

## Le *delirium* post-opératoire

Dr Franck Verdonk  
Hôpital Saint Antoine - Département d'Anesthésie et Réanimation  
184, rue du Faubourg Saint Antoine - 75012 Paris - France  
Tel: + 33 1.49.28.20.00  
Mail : franck.verdonk@aphp.fr

Conflits d'intérêts : Aucun

### Points Essentiels

- Le *delirium* post-opératoire (POD) est une complication fréquente des chirurgies majeures. Il touche jusqu'à 70% des patients âgés de plus de 60 ans dans la période post-opératoire.
- Le POD est un facteur indépendant de morbi-mortalité, d'une durée d'hospitalisation prolongée et de troubles cognitifs et/ou fonctionnels à long terme, eux-mêmes à l'origine d'une dépendance et de coûts sociaux et financiers importants.
- La physiopathologie du POD et son lien avec les troubles cognitifs persistants post-opératoires restent incomplètement compris. Trois hypothèses principales en lien avec la chirurgie ont été proposées: i/ une diminution de la synthèse et de la libération des neurotransmetteurs, ii/ une atteinte circulatoire et iii/ un processus neuro-inflammatoire.
- Les facteurs protecteurs sont une réserve cognitive élevée et une activité physique régulière ouvrant la voie à l'opportunité d'une pré-habilitation cognitive et physique pour prévenir l'incidence du POD.
- Un dépistage et un diagnostic précoces via des échelles dédiées (CAM/Nu-DESC) sont des facteurs essentiels à la réduction de la durée et de la morbidité du POD.
- Les principales stratégies péri-opératoires préventives incluent la réduction des médicaments à activité anti-cholinergique, l'intégration dans des circuits de prise en charge dédiée, le monitoring de la profondeur d'anesthésie ainsi qu'une analgésie post-opératoire multimodale. Sont également à discuter l'utilisation de molécules pharmacologiques tels que les alpha2-agonistes ou la kétamine.
- Il n'existe aucune prise en charge thérapeutique du POD si ce n'est l'utilisation d'anti-psychotiques dans le cadre particulier du POD hyperactif. Les benzodiazépines sont à proscrire.
- Aucune technique particulière d'anesthésie n'est à privilégier chez les patients à risque (anesthésie générale vs anesthésie loco-régionale).

## Introduction

Le *delirium* postopératoire (*post-operative delirium* – POD) est une complication critique de la chirurgie majeure et affecte jusqu'à 70% des patients chirurgicaux âgés de plus de 60 ans mais peut survenir chez des patients de tous âges, y compris en pédiatrie. C'est une complication fréquente chez les enfants d'âge périscolaire, motivant des recommandations de la *US Food and Drug Administration* (FDA) de restreindre les interventions chirurgicales et l'anesthésie avant l'âge de 3 ans. Le *delirium* est un trouble psychiatrique défini comme une entité clinique au sein de la cinquième édition du *Diagnostic and Statistical Manual de l'American Psychiatric Association* (DSM-V) – tableau 1. Il associe une altération de la conscience, des troubles cognitifs, de cycle du sommeil et des troubles psychomoteurs avec un début et une fluctuation rapides des symptômes. Ceux-ci interviennent fréquemment après une courte période de temps libre (24-48h) suivant la chirurgie et peuvent durer jusqu'à 5 jours après la chirurgie [1].

Le *delirium* est un facteur indépendant de morbidité et de mortalité et est associé à des durées d'hospitalisation prolongées, à l'institutionnalisation et à des troubles cognitifs sur le long terme. L'incidence du POD augmentera sensiblement dans un avenir proche. Dans les pays développés, la prévalence des interventions chirurgicales chez les personnes âgées - actuellement environ 25-30% des 234 millions de procédures chirurgicales majeures annuelles dans le monde- continuera de croître en raison de l'augmentation de l'espérance de vie. Les coûts de santé supplémentaires associés au *delirium* dépassent 50 000 € par patient et par an en raison du séjour prolongé à l'hôpital, du risque accru de soins de longue durée ou d'institutionnalisation et du risque de développer une démence ou des troubles cognitifs. [2]

Par conséquent, la prévention du POD est un objectif majeur dans le contexte péri-opératoire et, en cas de POD diagnostiqué, une intervention rapide et efficace est essentielle.

