



MÉLATONINE ET PRÉVENTION DU DÉLIRIUM CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Présenté par
Claude St-
Pierre

R2 Médecine
Familiale

Supervisé par
Dr S. Chérif

UMF Aurores-
Boréales

Université de
Montréal

29 mai 2015

DELIRIUM EN MILIEU HOSPITALIER

■ Prévalence:

- À l'étage médical: 30% des personnes âgées
- À l'étage chirurgical: entre 10 et 50%
- Aux Soins intensifs: ad 70%

■ Associé à

- Hospitalisation prolongée
- Déclin cognitif et fonctionnel
- Haute mortalité : 14% à 1 mois; 22% à 6 mois
 - Le double de la mortalité des patients sans délirium
- Haut risque d'institutionnalisation
 - Même ajusté pour l'âge, comorbidités ou démence
- Augmentent les frais d'hospitalisation de 2,5 fois par rapport aux patients sans délirium

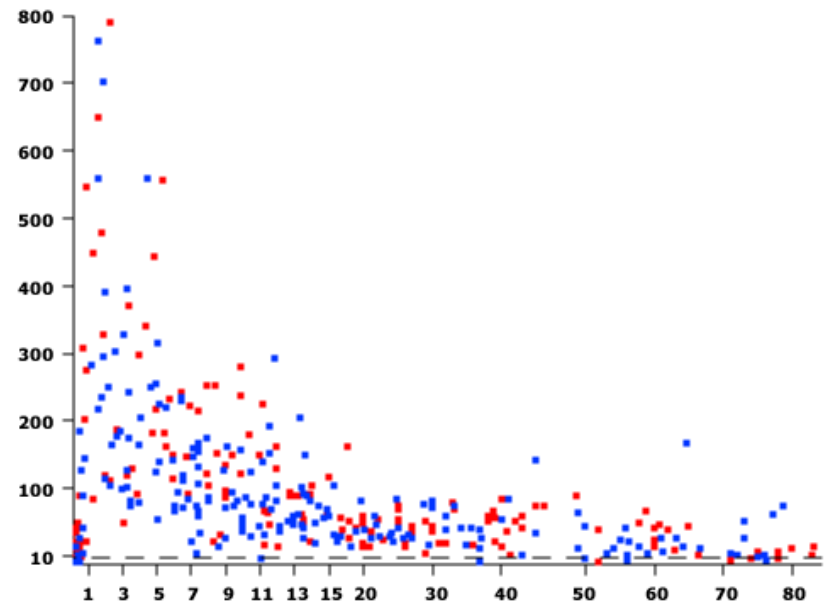
DELIRIUM EN MILIEU HOSPITALIER

- Mesures de prévention étudiées :
 - Mesures environnementales (contrôle des FdR):
 - mobilisation fréquente, aide visuelle et auditive, sommeil, orientation (calendrier), hydratation, contrôle de la douleur
 - Prouvé efficace pour prévention (53% vs 37%) mais données contradictoires pour durée et sévérité des sx.
 - Pas coûteux mais demande assiduité et personnel
 - Mesures pharmacologiques :
 - Antipsychotiques : réduction de l'incidence de délirium mais pas sur sévérité ni durée, Effets indésirables mieux toléré avec 2^e génération vs haldol
 - Inhibiteurs de la cholinestérase: pas efficace et effets indésirables significatifs
 - Mélatonine ...

MÉLATONINE

- Hormone sécrétée par glande pinéale
- Relié au rythme circadien (sécrétion nocturne)
- Déclin de sécrétion avec l'âge
 - Concentration plasmatique de Mélatonine à 70 ans représente le quart de la concentration à 20 ans
- Études montrent association entre faible excrétion de mélatonine urinaire et l'apparition de délirium

Nighttime peak serum melatonin levels in subjects of different ages, years



Reproduced with permission from: Zhdanova, IV, Wurtman, RJ. In: *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*, PM, Conn, S, Melmed (Eds), Humana Press, Inc, Totowa, NJ, 1997. p. 281. Copyright © 1997 Humana Press.

