52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Les Essentiels
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Atteintes neurologiques périphériques et centrales liées à la réanimation

B. De Jonghe*, C. Cléophax, J.-C. Lachérade, H. Outin

Service de Réanimation Médico-Chirurgicale, Centre Hospitalier de Poissy-Saint-Germain, 10 rue du Champ Gaillard, 78300 Poissy

***Correspondance**
Email : bdejonghe@chi-poissy-st-germain.fr

INTRODUCTION

Au cours de cette dernière décennie, une littérature abondante a mis l'accent sur des atteintes neurologiques très diverses, potentiellement sévères, identifiées au cours ou décours d'un séjour en réanimation, telles que la neuromyopathie de réanimation, la dysfonction cérébrale aiguë de réanimation (« délirium » des anglo-saxons), le syndrome de stress post-traumatique ou encore les troubles de conscience excessifs induits par les hypnotiques et les morphiniques. Ces pathologies surviennent souvent chez des patients indemnes de toute affection neurologique préalable, et indépendamment d'une pathologie neurologique aigue organique clairement identifiée, telle un accident vasculaire cérébral, un traumatisme crânien ou un syndrome de Guillain-Barré.

Alors qu'elles sont de plus en plus systématiquement recherchées par le réanimateur, elles sont observées avec une fréquence très élevée. En dehors du fait qu'elles concernent toutes le système nerveux, central ou périphérique, il semble logique de regrouper ces pathologies sous un même titre. En effet, bien que certaines d'entre elles comme le « delirium » ou le syndrome de stress post-traumatique, puissent se rencontrer dans d'autres contextes, les pathologies neurologiques abordées dans ce chapitre surviennent toutes dans la même circonstance, celle d'une pathologie initiale grave, mettant en jeu le pronostic vital et ne pouvant être prise en charge ailleurs qu'en milieu de réanimation. À ce titre ces atteintes neurologiques peuvent représenter une complication de 2 types de phénomènes (**Tableau 1**) :

- la pathologie initiale elle-même, touchant fréquemment de façon simultanée plusieurs organes, dont le système nerveux, par le biais de mécanisme multiple, en particulier un processus inflammatoire systémique, souvent d'origine infectieuse, ou une hypotension artérielle ou une hypoxémie prolongées ;
- le recours prolongé à des thérapeutiques lourdes (ventilation mécanique invasive, épuration extrarénale, administration de catécholamines…) imposant à de nombreux

patients, trois contraintes : une sédation profonde prolongée, une immobilisation prolongée, et un séjour dans un environnement particulièrement « hostile ».

Tableau 1. Liens entre la prise en charge en réanimation d'une pathologie lourde et les principales complications neurologiques liées à la réanimation.

Circonstances favorisantes probables		Complications neurologiques liées à la réanimation			
		Altération prolongée de la conscience	Neuromyopathie de réanimation	Dysfonction cognitive aiguë de réanimation (« délirium »)	Syndrome de stress post-traumatique
Identification fréquente parmi les patients de réanimation		x	x	x	x
Rôle de la pathologie initiale grave avec retentissement organique multiple (cytokines, hypotension artérielle, hypoxémie…)			x	x	
Rôle des contraintes liées à la prise en charge lourde en réanimation	Administration prolongée d'hypnotiques et morphines	x	x	x	x
	Immobilisation voire contention		x		x
	Environnement hostile et stressant				x

Longtemps considéré comme peu instructif chez un patient forcément « sédaté » puis inéluctablement « fatigué » physiquement et psychologiquement par ce qu'il vient de vivre, l'examen clinique occupe une place prépondérante dans la détection des complications neurologiques liées à la réanimation et leur surveillance. Pour plusieurs d'entre elles, des échelles cliniques sont à la disposition du clinicien pour les identifier objectivement, les surveiller et évaluer leur sévérité. Des mesures existent déjà ou sont en cours d'évaluation pour prévenir leur survenue, malheureusement associée à une importante morbidité, à court comme à long terme.

LA COMPLICATION NEUROLOGIQUE LA PLUS PRECOCE : LA SEDATION EXCESSIVE

L'altération de l'état de conscience parfois très profonde et prolongée est une complication majeure de l'utilisation des hypnotiques et morphiniques en réanimation. En effet, le coma est rarement un objectif en soi d'un traitement par ces drogues. Les exceptions sont représentées par le patient cérébro-lésé grave chez lequel un coma médicamenteux peut être recherché à la phase initiale de la prise en charge. C'est aussi le cas du patient qui nécessite transitoirement, quelle qu'en soit la raison, l'administration de curares. Même chez les patients les plus graves sur le plan respiratoire (et qui ne sont pas sous curares), l'objectif de l'administration

d'hypnotiques et de morphiniques est l'adaptation parfaite au respirateur et pas le coma. Pour atteindre cet objectif, les doses élevées d'hypnotiques ou de morphiniques souvent nécessaires induisent alors un trouble de conscience, effet secondaire des drogues, qu'il faut accepter dans cette situation car difficilement évitable. Même s'il n'est pas souhaité, le trouble de conscience est temporairement justifié.