## Le *delirium* post-opératoire

### *Données cliniques.*

La présentation clinique du *delirium* est variable. Typiquement, considérant les caractéristiques psychomotrices du *delirium*, trois différents types peuvent être décrits : hyperactif, hypoactif et mixte. Le *delirium* hyperactif est caractérisé par des symptômes allant de l'agitation motrice à la perte de contrôle, alors que le *delirium* hypoactif se caractérise par un ralentissement psychomoteur, une réduction de la parole ou de son débit et/ou à une réduction de la vigilance. Le *delirium* mixte associe ces deux caractéristiques qui peuvent être présentes en alternance rapide sur moins de 24 heures. La prévalence rapportée des trois sous-types varie considérablement. On estime que seulement 20 à 30% de tous les *deliriums* sont de type hyperactif, alors que près de 50% sont de type mixte et 20 à 30% purement hypoactifs [3]. Un âge > 80 ans semble être un facteur de risque pour la forme hypoactive.

L'intérêt de mettre en évidence ces sous-types de *delirium* est triple. Premièrement, cela met en lumière la nécessité d'avoir des outils spécifiques permettant de diagnostiquer le *delirium*, les *deliriums* mixtes ou hypoactifs étant spontanément peu diagnostiqués du fait de la pauvreté des signes cliniques [4]. Deuxièmement, ces sous-types semblent corrélés au pronostic. Le *delirium* hyperactif est associé à un meilleur pronostic que les types hypoactif et mixte [5]. Troisièmement la réponse aux traitements varie en fonction des types de *delirium*, ce qui suggère par ailleurs une physiopathologie distincte.

Il existe de nombreux facteurs de risque péri-opératoires identifiés comme prédictifs de POD dans la littérature [6]:

- caractéristiques pré-opératoires (personnes âgées de plus de 65 ans, syndrome d'apnée obstructive du sommeil, état cognitif préexistant altéré, antécédents de maladie neurologique ou psychiatrique, troubles métaboliques, hypoalbumémie, traitements anti-cholinergiques pré-opératoires), addiction (alcool, drogues), type de chirurgie (chirurgie cardiaque ou orthopédique et chirurgie en urgence)
- facteurs intra-opératoires (hypoxie, hypotension, saignement majeur)
- facteurs post-opératoires (hypothermie, sepsis, accident vasculaire cérébral, troubles métaboliques, douleurs, utilisation de molécules telles que les benzodiazépines, les opioïdes, les médicaments anticholinergiques)

Il est donc essentiel de rechercher devant tout POD, une étiologie somatique permettant la détection précoce et le traitement de complications post-opératoires majeures telles qu'un sepsis.

Il existe un certain nombre de facteurs protecteurs, dont la «réserve cognitive» et l'activité sportive [7]. La réserve cognitive est définie comme un processus actif par lequel une altération du Système Nerveux Central (SNC) est prise en charge avec la plus grande efficacité. Elle peut être corrélée au niveau de scolarité du patient. Ces deux facteurs protecteurs peuvent être expliqués de deux manières différentes : un niveau de scolarité élevé est associé une atrophie moindre de l'hippocampe à un âge élevé et l'activité physique pourrait favoriser une fonction cardiovasculaire saine et donc diminuer le risque d'atteinte vasculaire du SNC. La mise en évidence de ces facteurs motive le développement actuel d'études cliniques s'intéressant au rôle de la pré-habilitation physique et cognitive sur l'incidence du POD [8]. Une autre hypothèse récente s'intéresse à la prise chronique d'antidépresseurs comme facteur protecteur.

