

Risque cognitif et syndrome confusionnel post-opératoire

Matthieu Lilamand

AP-HP.Nord Université Paris Cité



Morceaux choisis...

- Réflexions préliminaires sur la confusion
- Agression cérébrale responsable de troubles cognitifs ou marqueur d'une pathologie neurocognitive non diagnostiquée ?
- Lien avec le déclin cognitif
- Lien avec biomarqueurs de neurodégénérescence
- Synthèse

Attention aux formes hypoactives sous-diagnostiquées



Forme « hypoactive » Obnubilation → Coma

Etiologies :

- Troubles métaboliques (Na, Glycémie, hyperCa)
- Iatrogénie (psychotropes, antalgiques)
- Toxiques
- Neuro
- Sepsis



Forme « hyperactive »

Agitation, troubles
comportement, hallucinations,
troubles du cours de la pensée,
délire...

Etiologies :

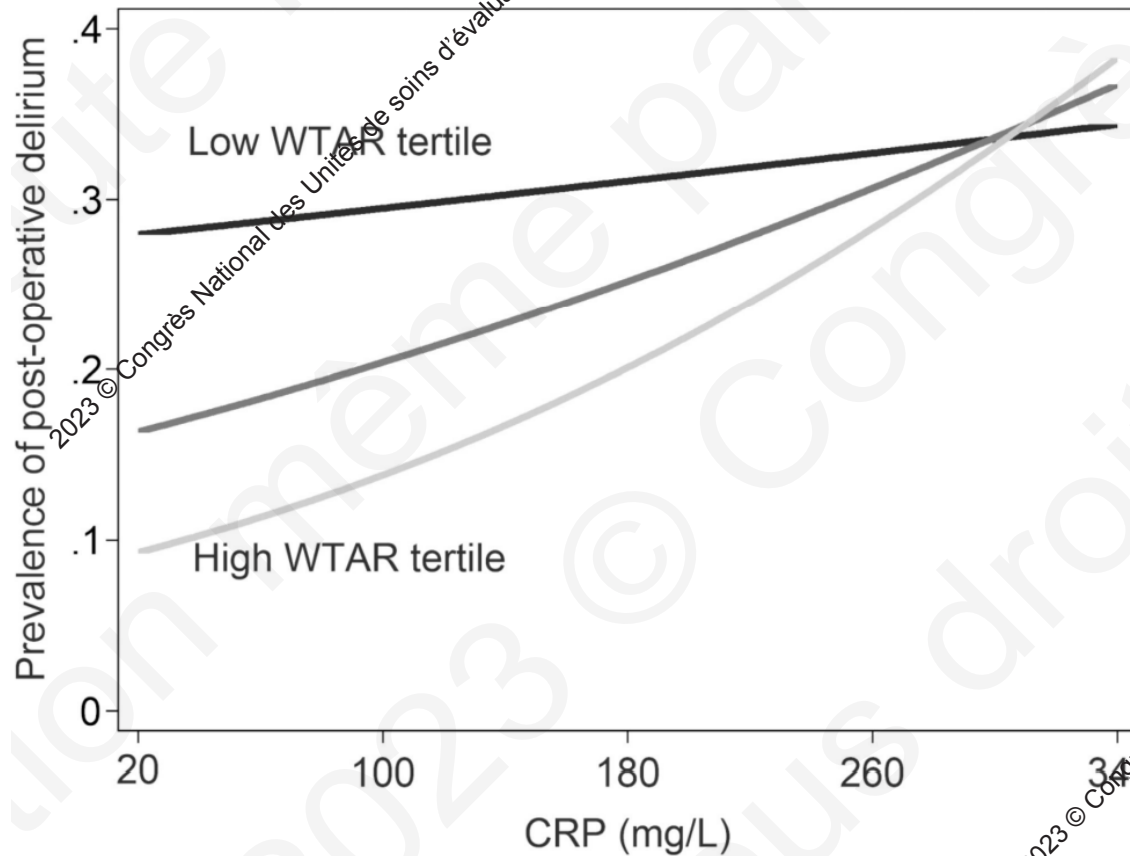
- Douleur
- RAU / Fécalome
- Fièvre / infection / inflammation
- Sd de sevrage
- Iatrogénie (anticholinergiques, ISRS, LDOPA...)

Les mêmes causes ne produisent pas toujours les mêmes effets !

La réserve cognitive tamponne l'agression cérébrale

Cizginer et al.