Dans d'autres situations, les troubles de conscience, parfois sévères, induits par les hypnotiques ou les morphiniques ne sont pas justifiés. Une première situation est l'exposition du patient à des doses élevées d'hypnotiques ou de morphiniques sans relation avec la gravité de la situation clinique, respiratoire ou neurologique notamment. Plusieurs travaux récents ont montré que, une fois le patient analgésié et adapté à son respirateur (et en dehors de situations très particulières), un objectif de conscience caractérisé par un état d'éveil et de coopération avec l'équipe soignante, était un objectif sûr et réalisable (1-3). Il en est de même pour un objectif visant à obtenir 1 fois par jour l'éveil complet du patient (4, 5). Plusieurs instruments sont disponibles pour mesurer avec fiabilité le niveau d'altération de la conscience et d'inconfort du patient. Malgré ces travaux convaincants, et la publication par les sociétés savantes d'algorithmes basés sur l'objectif d'un patient réveillé une fois analgésié et adapté au respirateur, des objectifs de sédation profonde sont encore trop largement utilisés (6), l'équipe médicale n'ayant souvent pas conscience du caractère inadéquat de cette pratique.

Une deuxième situation est l'accumulation progressive d'hypnotiques ou de morphiniques à l'occasion d'une administration prolongée ou à posologies élevées, justifiée pour répondre à un objectif clinique d'adaptation au respirateur, ou de contrôle de la douleur ou d'une agitation. Le trouble de conscience a été transitoirement justifié, mais ne l'est plus et persiste à cause de l'accumulation des drogues utilisées. Parmi les facteurs de risque d'accumulation figurent l'insuffisance rénale ou hépatique, l'hypoprotidémie, l'obésité et un âge avancé, à l'origine de modifications pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques importantes. Un ou plusieurs de ces facteurs sont fréquemment présents chez les patients de réanimation. Les situations de bas débit cardiaque altèrent aussi la clairance des d'hypnotiques et des morphiniques, notamment celle du propofol. Enfin, les propriétés pharmacocinétiques des hypnotiques ou morphiniques administrés pour des périodes courtes ne sont pas applicables à des administrations prolongées, même en l'absence de facteurs de risque d'accumulation. En dehors du rémifentanil, les demi-vies contextuelles de la plupart des agents utilisés s'allongent en effet considérablement avec la durée de perfusion, essentiellement en raison du relargage tissulaire des drogues accumulées tout au long de la perfusion continue. L'ensemble de ces facteurs rend souvent imprévisible la pharmacocinétique des hypnotiques et des morphiniques en administration prolongée en réanimation. Cette situation semble à première vue peu influençable par les modalités d'administration. Cependant, les algorithmes de sédation évoqués plus haut peuvent limiter ce phénomène d'accumulation. Ces algorithmes reposent non seulement sur des objectifs d'adaptation au respirateur et de contrôle des mouvement spontanés du patients adaptés à la gravité de la situation clinique, mais aussi sur la recherche permanente du niveau de conscience le plus élevé compatible avec le maintien de l'adaptation au respirateur ou le contrôle de l'agitation, et reposant sur une titration des hypnotiques et des morphiniques tout au long des 24 heures. L'interruption quotidienne systématique des hypnotiques et morphiniques relève du même principe. Il serait par ailleurs tentant de penser que certains