### ***Outils diagnostiques***

Des outils cliniques très fiables sont maintenant disponibles pour mettre en évidence le *delirium* au lit du patient. Ses principales caractéristiques diagnostiques (en accord avec les critères du DSM-V) comprennent l'apparition soudaine et fluctuante des symptômes, l'inattention, l'altération du niveau de conscience et la perturbation de la cognition. L'échelle de référence est l'échelle CAM (*Confusion Assessment Method*) [9]. Avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 89%, elle a été validée en terme d'évolution du score corrélée au statut du patient et en terme de reproductibilité inter-observateur après entraînement. C'est l'échelle de référence dans plus de 4 000 études publiées à ce jour et elle est traduite en français. Elle est également déclinée pour évaluer la confusion dans d'autres domaines tels que les unités de soins intensifs (CAM-ICU) avec une adaptation pour les patients intubés et incapables de parler. Une échelle destinée au personnel infirmier présente également une haute sensibilité (95%) et spécificité (87%) pour le diagnostic de *delirium* (la *Nursing Delirium Screening Scale* ou Nu-DESC) [10]. D'autres échelles peuvent être utilisées avec, par exemple, le score RASS, en particulier en Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (SSPI) qui permet d'évaluer l'agitation [11]. Les échelles *Delirium Rating Scale* ou *Memorial Delirium Assessment* ne semblent pas adaptées à un usage en SSPI en particulier du fait de la durée d'évaluation qui est plus longue que celle de la CAM (réalisable en général en une minute).

### ***Physiopathologie***

Les *substratums* neurobiologiques du POD restent incomplètement compris. Or leur compréhension est essentielle pour développer des prises en charge préventives et thérapeutiques efficaces. L'une des raisons expliquant cette compréhension incomplète est la difficulté de transposer les symptômes cliniques du *delirium* dans des modèles animaux expérimentaux. A ce jour, trois hypothèses principales ont été proposées i/ un désordre métabolique global ou iatrogène conduisant à une diminution de la synthèse et de la libération des neurotransmetteurs [12], ii/ une atteinte circulatoire impliquant une activation endothéliale et des modifications de la barrière hémato-encéphalique (BHE) [13] et iii/ la neuro-inflammation [14], qui est particulièrement mais non exclusivement observée au cours de processus inflammatoires systémiques tels que le sepsis.

La *neuro-transmission* est altérée au cours des processus inflammatoires, tels que la chirurgie - y compris en condition aseptique, du fait de la production locale de médiateurs de l'inflammation et d'une dérégulation métabolique. Ceci pourrait participer à une activité neuronale réduite ou aberrante et par conséquent au *delirium*. Une des hypothèses principales est l'hypochoolinergie. Cette hypochoolinergie globale est secondaire à un défaut de production d'acétylcholine (sous la dépendance de l'acétyl-CoA) et à un dysfonctionnement cholinergique pré-, per- et post-synaptique. Plusieurs études, y compris en réanimation, ont mis en évidence une forte association entre l'activité anticholinergique du plasma et l'incidence du *delirium*. Pour mémoire, l'acétylcholine se lie aux récepteurs nicotiniques dans le SNC afin de moduler la cognition, l'apprentissage et la mémoire. L'utilisation de médicaments aux propriétés anticholinergiques, largement utilisés en médecine péri-opératoire, peut également induire un *delirium* par un antagonisme compétitif des récepteurs muscariniques post-synaptiques qui sont distribués de manière ubiquitaire dans le SNC. Certaines études ont montré qu'une hypoactivité cholinergique chronique du diencephale était un facteur prédictif majeur de dysfonction cérébrale au cours de l'inflammation systémique. Par ailleurs, le système cholinergique est modulé par d'autres neuro-transmetteurs que sont les monoamines telles que la dopamine, la noradrénaline ou la sérotonine [12]. Or au cours de l'inflammation systémique, la synthèse de tous ces neuro-transmetteurs est altérée du fait de l'augmentation des concentrations en acides aminés comme le tryptophane ou la tyrosine. Ces phénomènes semblent prédominer dans le cortex et dans l'hippocampe, et peuvent être médiés par le NO, les cytokines et les prostaglandines. L'importance de ces voies de transmission mono-aminergiques dans la physiopathologie du *delirium* est confirmée par l'utilisation de dexmédétomidine, un agoniste sélectif des récepteurs alpha2-adrénergiques exprimés dans le *locus coeruleus*, qui est associée une moindre incidence de *delirium* après chirurgie orthopédique [15] ou dans le contexte de la chirurgie pédiatrique.

En outre, l'activité sympathique induite par l'anesthésie et la chirurgie est à l'origine de la production de glucocorticoïdes qui peuvent jouer un rôle clé dans la physiopathologie du *delirium* [16].