Page 17



Etude SAGES

Patients de 77 ans

Chirurgie majeure = 80 % orthopédie

Réserve cognitive :

- Education
- WTAR (langage)
- Cognitive Activities Scale
- Volume intra crânien

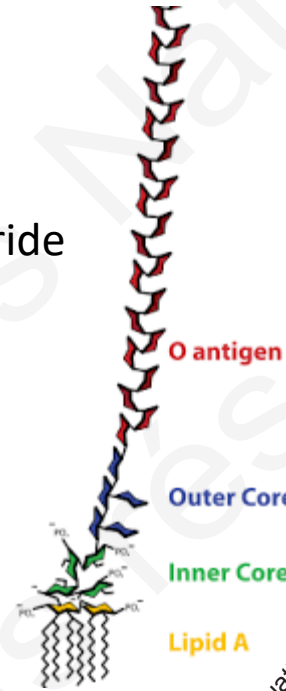
Cizginer J Geriatr Psychiatry
Neurol. 2017

Apport de modèles animaux : un exemple

Lésion cérébrale ou
injection prion



lipopolysaccharide



- Mort neuronale
- Activation de la microglie
- Diminution débit sanguin cérébral
- Défaut d'activation cholinergique

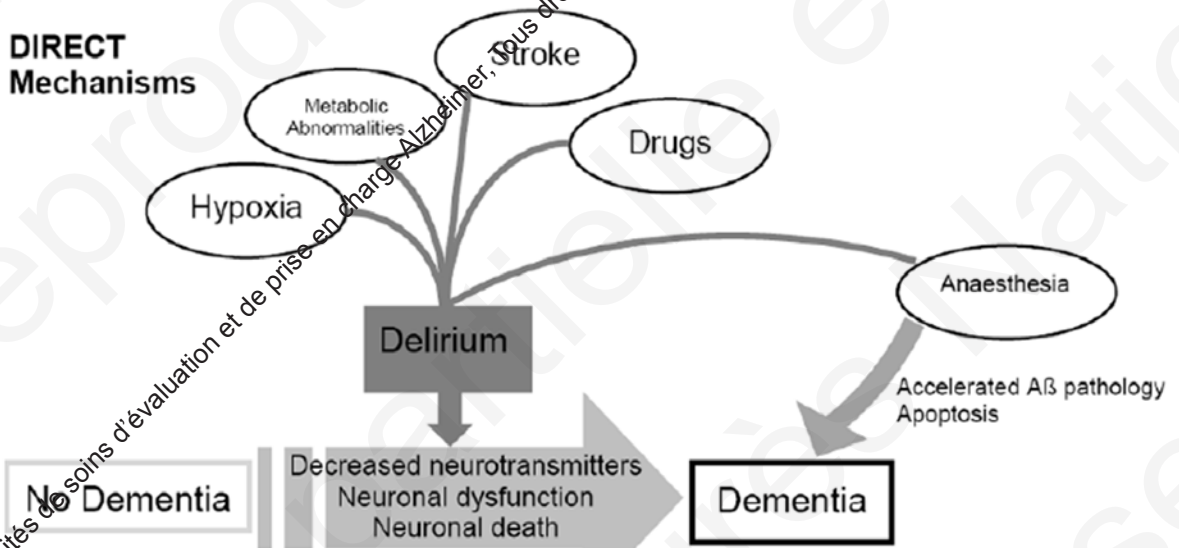
Cunningham C. Systemic inflammation and delirium: important co-factors in the progression of dementia. *Biochem Soc Trans.* 2011; 39:945–53. [PubMed: 21787328]

Semmler A, Okulla T, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Heneka MT. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. *J Chem Neuroanat.* 2005; 30:144–57. [PubMed: 16122904]

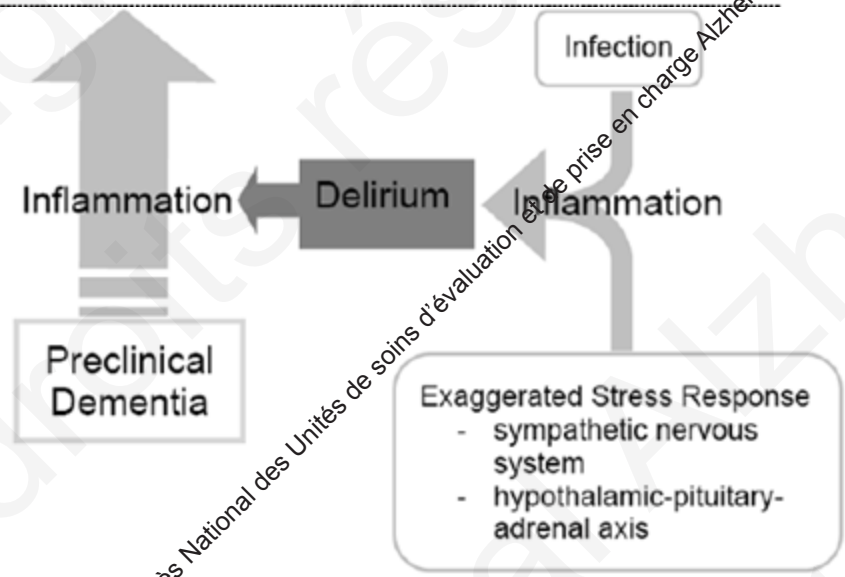
Confusion = cause ou conséquence des troubles cognitifs ?