hypnotiques ou morphiniques s'accumulent moins que d'autres et induisent moins de troubles de conscience non justifiés. Plusieurs essais randomisés suggèrent ainsi que pour les patients nécessitant une ventilation mécanique de plus de 24 à 48 h, la durée de ventilation mécanique sous propofol est significativement plus courte que celle sous midazolam (7-9). Cependant ce bénéfice n'est pas confirmé par la seule étude dans laquelle les patients randomisés dans le bras propofol ou midazolam bénéficiaient tous d'une prévention de sédation excessive sous la forme d'une interruption quotidienne des hypnotiques et morphiniques (4), suggérant que le choix de l'agent hypnotique est moins important que la façon dont celui-ci est administré au quotidien. Comparé aux autres morphiniques IV, le rémifentanil possède un métabolisme très particulier indépendant des fonctions hépatique et rénale. Sa demi-vie contextuelle reste très brève (de l'ordre de 10 à 15 min) même après perfusion prolongée. Deux essais randomisés ont comparé le rémifentanil utilisé dans le cadre d'une sédation fondée sur l'analgésie (le rémifentanil est utilisé seul en première intention, un hypnotique n'étant rajouté que lorsque l'inconfort n'est pas contrôlé par des doses élevées de rémifentanil) à une sédation analgésie traditionnelle (hypnotique et morphinique couplés d'emblée). Dans ces 2 études, la sédation fondée sur l'analgésie au rémifentanil était associée à une réduction significative de la durée de VM pour un niveau de confort comparable à celui du groupe contrôle (10, 11).

Qu'elle résulte de l'accumulation au décours d'une utilisation justifiée ou de l'inadéquation entre objectifs et moyens utilisés, l'excès de sédation a des conséquences importantes. De multiples essais thérapeutiques ces 10 dernières années ont montré qu'une administration d'hypnotiques et morphiniques non assortie de mesures visant à limiter la sur sédation (algorithmes de titration, interruption quotidienne…) était associée à une durée de ventilation mécanique très prolongée, jusqu'à 2 fois plus importante que lorsque des mesures pour limiter la sur sédation sont utilisées en routine (1-4, 12). La prolongation de ventilation mécanique résulte vraisemblablement d'un retard de réveil et par conséquent d'un retard à l'initiation du sevrage (première épreuve de ventilation spontanée), conditionné le plus souvent par le retour à un niveau de conscience et de coopération normal. Chez les patients les plus graves, la prolongation de ventilation mécanique pourrait aussi être favorisée par une neuromyopathie de réanimation, touchant les membres et les muscles respiratoires, dont la sédation excessive représente un facteur de risque très probable (voir ci-dessous). L'absence de mesures limitant la sur sédation est également associée à une incidence significativement plus élevée de pneumonies nosocomiales (13). L'impact plus général d'une sur sédation en terme de fonctionnement d'un service de réanimation et en terme financier est vraisemblablement important.

DEUX COMPLICATIONS IDENTIFIABLES APRES LE REVEIL : LA NEUROMYOPATHIE DE REANIMATION ET LA DYSFONCTION COGNITIVE AIGUË DE REANIMATION

Neuromyopathie de réanimation

La neuromyopathie de réanimation est une complication identifiable au réveil du patient. Elle touche le système neuromusculaire périphérique à tous ses étages : axone, transmission et

excitation musculaires, et myocyte lui-même. Le diaphragme est concerné au même titre que les membres. L'incidence de la NMR est loin d d'être négligeable et son impact est important, tant sur le plan ventilatoire que moteur (14). En pratique clinique quotidienne, la détection est faite sur l'examen clinique qui montre une faiblesse musculaire touchant les 4 membres de façon assez homogène, et prédominant, en tous cas à la phase aiguë, sur les muscles proximaux. L'intensité de la faiblesse musculaire peut aller d'une tétraparésie modérée à une tétraplégie complète. Les muscles de la face sont souvent épargnés. Les réflexes ostéotendineux sont classiquement abolis ou franchement diminués, mais ils peuvent être préservés. Leur exagération, de même que l'existence d'un syndrome pyramidal doit faire remettre en cause le diagnostic (15).

La faiblesse musculaire doit être quantifiée. Le score le plus simple à utiliser est le score MRC. Il mesure la force musculaire, cotée de 0 à 5 dans 3 segments (proximal, intermédiaire, distal) sur chacun des 4 membres. Le score total varie donc de 0 à 60. Un seuil < 48 est généralement utilisé pour identifier les patients atteints d'un déficit franc. La reproductibilité inter observateur, établie depuis longtemps chez les patients de réanimation atteints de syndrome de Guillain-Barré ou d'AVC, a récemment été démontrée sur des populations non sélectionnées de réanimation (16, 17). Cependant une imprécision existe dans les valeurs hautes de la grille (quel niveau de résistance le malade doit-il réussir à vaincre pour être classé 5 ou 4 ?). La dynamométrie manuelle pourrait être utilisée en complément du MRC chez ces patients présentant un déficit peu ou moyennement important.