L'association des *troubles macro-, micro-circulatoires*, de la dysfonction endothéliale et du découplage neuro-vasculaire secondaires à la chirurgie est à l'origine, dans les études radiologiques post-opératoires, de lésions ischémiques chez près de 55% des patients opérés en chirurgie cardiaque [17,18]. Le monitoring cérébral de saturation tissulaire en oxygène (StO<sub>2</sub>) pourrait ainsi être prédictif de POD. Une étude allemande s'intéressant spécifiquement au POD conclut qu'une saturation cérébrale tissulaire pré ou per-opératoire inférieure à 50% était associée à l'occurrence du POD [19]. Une revue Cochrane totalisant 15 études analysant l'oxymétrie cérébrale et son impact sur les troubles cognitifs post-opératoires ne conclut pas précisément à l'intérêt d'une prise en compte active de l'oxymétrie tissulaire dans la prise en charge des patients en chirurgie adulte ou pédiatrique pour la prévention des troubles cognitifs

post-opératoires (POD ou POCD) [20]. Il a également été démontré que le taux d'hématocrite pré-opératoire, en chirurgie cardiaque était prédictif de la morbidité postopératoire. Ainsi Karkouti et coll. ont mis en évidence une augmentation de 10 % du taux d'accidents vasculaires cérébraux pour chaque perte de point d'hématocrite < 21 % [21]. D'autres études ont montré que les hématocrites inférieures à 23 % étaient des facteurs de risque indépendants de lésions neurologiques en chirurgie cardiaque.

Les médiateurs pro-inflammatoires, tels que l'interféron  $\alpha$  ou  $\beta$ , l'IL-6 et l'IL-8 peuvent également directement contribuer à la genèse du *delirium* en majorant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et peuvent ainsi induire des troubles dans la neurotransmission.

Ces cytokines générées en périphérie interagissent avec le cerveau par différents biais: une voie neuronale directe *via* les afférences vagales, un transport direct à travers la barrière hémato-encéphalique lorsqu'elle est lésée ou en pénétrant directement dans le SNC par la région circum-ventriculaire dépourvue de barrière hémato-encéphalique. Ces cytokines entraînent une cascade d'activation ou *neuro-inflammation* au sein du SNC impliquant des cellules microgliales, seules cellules immunitaires résidentes du SNC. Leur activation exacerbe la toxicité et l'apoptose neuronale par amplification de la production/libération de cytokines pro-inflammatoires. Ceci est susceptible d'entraîner des symptômes cliniques du *delirium*. Dans un modèle murin de déclin cognitif induit par la chirurgie, il a été mis en évidence que le TNF- $\alpha$  induisait la synthèse d'IL-1 intra-cérébrale et que l'inhibition périphérique de TNF- $\alpha$  était capable de réduire la production d'IL-1 intra-parenchymateuse et le déclin cognitif [22]. D'autres études suggèrent que l'activation du système immunitaire périphérique chez des individus âgés mais en bonne santé provoque une réponse inflammatoire cérébrale exagérée en comparaison à ce qui peut être observé chez des sujets plus jeunes. Ceci pourrait être expliqué par un phénomène de *priming* microglial induit par le vieillissement. Dans ce cadre, une stimulation secondaire de ces cellules par un signal inflammatoire périphérique pourrait entraîner une libération exagérée de cytokines pro-inflammatoires, à l'origine d'un cercle vicieux pouvant expliquer les symptômes cliniques [23]. Ceci pourrait expliquer pourquoi les patients âgés sont particulièrement enclins à développer un *delirium*.

Il est à noter que ces données sont principalement expérimentales. Bien qu'il existe un nombre croissant d'études s'intéressant à ces processus chez l'homme, la mise en évidence de la neuro-inflammation *in situ* ou *via* des bio-marqueurs circulants n'est pas encore au point.

### ***Lien entre le délirium et le dysfonctionnement cognitif à long terme après la chirurgie.***

La dysfonction cognitive post-opératoire est une entité qui se distingue du *delirium* par ses critères diagnostiques (symptômes d'apparition progressive, persistants associés à des troubles de l'attention et non de la conscience avec une réversibilité variable) et un pronostic différent. Elle aussi, touche avec prédilection les sujets âgés et perdure pendant des mois, voire des années, avec des conséquences socio-économiques importantes.