MÉLATONINE ET AGONISTE MÉLATONINERGIQUE

Mélatonine

- Au Canada: produit naturel
- Indication: insomnie et décalage horaire
- Sur le marché: comprimés de 1 à 10 mg
- Doses de: 0.1 à 0.3 mg $\hat{=}$ concentration plasmatique physiologique
- Effets indésirables: rares, céphalée, sommeil fragmenté, confusion



Ramelteon

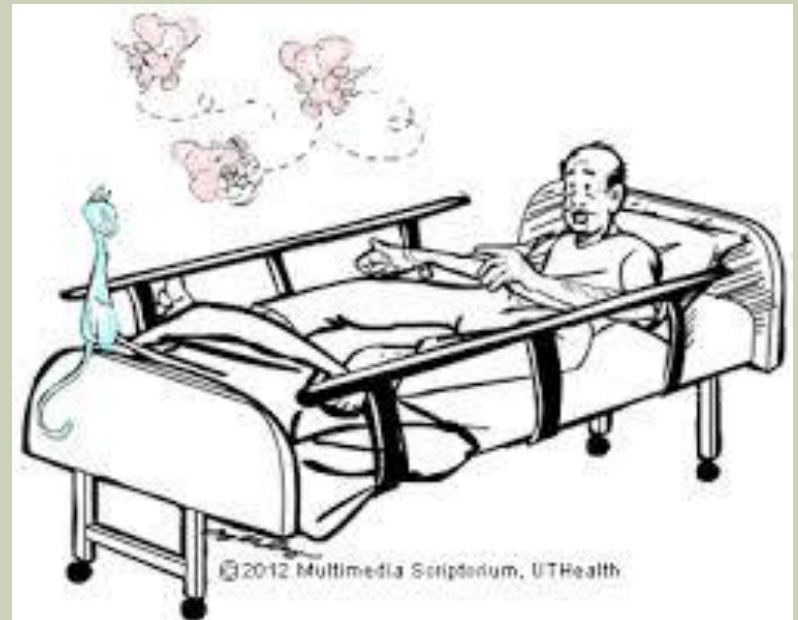
- Disponible aux É-U
- Agoniste des récepteurs MT1 et MT2
- Indication: insomnie chronique
- Dose 8 mg efficace
- Pas d'étude comparative avec mélatonine directement
- Effets indésirables rapportés: rare; nausée, somnolence, céphalée



QUESTION PICO

- **Considérant:**
 - La forte prévalence de delirium chez les personnes âgées hospitalisées
 - Le rôle de la mélatonine dans la pathophysiologie du delirium
 - L'innocuité et les faibles coûts de la mélatonine ...
- **Est-ce que l'utilisation de Mélatonine ou des agonistes des récepteurs de la Mélatonine en prophylaxie chez les personnes âgées hospitalisées serait efficace pour prévenir l'apparition de délirium?**

RECHERCHE DANS LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE



Mots clefs: « delirium AND prevention AND melatonin »

Recherche: Pubmed (24 résultats), Cochrane (2 résultats), tripdatabase (22 résultats)

Limitations:
âge 65 ans et +,
Issue primaire = incidence du delirium,
Département d'hospitalisation, chirurgie et USI,
Mélatonine et Agoniste des récepteurs de la mélatonine
Période : 1979-2015

Total: 4 ERC, 4 case reports, 3 série de cas

Final :
4 ERC

Élimination des séries de cas et des case reports

Méthodologie



4 ÉTUDES RANDOMISÉES CONTRÔLÉES SÉLECTIONNÉES

Numéro	Nom de l'étude
1	de Jonghe, A. and B. C. van Munster (2014). "Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial." <u>CMAJ</u> 186(14): 543-556
2	Al-Aama, T., C. Brymer, I. Gutmanis, S. M. Woolmore-Goodwin, J. Esbaugh and M. Dasgupta (2011). "Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial." <u>Int J Geriatr Psychiatry</u> 26(7): 687-694
3	Hatta, K., Y. Kishi, K. Wada, T. Takeuchi, T. Odawara, C. Usui, H. Nakamura and D.-J. Group (2014). "Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial." <u>JAMA Psychiatry</u> 71(4): 397-403
4	Sultan, S. S. (2010). "Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly." <u>Saudi J Anaesth</u> 4(3): 169-173

Analyse / Études	1	2	3	4
Taille échantillon	452	145	67	300
Intervention	Mélatonine 3 mg HS x 5 j	Mélatonine 0,5 mg HS x 14 j ou ad congé	Ramelteon 8 mg HS x7 j ou ad delirium	Mélatonine 5 mg HS la veille de SOP et 90 min pré-op
Comparatif	Placebo	Placebo	Placebo	Contrôle sans placebo Midazolam 7.5mg Clonidine 100 ug
Contexte	Chirurgie de la hanche urgente, admis via urgence	Étage médecine interne, admis via urgence	Soins aigus ou USI, admis via urgence	Arthroplastie de la hanche élektive
Critères exclusion	Delirium à l'admission Admission USI/U. coro	Espérance de vie <48h, HIC, ACO, convulsion	Delirium à l'admission, Démence CL, antipsychotique, ROH, drogues	Démence, benzo, anticonvulsivant, antipsychotique, antidépresseur, infection, tr métabolique
Outils de Mesure Issue primaire	<i>DSM-IV, DOST (sévérité) q quart de travail, x 8j et à 3 mois</i>	<i>CAM q 24-48h (dépietage) MDAS (sévérité) x14j</i>	<i>DSM-IV, DRS-R-98 (sévérité) à 10h chaque matin (score 1-5) 7j</i>	<i>AMT (tr cognitif) PO -1, 0, 1, 2, 3 dans la journée</i>