Avant de tester sa force musculaire, il est important de s'assurer de la bonne compréhension du patient et de sa coopération. Un moment privilégié pour effectuer la première mesure est certainement le début du sevrage ventilatoire (première épreuve de ventilation spontanée), d'une part parce que le patient est le plus souvent réveillé à ce stade (sauf patients cérébro-lésés), et d'autre part parce que la mise en évidence d'un déficit moteur sévère risque de prolonger le sevrage de la ventilation mécanique. La mesure de la force musculaire peut être répétée toutes les semaines, et doit en tout état de cause être effectuée au moment de la sortie du patient de réanimation, afin d'identifier les patients qui auront besoin d'une kinésithérapie intensive.

En dehors de la recherche clinique, le recours à l'électroneuromyogramme (ENMG) n'est nécessaire qu'en cas de doute diagnostique, finalement assez rare et suggéré par une présentation clinique ou un contexte atypiques, en cas d'absence complète de régression des symptômes, même partielle, en 7 à 15 jours, ou en cas de troubles de conscience persistants empêchant la détection clinique.

Si on se focalise sur des patients ayant nécessité une prise en charge de plusieurs jours en réanimation, l'incidence des NMRs est élevée. Après une semaine passée sous ventilation mécanique, un patient sur deux environ présente un déficit moteur franc (MRC < 48) (16, 18). Ce déficit persiste au-delà d'une semaine chez la moitié des patients (19), ce qui au passage souligne que la fréquence de la pathologie dépend beaucoup du moment où elle est identifiée au cours du séjour en réanimation. Des anomalies électrophysiologiques peuvent être identifiées bien avant le réveil du patient.

Le retentissement d'une NMR est important. Il est double : ventilatoire et locomoteur. La NMR touche les muscles respiratoires aussi bien sur le plan électrophysiologique ou histologique (20, 21) que clinique (18). La durée de sevrage des patients avec NMR dépasse

de 3 (22) à 13 (23) jours celle des patients indemnes. Cette prolongation n'est pas uniquement le reflet de la gravité de la pathologie initiale ou d'une comorbidité sévère, mais une conséquence directe de la NMR (22). Après un sevrage considéré comme réussi, le risque de réintubation reste important (23), parfois différé de plusieurs jours. Les complications liées à la prolongation de la ventilation mécanique contribuent très vraisemblablement à la surmortalité résiduelle récemment mise en évidence chez les patients présentant une NMR au moment du réveil (16, 24).

Une fois le patient sevré du respirateur, même si l'amélioration de la fonction locomotrice peut se faire en quelques jours ou semaines, le retour à une force musculaire proche de la normale et la capacité à déambuler sans aide peuvent aussi prendre plusieurs mois. Au décours d'un ARDS grave, des difficultés importantes à la marche, non liées à une atteinte pulmonaire séquellaire, persistent jusqu'à 12 mois après la sortie de réanimation (25) contribuant indiscutablement à l'altération de la qualité de vie rapportée par les patients.

La NMR est avant tout la conséquence d'une agression aiguë grave, le plus souvent dans un contexte de SIRS associé à une défaillance multiviscérale. Quel que soit le marqueur utilisé (score de gravité initiale, sévérité ou durée de la défaillance multiviscérale, durée de recours aux catécholamines…), le lien entre NMR et l'agression aiguë qui a amené le patient en réanimation quelques jours plus tôt a été identifié dans de nombreuses études observationnelles (14, 26). Bien que de multiples situations puissent induire un SIRS (pancréatite aiguë, polytraumatisme, arrêt cardiaque…), le sepsis en est la première cause. C'est donc un facteur de risque important de NMR, même si cette association n'apparaît pas toujours dans les études de facteurs de risque, probablement en raison de l'association forte entre sepsis et défaillance multiviscérale. La responsabilité d'autres facteurs, comme l'utilisation de corticoïdes ou l'hyperglycémie, est beaucoup moins bien établie.

Enfin, deux facteurs, encore à ce jour symboliques d'un séjour en milieu de réanimation semblent pouvoir aggraver franchement les lésions déclenchées par une défaillance multiviscérale sévère : l'immobilisation prolongée et la sédation excessive. Chez le sujet sain, la force musculaire décroit de 1% par jour d'alitement complet. La force musculaire d'un membre immobilisé dans un plâtre décroit de 25% en 7 jours. Le patient de réanimation sous ventilation mécanique est le plus souvent soumis à une immobilisation complète ou quasi-complète. Bien que celle-ci ne puisse vraisemblablement pas expliquer à elle seule les tableaux de tétraparésie sévère ou tétraplégie observée chez les patients de réanimation, plusieurs études observationnelles comportant une analyse multivariée des facteurs de risque suggèrent que la durée de l'immobilisation peut contribuer à l'installation et la pérennisation de la NMR (19, 27, 28), et ceci indépendamment de la sévérité de la défaillance multiviscérale initiale. La mise en évidence du rôle délétère de l'immobilisation et du déconditionnement musculaire a amené à tester la faisabilité et l'efficacité de plusieurs méthodes préventives. Ainsi, dans un essai randomisé des patients ayant nécessité plus de 5 j de ventilation mécanique, une séance quotidienne après le réveil de mouvements de pédalage des membres inférieurs, au lit ou au fauteuil, à l'aide d'un pédalier délivrant un niveau d'assistance variable a permis d'augmenter la force musculaire quadricipitale, la capacité à la marche et la qualité de vie à la sortie de l'hôpital (29).