Un grand nombre de travaux suggère un lien entre le *delirium* et la dysfonction cognitive post-opératoire. Ces deux entités présentent de nombreux facteurs de risque communs tels que le vieillissement, le sepsis ou le type de chirurgie (cardiaque), suggérant que ces deux entités partagent au moins en partie une physiopathologie commune [24]. Par ailleurs, le POD augmente le risque de dysfonction cognitive post-opératoire. Cela a été établi à la fois chez les patients en chirurgie cardiaque et chez les patients sous ventilation mécanique. Il est à noter

que le rôle de la neuro-inflammation associée à la chirurgie a été mis en évidence expérimentalement dans le développement d'une dysfonction cognitive post-opératoire. En effet, lorsque des macrophages dérivés de la moelle osseuse sont déplétés, la réponse immunitaire innée à la chirurgie est perturbée et la dysfonction cognitive post-opératoire réduite dans un modèle murin de chirurgie [25].

Ces résultats mettent en lumière l'importance et la nécessité du développement de stratégies efficaces et sûres visant à prévenir et à traiter le POD.

### ***Prévention et prise en charge***

Les options de prévention et de traitement du *delirium* ont été définies par des recommandations de l'*American Geriatrics Society* en 2014 [26] et plus récemment par l'*European Society of Anaesthesiology* en 2017 [27]. Du fait de l'absence d'une pharmacopée conséquente et de la pauvreté des données cliniques solides, la prévention non pharmacologique prend une place prépondérante dans ces recommandations. Par ailleurs la nécessité d'un schéma organisationnel de soins pertinent encadrant la période péri-opératoire pour les populations à risque (pédiatrie et gériatrie) semble essentielle. En cas de développement d'un *delirium*, la prise en charge immédiate des facteurs étiologiques et des symptômes a un impact majeur sur la réduction de sa durée et de ses conséquences.

Les interventions non pharmacologiques comprennent des interventions comportementales, des dispositifs de surveillance, de réadaptation, d'adaptation environnementale, de soutien psychologique et social et de réduction du nombre de médicaments prescrits. Ces recommandations s'appliquent à tous les patients âgés à risque.

Celles-ci peuvent s'énoncer ainsi :

#### *Prévention du delirium dans la période pré-opératoire :*

1/ Des interventions non pharmacologiques mises en place par une équipe médicale pluridisciplinaire doivent être discutées pour les patients adultes âgés à risque afin de prévenir le POD. L'approche la plus largement diffusée est celle du *Hospital Elder Life Program* (HELP), stratégie d'intervention multiple ciblant les facteurs de risque du POD [28]. Les interventions comprennent la réorientation spatiale et temporelle, des activités thérapeutiques, la réduction de la prescription de médicaments psychoactifs, la mobilisation précoce, la promotion du sommeil, le maintien de l'hydratation et de la nutrition ainsi que des solutions agissant sur la vue et l'ouïe. Ce programme est mis en œuvre par une équipe pluridisciplinaire qualifiée, assistée par du personnel infirmier ou des bénévoles formés. Initialement évalué *via* un essai clinique, plus de 10 études ont démontré que le HELP était efficace.

2/ Des programmes de formation continue concernant le *delirium* doivent être proposés aux professionnels de la santé.

3/ Chaque patient à risque doit pouvoir bénéficier d'une évaluation médicale préalable afin d'identifier et corriger les facteurs de risque de développement d'un POD.

4/ La prémédication pharmacologique (en particulier par les benzodiazépines) n'est pas toujours nécessaire et son utilisation systématique n'est pas recommandée [29]. Cependant, pour les patients très anxieux, un usage prudent de la prémédication pour la prévention et le traitement de l'anxiété peut être envisagé.