- Confusion = marqueur de vulnérabilité
 - ➔ Démasque une pathologie neurocognitive silencieuse
 - ➔ Ou une faible réserve cognitive
- Médiateur d'une agression cérébrale
 - Anesthésie générale
 - Inflammation
 - Hypoxie
 - Hypoglycémie
 - ➔ Mort neuronale et séquelles cognitives
 - ➔ Catalyseur d'un processus neurodégénératif (i.e. amyloïdopathie)

DIRECT Mechanisms

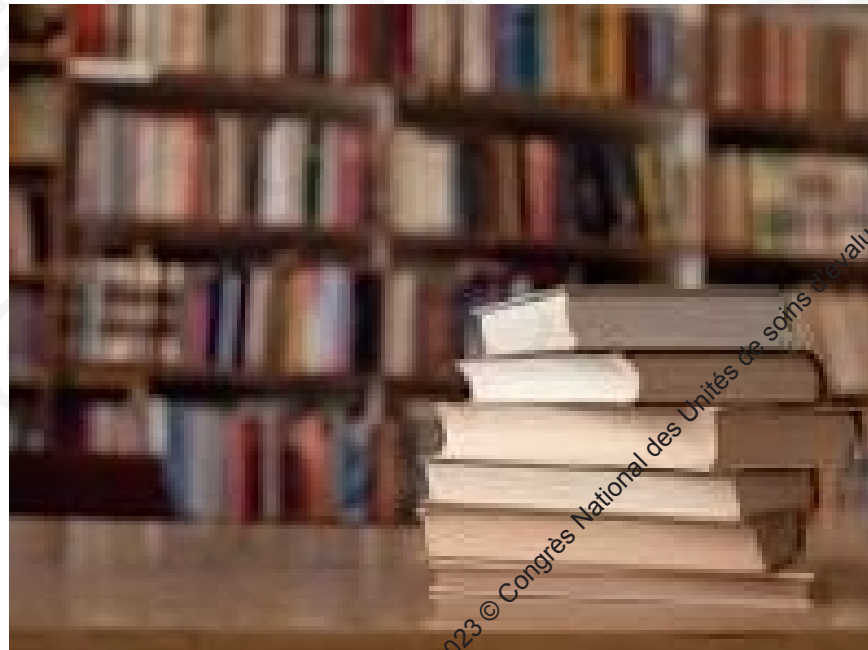


INDIRECT Mechanisms




2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est formellement interdite

Quelques études sur le lien confusion — trouble neurocognitif incident...



Original research

Delirium and the risk of developing dementia: a cohort study of 12 949 patients

Samuel P Leighton ,¹ James W Herron,¹ Eric Jackson,² Matthew Sheridan,² Fani Deligianni,³ Jonathan Cavanagh⁴

Etude de cohorte rétrospective chez patients 65 + sans TNC majeur
Confusion sans précision