Plus ambitieux encore sont les programmes de « early mobility therapy » (EMT), basés sur l'accompagnement du patient dans la réalisation précoce et graduelle, sous la

supervision d'un ou plusieurs kinésithérapeutes et infirmiers, de mouvements de mobilisation dans le lit, du lit vers le fauteuil, du maintien de la station debout au pied du lit voire de déambulation courte dans l'unité de réanimation, que le patient soit ou pas sous ventilation mécanique. Ce type de programme s'est avéré dénué de risque d'auto-extubation ou d'arrachement de cathéters, bien toléré (sous couvert du respect de critères neurologiques, respiratoire et hémodynamiques stricts) et réalisable dès les tout premiers jours en réanimation (30, 31). Dans deux essais thérapeutiques récents (31, 32), dont un randomisé (32), les patients soumis à un programme EMT ont pu quitter plus précocement la réanimation puis l'hôpital, et présentaient un état fonctionnel et un niveau d'autonomie à la sortie de l'hôpital meilleurs que ceux ayant reçu une kinésithérapie minimaliste. Le gain en termes de force musculaire pure mesurée par le score MRC était cependant négligeable, ce qui suggère que ce type de programme n'influence pas la sévérité de la NMR mais permet vraisemblablement aux patients d'apprendre à mieux gérer le handicap induit par la NMR.

Malgré leur caractère prometteur, il n'est pas certain que de tels programmes soient applicables rapidement à une large échelle dans les services de réanimation français, souvent sous-dotés en kinésithérapeutes et infirmières. En outre, la faisabilité chez les patients chirurgicaux équipés de systèmes de drainage, et dont la mobilisation est fréquemment douloureuse, n'a pas été étudiée. L'électrostimulation musculaire, dont les effets bénéfiques ont été montrés sur la force musculaire et le niveau d'autonomie chez les patients insuffisants respiratoires ou cardiaques chroniques, n'a pas fait l'objet d'évaluation en réanimation à ce jour.

Les nouvelles stratégies de sédation, basées sur la titration régulière des agents hypnotiques et morphiniques, ou sur l'interruption quotidienne de la sédation permettent de diminuer considérablement les durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation et à l'hôpital. Bien qu'il n'ait pour l'instant pas été clairement établi que ces effets bénéfiques étaient attribuables au moins en partie à une diminution de l'incidence et de la sévérité des NMR, les niveaux plus légers de sédation résultant de ces stratégies ont vraisemblablement un impact sur la survenue des NMRs. D'abord une sédation plus légère est le plus souvent associée à un réveil plus précoce ou plus fréquent, permettant le maintien d'un tonus musculaire et d'un certain niveau d'activité musculaire spontanée, même minime, et limitant ainsi l'immobilisation musculaire, facteur de risque important des NMRs. Par ailleurs, un réveil plus précoce signifie la possibilité pour le patient d'interagir plus rapidement avec le personnel soignant, prérequis indispensable à l'initiation d'un programme de mobilisation précoce.

Dysfonction cognitive aiguë de réanimation

La symptomatologie de la dysfonction cognitive aiguë de réanimation (DCAR) reprend les différents éléments du syndrome confusionnel, en associant à des degrés divers et de façon fluctuante un défaut d'attention, une désorientation temporospatiale, une altération des capacités d'interprétation avec désorganisation de la pensée, une altération de mémorisation et des hallucinations visuelles voire auditives. Le comportement peut être altéré sous la forme d'une prostration et d'une indifférence (« hypoactive delirium » des anglo-saxons) ou à

l'inverse d'une agitation plus ou moins importante (« hyperactive delirium »). Une inversion du rythme nycthéméral est fréquente.