*S'intéressant à la prévention du delirium dans la période péri-opératoire :*

1/ L'utilisation d'alpha2-agonistes (dexmédétomidine ou clonidine) au cours de l'anesthésie pourrait être utile dans le cadre de la réduction de l'incidence de la POD après chirurgie cardiaque ou vasculaire [30,31]. L'utilisation de kétamine à doses infra-anesthésiques (<1 mg/kg) est débattue. Plusieurs études cliniques et expérimentales mettent en évidence un effet immuno-modulateur, une réduction de consommation de morphine post-opératoire et une réduction de l'excitotoxicité, en faisant une molécule candidate idéale. Deux études cliniques de faible effectif en chirurgie cardiaque indiquaient une diminution de la fréquence du POD et du POCD à une semaine de la chirurgie chez ayant bénéficié d'une injection de kétamine à l'induction [32,33]. Une étude récente de large effectif, l'étude PODCAST (*Prevention of Delirium and Complications Associated with Surgical Treatments*), ne retrouve pas cet effet sur l'incidence du POD aux posologies de 0,5 et 1 mg/kg [34]. Néanmoins une des limites de cette étude est le caractère hétéroclite du recrutement avec une proportion de patients « à risque » < 40%. Elle serait néanmoins susceptible de réduire l'incidence du POCD selon une méta-analyse récente [35].

2/ La gestion de la douleur (de préférence avec des médicaments non opioïdes) doit être optimisée pour éviter le POD. Il est à noter que certaines données observationnelles suggèrent que l'analgésie per-opératoire *via* une perfusion continue de rémifentanil pourrait réduire l'incidence du POD [36]. Par ailleurs, l'objectif principal étant la réduction de la douleur, l'utilisation d'une PCA de morphine n'est pas à exclure dans le cadre de la prise en charge du *delirium*. De même l'anesthésie loco-régionale (ALR) doit être systématiquement considérée que ce soit juste avant ou juste après la chirurgie en vue de contrôler la douleur.

3/ Les anti-cholinestérasiques ne doivent pas être prescrits pour prévenir ou traiter le POD.

4/ Les interventions non pharmacologiques mises en œuvre par une équipe interdisciplinaire doivent être reconsidérées lorsqu'un patient présente un POD afin d'éviter les conséquences cliniques.

5/ L'utilisation d'antipsychotiques (par exemple : halopéridol, rispéridone, olanzapine, quétiapine ou ziprasidone) à la plus faible dose efficace pour la durée la plus courte possible peut être réfléchi pour traiter les patients présentant un *delirium* hyperactif ou mixte lorsque leur agitation menace leur pronostic ou celui d'autres patients [37]. Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées comme traitement de première intention lors d'un POD hyperactif.

6/ Les antipsychotiques et les benzodiazépines doivent être évités pour le traitement du POD hypoactif.

7/ L'utilisation de moniteurs électroencéphalographiques (EEG) permettant de mesurer la profondeur de l'anesthésie au cours d'une anesthésie générale peut être utile pour prévenir le POD. L'objectif est d'éviter une sédation trop profonde ainsi que les *burst suppression* [38]. Il a également été démontré qu'une fluctuation importante de la pression artérielle (et non l'hypotension absolue ou relative), était prédictive du POD en chirurgie non cardiaque [39].

A noter qu'il n'existe à l'heure aucune donnée claire permettant de favoriser une modalité anesthésique particulière entre anesthésie générale et anesthésie loco-régionale (péri-médullaire ou tronculaire), mettant en évidence un rôle prééminent du type de chirurgie dans la genèse du POD [40].

Par ailleurs, bien que la littérature n'ait pas assez de données pour le recommander de manière formelle, il pourrait être utile de discuter

1/ L'utilisation prophylactique de médicaments antipsychotiques pour prévenir le POD

2/ La nécessité d'unités hospitalières spécialisées pour les soins hospitaliers des personnes âgées atteintes de POD (UPOG).

## Conclusion

Le POD est une complication fréquente qui nécessite des mesures préventives ainsi qu'un traitement immédiat et adéquat. Bien que de nombreuses études aient documenté les conséquences cliniques et économiques du POD, des interventions systématiques visant à en réduire l'incidence et la durée sont rarement mises en œuvre. Celles-ci combinent des approches non pharmacologiques avec des molécules anti-psychotiques. Bien qu'il existe encore des lacunes dans la compréhension de la physiopathologie du POD, de nouvelles perspectives thérapeutiques vont se développer sur la thématique de la modulation de la neuro-inflammation induite par la chirurgie. Des efforts sont encore à réaliser sur le versant organisationnel et sur le plan de la formation des équipes soignantes concernant le POD, sa reconnaissance, ses facteurs de risque, ses stratégies de prévention et de gestion, dans un contexte de vieillissement croissant de la population. L'objectif final est de réduire les altérations à long terme tels que le dysfonctionnement cognitif secondaire au POD, nuisant à la qualité de vie des patients.