Analyse / Études	1	2	3	4
Incidence délirium	Aucune différence SS 29.6 vs 25.5% IC 95% -0.05-13.1	Différence SS 3.6% vs 19.2% p<0.02 RRA 15% NNT 6,4	Différence SS 3% v 32% P=0.003	Différence SS 9% v 33% P=0.003
		<i>Analyse Worst case scenario</i> p=0.5		
% sujets analysés	85%	84%	100%	67%
Durée/intensité épisode de délirium/durée d'hospit	Aucune différence SS sauf proportion des épisodes durant > 2j (p=0.02)	Aucune différence	Aucune différence	N/É
mortalité/ impact fonctionnel	Aucune différence SS à court et long terme (3 mois)	Aucune différence SS	Aucune différence SS	N/É
Analyse de sous-groupes	Aucune différence si trouble cognitif à la base, ou si ATCD de delirium +	Aucun effet sur le sommeil	Plus d'effet chez pt sans ATCD de délirium p=0.001	N/É

ÉTUDE 1 DE JONGHE

Points forts

- Rigueur a/n méthodologie
- Personnel formé en gériatrie
- Double aveugle respecté
- Plusieurs outils valides pour diagnostic et évaluation de l'impact fonctionnel
- Fréquence de mesures à chaque jour, évaluation de toute la journée avec tournée nursing
- Suivi à 3 mois: impact cognitif et fonctionnel, mortalité
- Compilation des médications PRN: antipsychotiques et benzodiazépines

Points faibles

- Plusieurs exclusions post randomisation entraîne perte de puissance (erreur bêta)
 - Besoin de 452 patients pour puissance 80% pour $p < 0.05$
 - Réalité: 378 patients analysés
 - résultats non-Statistiquement significatif ...
- Outils de mesure de la sévérité des épisodes = nombre d'antipsychotique ou de benzo reçu durant l'épisode ... outil pas validé

ÉTUDE 2 AL-AAMA

Points forts

- Méthodologie rigoureuse
- Double aveugle respecté
- Suivi sur 14 jours
- Étage de médecine interne: ressemble d'avantage à notre population
- Compilation de l'utilisation de médication PRN: benzo, antipsychotiques, contention

Points faibles

- Puissance réduite : perte au suivi de 23/145 patients (16%), équivalent dans chaque groupe
- Analyse *worst case scenario*: résultats non SS $p=0.5$
 - Nuance : Analyse conservatrice des données manquantes: 14.3% vs 31.0% $p=0.02$ restait SS
- Fréquence de mesure: pas assez systématique (q 24-48h): risque de manquer le diagnostic
- Pas d'outil diagnostic valide: pas de DSM-IV, mais plutôt outil de dépistage (CAM) et sévérité (MDAS)
- Pas de mesure d'impact fonctionnel

ÉTUDE 3 HATTA

Points forts

- Outil diagnostique valide (DSM IV)
- Intervenants formés en gérontopsychiatrie
- Évaluation de l'impact fonctionnel, cognitif et comportemental
- Revue systématique des notes des soins infirmiers à chaque quart
- Systématisation de la médication en PRN pour l'insomnie (hydroxyzine 2mg)
- Aucune perte au suivi

Points faibles

- Pas de double aveugle: « Rater blinded » seulement.
- Pilule du placebo était de forme différente de l'intervention (ramelteon).
- Petit échantillon mais rencontre calcul de puissance initiale pour $1-\beta=80\%$

ÉTUDE 4 SULTAN

Points forts

- Grande taille d'échantillon
- Double aveugle

Points faibles

- Système de randomisation non expliqué
- Groupe contrôle SANS placebo
- Outil diagnostique du delirium non valide: outil AMT désigné pour détecter les troubles cognitifs, pas spécifique au delirium
- Grande taille d'échantillon mais plusieurs groupes comparatifs donc perte de puissance pour gr mélatonine (n=53)
- Suivi court: 3 jours
- Pas d'étude sur sévérité, durée, impact fonctionnel
- Aucun registre de la médication PRN utilisée pour insomnie ou agitation