Plusieurs instruments développés et validés en réanimation sont disponibles pour identifier voire quantifier la DCAR. Dans l'Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (33), le diagnostic de DCAR repose sur la présence d'au moins 4 critères sur une liste de 8 critères reprenant les principaux éléments sémiologiques de la DCAR. Le patient ne doit être ni comateux ni stuporeux, il doit pouvoir ouvrir les yeux à la stimulation douloureuse légère. Dans la CAM-ICU (34), le diagnostic de DCAR repose sur la présence d'un défaut d'attention et d'une fluctuation de la symptomatologie neurocognitive, associés soit à une altération des capacités d'interprétation soit à un trouble de la vigilance quelque soit sa profondeur, un patient totalement comateux pouvant donc curieusement être considéré comme atteint d'une DCAR. Ce dernier critère à été légèrement modifié par la suite (35), les patients comateux (absence d'ouverture des yeux quelque soit la stimulation douloureuse) étant exclus du cadre diagnostique, les patients nécessitant une stimulation douloureuse forte pour obtenir une ouverture des yeux (patients stuporeux) y étant néanmoins maintenus. La corrélation entre les 2 scores est élevée (36). Cependant, la sensibilité de la CAM-ICU est plus élevée que celle de la ICDSC (37), probablement parce que dans la CAM-ICU certains patients sont considérés comme ayant une DCAR dans sa forme « hypoactive » alors qu'ils présentent une altération importante de la conscience (stupeur), qui en réanimation peut être due à une sédation résiduelle et pas nécessairement à une DCAR. La spécificité de la ICDSC est en revanche plus élevée que celle de la CAM-ICU (37).

Lorsqu'elle est recherchée de façon systématique à l'aide d'instruments cliniques spécifiques, la survenue d'une DCAR s'avère être particulièrement fréquente, puisqu'elle est identifiée au moins une fois pendant le séjour en réanimation chez 20 % (38) à 80 % (35) des patients, selon l'instrument utilisé. Cette fréquence pourrait encore augmenter avec l'âge croissant des patients pris en charge en réanimation. Par ailleurs, la tendance actuelle visant à promouvoir une sédation plus légère et un réveil rapide favorise un diagnostic plus précoce de la DCAR. Longtemps négligé, notamment dans sa forme hypoactive, ce trouble cognitif s'est en fait révélé, au travers de plusieurs études observationnelles, être associé de façon significative à une surmortalité hospitalière et une augmentation de la durée de séjour et des coûts en réanimation et à l'hôpital, et ceci indépendamment des autres facteurs influençant habituellement ces critères de jugement (35, 39, 40).

Les mécanismes physiopathologiques de la DCAR restent obscurs. Ils impliquent vraisemblablement des anomalies inflammatoires observées dans de nombreuses pathologies prises en charge en réanimation, comme le sepsis ou le choc septique, induites par les cytokines ou d'autres médiateurs de l'inflammation, associées à une dysfonction endothéliale aboutissant à des lésions micro vasculaires ischémiques ou hémorragiques. Un déséquilibre entre divers neurotransmetteurs est aussi suspecté (41). Les lésions sont vraisemblablement aggravées par l'hypotension et l'hypoxémie sévères ou prolongées. Les anomalies fonctionnelles et certaines lésions structurelles sont réversibles. D'autres lésions sont fixées, à l'origine de dysfonctions cognitives chroniques persistant sur plusieurs mois ou années au décours de la prise en charge en réanimation. Certaines DCAR pourraient aussi révéler un trouble cognitif chronique antérieur latent, en particulier chez le sujet âgé. Au total, près d'un

tiers des patients avec une DCAR présentent un trouble cognitif chronique au décours du séjour en réanimation (42).

Plusieurs facteurs de risque cliniques ont été identifiés, en particulier la sévérité de la pathologie initiale, l'âge, l'acidose, l'insuffisance rénale aiguë, les antécédents d'alcoolisme ou d'hypertension. Une association significative entre benzodiazépines ou morphiniques d'une part, et DCAR d'autre part, a été plusieurs fois rapportée (38, 43). Cependant le sens d'une éventuelle relation de causalité entre DCAR et hypnotiques ou morphiniques est longtemps resté incertain : les doses élevées d'hypnotiques ou morphiniques sont-elles une cause de DCAR, ou reflètent-elles l'intensité du traitement mis en œuvre pour le contrôler, en particulier dans sa forme hyperactive (agitée) ? Plusieurs études récentes sont venues apporter un début de réponse à cette question. La première, prospective observationnelle, a établi une relation chronologique significative entre l'administration de lorazépam IV (benzodiazépine largement utilisée en Amérique du Nord, non disponible en France sous cette forme galénique) et la survenue d'une DCAR, indépendamment d'autres variables susceptibles de la favoriser. Deux essais randomisés comparant la dexmédéthomidine au lorazépam (44) et au midazolam (45) ont montré une réduction significative de l'incidence d'un syndrome confusionnel chez les patients sous dexmédéthomidine. Ces travaux suggèrent fortement que les benzodiazépines peuvent induire une confusion chez les patients de réanimation, et que la confusion est donc bien une complication possible du traitement par benzodiazépines, même si une interprétation alternative (les benzodiazépines, sans nécessairement induire une confusion, pourraient être simplement moins efficaces que d'autres drogues pour contrôler un état confusionnel) ne peut être totalement exclue.