Age moyen = 83 ans

Suivi moyen 741 jours

Incidence de TNC majeur = 45 %

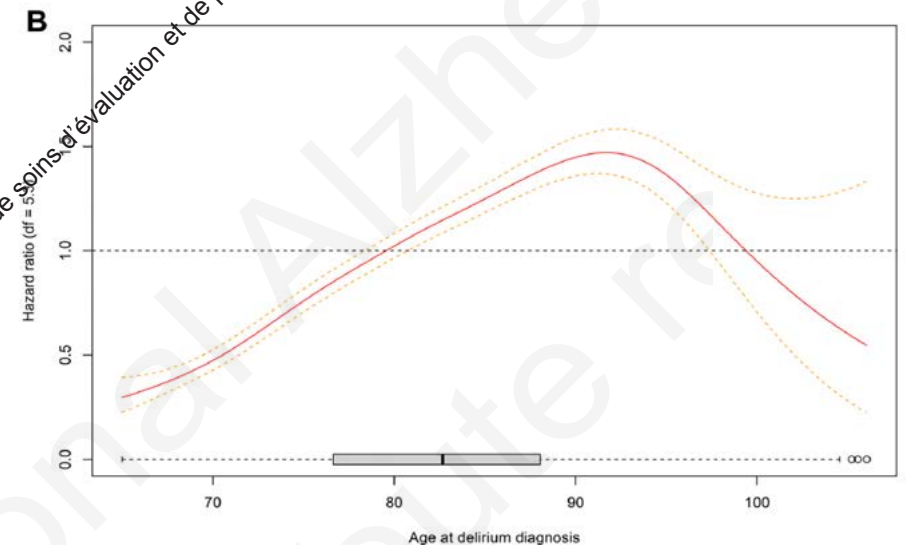
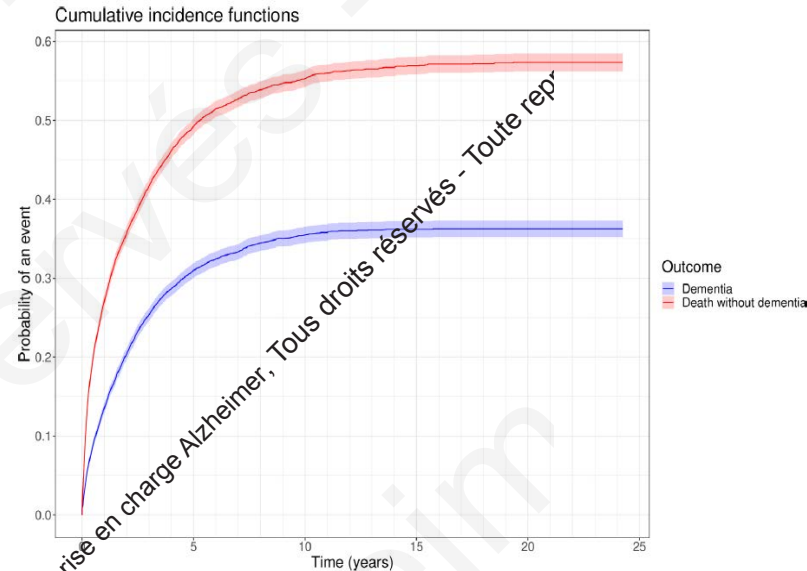
Association confusion incidence TNC majeur

