traitement en termes de sexe, d'origine ethnique et de niveau de formation. Les différences après randomisation peuvent être attribuées au hasard, mais le taux élevé d'abandons (35%) dans cette étude avec un nombre limité de participants par bras d'étude peut tout de même être à l'origine d'un biais. De plus, la stratification lors de la randomisation était fonction du centre d'étude et du score RASS à l'inclusion, mais d'autres caractéristiques des patients n'ont pas été prises en compte. On ne sait pas dans quelle mesure ces différences dans les caractéristiques de base ont influencé les résultats.

Évaluation des résultats
Les résultats de cette étude suggèrent que la nervosité et l'agitation qui perdurent malgré un traitement à l'halopéridol peuvent être encore réduites par le passage à une benzodiazépine, en l'occurrence le lorazépam, ou par l'association d'halopéridol et de lorazépam, plutôt que par une augmentation supplémentaire de la dose d'halopéridol. On n'a pas constaté de différence quant à la diminution du score RASS entre le groupe avec augmentation de la dose d'halopéridol et le groupe placebo (qui n'a reçu que du lorazépam comme médicament de secours), mais le bénéfice de l'halopéridol dans ce contexte est étayé par une diminution initiale rapide du score RASS avec la première dose intraveineuse de 4 mg, le besoin moindre de médicaments de secours pendant les 24 heures suivantes et l'effet plus important lorsque le lorazépam qui est ajouté à l'halopéridol. Les membres du personnel infirmier ont

jugé que le confort des personnes était meilleur dans le groupe recevant le lorazépam et dans le groupe recevant le traitement combiné. Mais cela reflète peut-être davantage les sentiments du soignant que le confort du patient. Lorsque les aidants proches devaient évaluer le confort, les différences disparaissaient. Aucune différence n'a été observée en termes d'effets indésirables. La prudence est néanmoins de rigueur lors de l'interprétation des critères de jugement secondaires étant donné le faible nombre de participants dans les différents groupes d'étude, avec pour conséquence possible une puissance statistique insuffisante pour détecter d'autres différences.
Les résultats de cette étude pourraient être difficiles à transposer dans notre contexte de soins de première ligne. L'administration des médicaments par voie intraveineuse limite également les résultats presque exclusivement au contexte hospitalier. Même dans les maisons de repos et de soins, il n'est pas courant (ni possible) de réaliser des évaluations aussi approfondies et de surveiller les traitements intraveineux, alors que le but poursuivi est d'accompagner les personnes en fin de vie autant que possible à domicile (ou dans un environnement qui remplace leur domicile).

Que disent les guides de pratique clinique ?
Les guides de pratique clinique néerlandais (3) (2022) et flamand (8) (2012) mentionnent l'halopéridol comme médicament de premier choix en cas d'agitation et de nervosité lors d'un délire en soins palliatifs, des neuroleptiques de 2e génération comme alternative en cas de maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy et des benzodiazépines si ces médicaments ne suffisent pas pour réduire l'agitation et la nervosité.

Conclusion de Minerva

Cette RCT en double aveugle et avec double placebo montre qu'après l'échec d'un traitement à l'halopéridol administré par voie intraveineuse, un schéma posologique proactif d'administration intraveineuse de lorazépam, seul ou en association avec de l'halopéridol, peut réduire à court terme la nervosité et/ou l'agitation qui persistent chez les patients atteints d'un cancer avancé et présentant un délire dans un contexte palliatif, par comparaison avec l'augmentation de la dose d'halopéridol. Cette étude est de bonne qualité méthodologique, mais les résultats s'appuient sur un échantillon de petite taille, ce qui rend les résultats peu robustes.

Références

1. Wens J. Interventions non médicamenteuses en prévention ou comme traitement du délire chez les personnes âgées. Minerva Analyse 25/10/2024.
   Une analyse de Zhao Q, Liu S, Zhao H, et al. Non-pharmacological interventions to prevent and treat delirium in older people: an overview of systematic reviews. Int J Nurs Stud 2023;148:104584. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2023.104584
2. Pype P. Rispéridone et halopéridol en traitement du délire en soins palliatifs : plus d'inconvénients que d'avantages. Minerva Analyse 14/07/2017.
   Une analyse de Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2017;177:34-42. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.7491
3. Denissen, H. Richtlijn Delier in de palliatieve fase. Pallialine/Verenso, 2022. (Website geraadpleegd op 27/02/2026).
4. Finucane AM, Jones L, Leurent B, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adults. Cochrane Database Syst Rev 2020, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD004770.pub3
5. Hui D, De La Rosa A, Tsai J, et al. Proportional sedation for persistent agitated delirium in palliative care: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2025;11:1031-43. DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.2212
6. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, et al. The Memorial delirium assessment Scale (MDAS). J Pain Symptom Manage 1997;13:128-37.
7. Sessler CN, Gosnell MS, Grap M, et al. 2022. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med 2022;166:1338-44.
8. Huysmans G, Laporta T, De Coninck C. Delirium in de palliatieve zorg - een richtlijn. Pallialine november 2012. Url: https://palliatievezorgvlaanderen.be/wp-content/uploads/2021/07/richtlijn_delirium.pdf (Site consulté le 2/01/2026.)