## Bibliographie

1. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* [Internet]. 8 mars 2014 [cité 21 janv 2018];383(9920):911-22. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992774>
2. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-Year Health Care Costs Associated With Delirium in the Elderly Population. *Arch Intern Med* [Internet]. 14 janv 2008 [cité 21 janv 2018];168(1):27. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195192>
3. Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anestesiol* [Internet]. avr 2011 [cité 5 août 2019];77(4):448-56. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483389>
4. Rudolph JL, Marcantonio ER. Review articles: postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg* [Internet]. mai 2011 [cité 5 août 2019];112(5):1202-11. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474660>
5. Robinson TN, Raeburn CD, Tran Z V., Brenner LA, Moss M. Motor Subtypes of Postoperative Delirium in Older Adults. *Arch Surg* [Internet]. 1 mars 2011 [cité 5 août 2019];146(3):295. Disponible sur: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.2011.14>
6. Sanders RD, Coburn M, Cunningham C, Pandharipande P. Risk factors for postoperative delirium. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. nov 2014 [cité 21 janv 2018];1(6):404-6. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361180>
7. Tow A, Holtzer R, Wang C, Sharan A, Kim SJ, Gladstein A, et al. Cognitive Reserve and Postoperative Delirium in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. juin 2016 [cité 5 août 2019];64(6):1341-6. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27321616>
8. O'Gara B, Marcantonio ER, Pascual-Leone A, Shaefi S, Mueller A, Banner-Goodspeed V, et al. Prevention of Early Postoperative Decline (PEaPoD): protocol for a randomized, controlled feasibility trial. *Trials* [Internet]. 11 déc 2018 [cité 6 août 2019];19(1):676. Disponible sur: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-018-3063-z>
9. Inouye SK. Delirium in Hospitalized Older Patients: Recognition and Risk Factors. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. oct 1998 [cité 21 janv 2018];11(3):118-25. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9894730>
10. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, Joshi D, Wanamaker BL, Rios-Robles J, et al. Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* [Internet]. oct 2013 [cité 5 août 2019];111(4):612-8. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657522>
11. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal P V., Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 nov 2002 [cité 5 août 2019];166(10):1338-44. Disponible sur: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.2107138>
12. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet].

- juill 2008 [cité 5 sept 2016];63(7):764-72. Disponible sur:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18693233>
13. Vasunilashorn SM, Ngo L, Inouye SK, Libermann TA, Jones RN, Alsop DC, et al. Cytokines and Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. oct 2015 [cité 5 août 2019];70(10):1289-95. Disponible sur:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215633>
  14. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet (London, England)* [Internet]. 27 févr 2010 [cité 5 sept 2016];375(9716):773-5. Disponible sur:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189029>
  15. Kim DJ, Kim SH, So KY, Jung KT. Effects of dexmedetomidine on smooth emergence from anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 7 oct 2015 [cité 21 janv 2018];15(1):139. Disponible sur:  
<http://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-015-0127-4>
  16. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The Stress Response to Surgery and Postoperative Delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 17 sept 2013 [cité 5 août 2019];26(3):185-94. Disponible sur:  
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0891988713495449>
  17. Brown IV CH, Faigle R, Klinker L, Bahouth M, Max L, LaFlam A, et al. The Association of Brain MRI Characteristics and Postoperative Delirium in Cardiac Surgery Patients. *Clin Ther* [Internet]. 2015 [cité 5 août 2019];37(12):2686-99. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.10.021>
  18. EDMONDS HL. Protective Effect of Neuromonitoring during Cardiac Surgery. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1 août 2005 [cité 5 août 2019];1053(1):12-9. Disponible sur:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16179501>
  19. Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger K-U. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care* [Internet]. 2011 [cité 5 août 2019];15(5):R218. Disponible sur:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929765>
  20. Yu Y, Zhang K, Zhang L, Zong H, Meng L, Han R. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 17 janv 2018 [cité 5 août 2019];1:CD010947. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29341066>
  21. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, Beattie WS, Fedorko L, Wijeyesundera D, et al. Low Hematocrit During Cardiopulmonary Bypass is Associated With Increased Risk of Perioperative Stroke in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. oct 2005 [cité 5 août 2019];80(4):1381-7. Disponible sur:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16181875>
  22. Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BMJ, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 23 nov 2010 [cité 5 sept 2016];107(47):20518-22. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041647>
  23. MacLulich AMJ, Edelshain BT, Hall RJ, de Vries A, Howie SEM, Pearson A, et al. CEREBROSPINAL FLUID INTERLEUKIN-8 LEVELS ARE HIGHER IN PEOPLE WITH HIP FRACTURE WITH PERIOPERATIVE DELIRIUM THAN IN CONTROLS. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. juin 2011 [cité 5 août 2019];59(6):1151-3.

- Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21668926>
24. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol* [Internet]. août 2015 [cité 21 janv 2018];14(8):823-32. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442215001015>
  25. Degos V, Vacas S, Han Z, van Rooijen N, Gressens P, Su H, et al. Depletion of bone marrow-derived macrophages perturbs the innate immune response to surgery and reduces postoperative memory dysfunction. *Anesthesiology* [Internet]. mars 2013 [cité 24 juill 2016];118(3):527-36. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23426204>
  26. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society Abstracted Clinical Practice Guideline for Postoperative Delirium in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. janv 2015 [cité 21 janv 2018];63(1):142-50. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25495432>
  27. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borzodina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. avr 2017 [cité 21 janv 2018];34(4):192-214. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28187050>
  28. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A Multicomponent Intervention to Prevent Delirium in Hospitalized Older Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 4 mars 1999 [cité 21 janv 2018];340(9):669-76. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10053175>
  29. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, Cuvillon P, Carles M, Ripart J, et al. Effect of Sedative Premedication on Patient Experience After General Anesthesia. *JAMA* [Internet]. 3 mars 2015 [cité 5 août 2019];313(9):916. Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.1108>
  30. Ydemann M, Nielsen BN, Henneberg S, Jakobsen JC, Wetterslev J, Lauritsen T, et al. Intraoperative clonidine for prevention of postoperative agitation in children anaesthetised with sevoflurane (PREVENT AGITATION): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 1 janv 2018 [cité 5 août 2019];2(1):15-24. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(17\)30127-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(17)30127-X/fulltext)
  31. Duan X, Coburn M, Rossaint R, Sanders RD, Waesberghe JV, Kowark A. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth* [Internet]. août 2018 [cité 5 août 2019];121(2):384-97. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30032877>
  32. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Hudetz AG, et al. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. août 2009;53(7):864-72.
  33. Arrowsmith JE, Harrison MJ, Newman SP, Stygall J, Timberlake N, Pugsley WB. Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke* [Internet]. nov 1998 [cité 24 juill 2016];29(11):2357-62. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9804648>
  34. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah A Ben, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major

- surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* [Internet]. 15 juill 2017 [cité 2 janv 2019];390(10091):267-75. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28576285>
35. Hovaguimian F, Tschopp C, Beck-Schimmer B, Puhan M. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. oct 2018 [cité 5 août 2019];62(9):1182-93. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29947091>
  36. Liu D, Lyu J, Zhao H, An Y. The influence of analgesic-based sedation protocols on delirium and outcomes in critically ill patients: A randomized controlled trial. Colantuoni E, éditeur. *PLoS One* [Internet]. 14 sept 2017 [cité 5 août 2019];12(9):e0184310. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910303>
  37. Barr J, Pandharipande PP. The Pain, Agitation, and Delirium Care Bundle. *Crit Care Med* [Internet]. sept 2013 [cité 5 août 2019];41(9 Suppl 1):S99-115. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989099>
  38. Punjasawadwong Y, Chau-in W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-on P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 15 mai 2018 [cité 5 août 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011283.pub2>
  39. Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* [Internet]. sept 2015 [cité 5 août 2019];115(3):418-26. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616677>
  40. Patel V, Champaneria R, Dretzke J, Yeung J. Effect of regional versus general anaesthesia on postoperative delirium in elderly patients undergoing surgery for hip fracture: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 4 déc 2018 [cité 6 août 2019];8(12):e020757. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30518580>