DISCUSSION

■ Outils diagnostic du delirium

- Nécessité de diagnostic clair avec critères DSM-IV utilisé par
 - Études 1 et 3
- Nécessité d'analyses fréquentes, sur toute la journée
 - Études 1 et 3

■ Catégorisation des épisodes de délirium

- Aucune classification : hypoactif, hyperactif, mixte

■ Doses de mélatonine

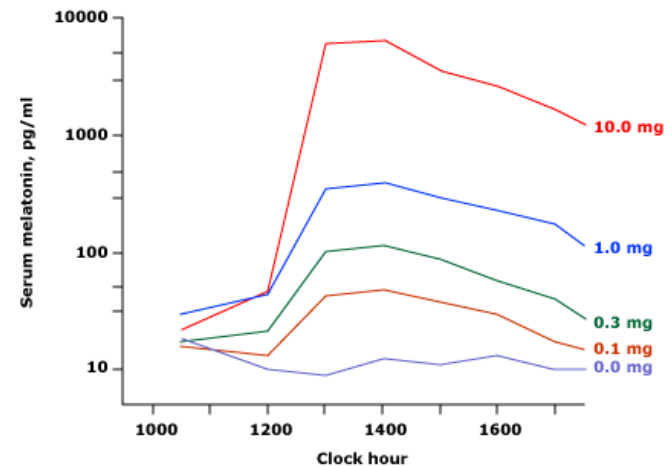
- Hétérogène: aucune étude n'utilise la même dose
- Dose efficace vs dose supra-thérapeuthique?
 - Mélatonine 3 mg (étude 1): aucun impact sur incidence
 - Mélatonine 0,5 mg (étude 2): réduit l'incidence

DISCUSSION

■ Dans littérature:

- Grande variabilité a/n biodisponibilité
 - Concentration plasmatique peut varié de 10x entre 2 individus avec la même dose, surtout personnes âgées
- Entre 1 et 10 mg peut entraîne \uparrow 30 à 60 fois concentration physiologique
 - Associé à somnolence diurne, trouble performance mentale et physique, hypothermie

Mean serum melatonin profiles



CONCLUSIONS

- **Malgré les limitations évoquées:**
 - Mélatonine semble avoir un certain bénéfice dans la prévention du delirium chez personnes âgées
 - Mais aucun effet sur la sévérité, durée des épisodes et aucun impact fonctionnel
- Basé sur seulement une étude, Ramelteon semble efficace dans la prévention du délirium chez la personne âgée en soins aigus
- Médication bien tolérée dans les deux cas
- Pas d'ajustement selon fonction rénale ou hépatique, pas ou peu d'interaction

IMPACT SUR LA PRATIQUE

- Résultats pas assez convaincants pour changer la pratique
 - Pas d'impact sur durée d'hospitalisation, sévérité des épisodes, mortalité, impact fonctionnel à court et moyen terme (3 mois)
- Polypharmacie chez personne âgée: ajout d'un autre médicament à la liste, pris avec pour RAD?



PISTES POUR RECHERCHE FUTURE

- Outils de diagnostic validés
- Assurer haute fréquence de tests pour ne pas manquer diagnostic, et établir type de delirium (hypo vs hyperactif)
- Contexte d'étage et USI d'avantage que chirurgical
- Doses de mélatonine plus physiologiques : 0.3 à 1 mg
- Plus grande puissance pour pouvoir mesurer impact fonctionnel et cibler population plus à risque au sein des personnes âgées (atcd d'épisode de delirium, tr cognitif de base, etc)

BIBLIOGRAPHIE

- de Jonghe, A. and B. C. van Munster (2014). "Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial." *CMAJ* 186(14): 543-556
- Al-Aama, T., C. Brymer, I. Gutmanis, S. M. Woolmore-Goodwin, J. Esbaugh and M. Dasgupta (2011). "Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial." *Int J Geriatr Psychiatry* 26(7): 687-694
- Hatta, K., Y. Kishi, K. Wada, T. Takeuchi, T. Odawara, C. Usui, H. Nakamura and D.-J. Group (2014). "Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial." *JAMA Psychiatry* 71(4): 397-403
- Sultan, S. S. (2010). "Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly." *Saudi J Anaesth* 4(3): 169-173
- Uptodate pour les statistiques du délirium
- Santé canada et FDA pour l'information sur la médication
- Preventing delirium in an acute hospital using a non-pharmacological intervention.
- Martinez FT, Preventing delirium in an acute hospital using a non-pharmacological intervention, *Age Ageing*. 2012 Sep;41(5):629-34. Epub 2012 May 15

MERCI!