La DCAR reste un diagnostic d'élimination, en raison des nombreux facteurs pouvant déclencher ou aggraver un syndrome confusionnel en réanimation. Après s'être assuré de l'absence de signes neurologiques de localisation, une enquête étiologique précise est donc indispensable, à la recherche, entre autres, d'anomalies métaboliques (dysnatrémie, hypophosphorémie, hypoglycémie…), d'un sepsis évolutif, de causes médicamenteuses (anti cholinergiques, morphiniques, corticostéroïdes, surdosage en certaines bêtalactamines …), d'un syndrome de sevrage (benzodiazépines, alcool, morphine) ou d'un globe vésical. La présence d'un trouble cognitif chronique préexistant peut aussi être une explication. Il est à noter qu'aucune des grandes études observationnelles qui ont permis de préciser la fréquence élevée de la DCAR et son effet délétère sur la durée de séjour et la mortalité–ne fait la distinction entre les syndromes confusionnels pour lesquels une cause curable peut être aisément identifiée et l'authentique DCAR pour laquelle l'enquête étiologique reste négative.

Les neuroleptiques du groupe des butyrophénones (comme l'halopéridol) sont couramment utilisés pour contrôler la DCAR installée, sans que leur efficacité ou leur supériorité sur d'autres classes thérapeutiques aient été clairement démontrés. Récemment, deux essais randomisés, mais conduits sur des effectifs relativement faibles de patients de réanimation, ont suggéré un effet curatif prometteur pour la quiétapine, un antipsychotique atypique, rajouté à l'halopéridol (46) , et la dexmédétomidine, comparée à l'halopéridol (47).

UNE COMPLICATION IDENTIFIABLE PLUSIEURS SEMAINES APRES LA SORTIE DE REANIMATION : LE SYNDROME DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

Plusieurs semaines ou mois après la sortie de réanimation, des désordres psycho-affectifs sont identifiés chez un nombre important de patients. Au premier rang figure la persistance, bien après l'exposition au stress de la prise en charge en réanimation et à son environnement hostile, d'un état dépressif ou anxieux. Ce dernier, dans sa forme complète, réalise un syndrome de stress post-traumatique (SSPT). Il se définit par une symptomatologie persistant plus d'un mois après un stress physique ou psychologique intense et combinant des flash-back intrusifs et envahissants, des comportements d'évitement de facteurs ou situations pouvant rappeler l'événement initial, et un état d'hyper vigilance (ou hyper stimulation) tendant à identifier en permanence un nouveau danger, le tout pouvant avoir un retentissement social ou professionnel important. Décrit initialement au décours de combat, d'attentat, d'agression, de catastrophe naturelle ou d'accident grave, son identification à la sortie d'un séjour en réanimation se fait de plus en plus précise. Dix à 15% des patients sortant de réanimation seront à moyen ou long terme concernés par ce syndrome (48, 49). Ces désordres psycho-affectifs contribuent vraisemblablement pour une part importante à l'altération durable de la qualité de vie ressentie par les patients après la prise en charge d'une pathologie lourde, tel un ARDS.

Un lien entre l'administration d'agents hypnotiques pendant le séjour en réanimation et le SSPT au décours de la réanimation est concevable, par le biais de l'influence des hypnotiques sur la genèse des souvenirs, au décours du séjour en réanimation, de phénomènes réels ou non survenus pendant le séjour en réanimation. Les souvenirs de phénomènes hallucinatoires (souvenirs hallucinatoires) auraient un effet favorisant, alors que les souvenirs de faits concrets (souvenirs factuels), même s'ils sont de nature désagréable, auraient un effet protecteur (50). Or, l'absence de souvenirs factuels et l'existence de souvenirs hallucinatoires pourraient être favorisées par une sédation lourde ou prolongée (49, 51). Un lien direct entre sédation et SSPT a même été mis en évidence dans 2 études observationnelles portant respectivement sur près de 240 et 150 patients de réanimation (48, 49). Il faut cependant noter que si une sédation lourde ou prolongée est associée dans ces 2 études avec la survenue d'un SSPT, ce dernier était aussi associé avec l'existence d'une agitation contrôlée non pas par l'administration d'hypnotiques mais par une contention mécanique. Même si ces données demandent vraisemblablement à être confirmées sur une échelle plus large, elles suggèrent qu'un juste niveau de sédation est nécessaire pour prévenir le SSPT, un excès comme une insuffisance étant vraisemblablement délétères.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. Crit Care Med 1999; 27:2609-15.

2. Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE: Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. BMJ 2002; 324:1386-9.
3. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade JC, Jabot J, Appere-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. Crit Care Med 2005; 33:120-127
4. Kress J, Pohlman A, O'Connor M, Hall J: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 2000; 342: 1471-7
5. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 2004; 32:1272-6
6. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: A Prospective Multicenter Patient-based Study. Anesthesiology 2007; 106:687-95
7. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabre L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. Chest 1993; 103:557-64
8. Barrientos-Vega R, Mar Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C, Robas-Gomez A, Cuena-Boy R, Ayensa-Rincon A: Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. Crit Care Med 1997; 25:33-40.
9. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial. Chest 2001; 119:1151-9.
10. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial. Crit Care 2005; 9:R200-10
11. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, Schoen A, van Zanten AR, Foudraine NA, et al. Remifentanil-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. Intensive Care Med 2009; 35:291-8
12. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. Crit Care Med 2006; 34:1691-9
13. Quenot JP, Ladoire S, Devoucoux F, Doise JM, Cailliod R, Cunin N, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2007; 35:2031-6
14. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. Intensive Care Med 2007; 33:1876-91.
15. De Jonghe B, Lacherade JC, Durand MC, Sharshar T: Critical illness neuromuscular syndromes. Neurol Clin 2008; 26:507-20

16. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:261-8
17. Fan E, Ciesla ND, Truong AD, Bhoopathi V, Zeger SL, Needham DM. Inter-rater reliability of manual muscle strength testing in ICU survivors and simulated patients. Intensive Care Med 2010;36:1038-43.
18. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. Crit Care Med 2007; 35:2007-15
19. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. JAMA 2002; 288:2859-67.
20. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. N Engl J Med 2008; 358:1327-35
21. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. J Neurol Sci 1998; 159:186-93
22. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? Intensive Care Med 2004; 30:1117-21
23. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcia-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. Crit Care Med 2005; 33:349-54
24. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P, et al. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. Crit Care Med 2009; 37:3047-53
25. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2003; 348:683-93.
26. De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H: Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. Crit Care Med 2009; 37:S309-15
27. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, et al.: Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. Chest 1991; 99:176-84
28. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ: Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. Neurology 2005; 64:1348-53
29. Burtin C, Clrerckx B, Ferdinande P: Effectiveness of early exercise in critically ill patients: preliminary resulsts. Am J Respir Crit Care Med 2007; 177:A594
30. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. Crit Care Med 2007; 35:139-45
31. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. Crit Care Med 2008; 36:2238-43

32. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet 2009; 373:1874-82
33. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. Intensive Care Med 2001; 27:859-64
34. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM- ICU). JAMA 2001; 286:2703-10.
35. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. Jama 2004; 291:1753-62
36. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). Intensive Care Med 2008; 34:431-6
37. van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. Crit Care Med 2009; 37:1881-5
38. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. Intensive Care Med 2001; 27:1297-304.
39. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. Intensive Care Med 2007; 33:66-73
40. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 2004; 32:955-62
41. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. Crit Care 2008; 12 Suppl 3:S3
42. Jackson JC, Mitchell N, Hopkins RO. Cognitive functioning, mental health, and quality of life in ICU survivors: an overview. Crit Care Clin 2009; 25:615-28
43. Micek ST, Anand NJ, Laible BR, Shannon WD, Kollef MH. Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. Crit Care Med 2005; 33:1260-5
44. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. Jama 2007; 298:2644-53
45. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. Jama 2009; 301:489-99
46. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Crit Care Med 2010; 38:419-27
47. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. Crit Care 2009; 13:R75

48. Jones C, Backman C, Capuzzo M, Flaatten H, Rylander C, Griffiths RD. Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care. Intensive Care Med 2007; 33:978-85
49. Weinert CR, Sprenkle M. Post-ICU consequences of patient wakefulness and sedative exposure during mechanical ventilation. Intensive Care Med 2008; 34:82-90
50. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirrow PM. Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. Crit Care Med 2001; 29:573-80.
51. Samuelson K, Lundberg D, Fridlund B. Memory in relation to depth of sedation in adult mechanically ventilated intensive care patients. Intensive Care Med 2006; 32:660-7