Incidence cumulée de TNC majeur = 31 % / 5 ans

Risque compétitif de décès sans TNC majeur = 49 % / 5 ans

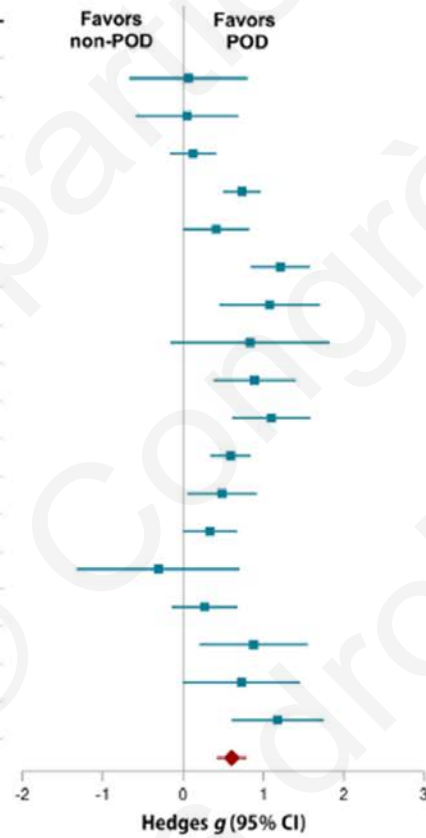
Rôle de l'âge, du NSC

JNNP 2022



Source	g (95% CI)	Weight (%)
Overall analysis		
Annie M. Racine [27], 2020	0.07 (-0.67 to 0.80)	4.38
Ties L. Janssen [28], 2020	0.05 (-0.59 to 0.69)	5.17
Lori A. Daiello [29], 2019	0.13 (-0.17 to 0.42)	9.1
Sarinnapha M. Vasunilashorn [30], 2018	0.73 (0.39 to 0.97)	9.79
Charles H. Brown IV [31], 2018	0.00 (0.00 to 0.83)	7.55
B. Olofsson [32], 2017	1.21 (0.85 to 1.58)	8.13
Helena Claesson Lingehall [33], 2017	1.08 (0.46 to 1.70)	5.28
A.C. Sauër [34], 2017	0.84 (-0.16 to 1.83)	2.9
J. Sprung [35], 2017	0.89 (0.38 to 1.40)	6.4
Bjørn Erik Neerland [36], 2017	1.10 (0.62 to 1.59)	6.7
Sharon K. Inouye [37], 2016	0.59 (0.34 to 0.84)	9.57
M. Franck [38], 2016	0.49 (0.05 to 0.92)	7.31
Jane S. Czysnki [39], 2012	0.34 (0.00 to 0.67)	8.53
Christopher J. Jankowski [40], 2012	-0.31 (-1.32 to 0.71)	2.82
J.L. Rudolph [41], 2008	0.27 (-0.14 to 0.68)	7.61
Martin G. Kat [42], 2008	0.88 (0.21 to 1.55)	4.85
Priscilla Wacker [43], 2008	0.73 (-0.01 to 1.46)	4.4
Maria Lundström [44], 2003	1.18 (0.61 to 1.75)	5.77
Random-effects model	0.61 (0.43 to 0.79)	

Heterogeneity: Q-value = 48.58, df = 17 (P < 0.001); I² = 65.1%
 Test for overall effect: Z = 6.54 (P < 0.001)



Méta-analyse de 18 études de cohorte prospectives

Patients 60 + chirurgie

Short term < 1 mois

Long term > 1 mois

I² = 65,1

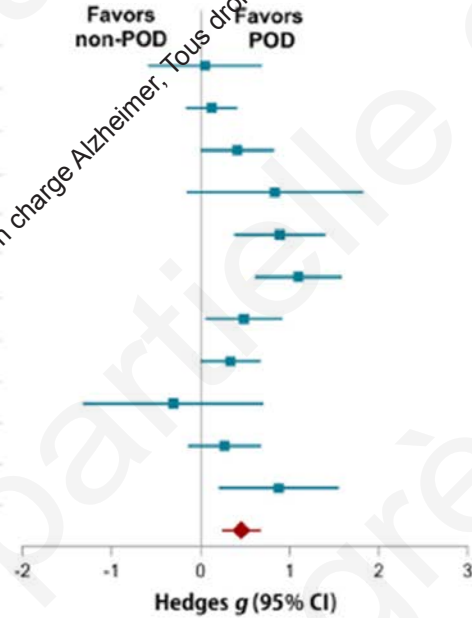
Age et outil mesure confusion = 76 % de variabilité

RR pour incidence démence = 6

Short-term cognitive outcomes (p-NCD), 1-12 months

Ties L. Janssen [28], 2020	0.05 (-0.59 to 0.69)	5.17
Lori A. Daiello [29], 2019	0.13 (-0.17 to 0.42)	9.1
Charles H. Brown IV [31], 2018	0.41 (0.00 to 0.83)	7.55
A.C. Sauër [34], 2017	0.84 (-0.16 to 1.83)	2.9
J. Sprung [35], 2017	0.89 (0.38 to 1.40)	6.4
Bjørn Erik Neerland [36], 2017	1.10 (0.62 to 1.59)	6.7
M. Franck [38], 2016	0.49 (0.05 to 0.92)	7.31
Jane S. Saczynski [39], 2012	0.34 (0.00 to 0.67)	8.0
Christopher J. Jankowski [40], 2012	-0.31 (-1.32 to 0.71)	2.82
J.L. Rudolph [41], 2008	0.27 (-0.14 to 0.68)	7.61
Martin G. Kat [42], 2008	0.88 (0.21 to 1.55)	5.77
Random-effects model	0.46 (0.24 to 0.68)	

Heterogeneity: Q -value = 21.34, df = 10 (P = 0.019); I^2 = 53.1%
 Test for overall effect: Z = 5.88 (P < 0.001)



Long-term cognitive outcomes, > 12 months

Annie M. Racine [27], 2020	0.07 (-0.67 to 0.80)	4.38
Sarinnapha M. Vasunilashorn [30], 2018	0.73 (0.50 to 0.97)	9.79
B. Olofsson [32], 2017	1.21 (0.85 to 1.58)	8.13
Helena Claesson Linge Hall [33], 2017	1.08 (0.46 to 1.70)	5.28
Sharon K. Inouye [37], 2016	0.59 (0.34 to 0.84)	9.57
Priscilla Wacker [43], 2008	0.73 (-0.01 to 1.46)	4.40
Maria Lundström [44], 2003	1.18 (0.61 to 1.75)	5.77
Random-effects model	0.82 (0.57 to 1.06)	

Heterogeneity: Q -value = 13.98, df = 6 (P = 0.030); I^2 = 57.1%
 Test for overall effect: Z = 6.50 (P < 0.001)

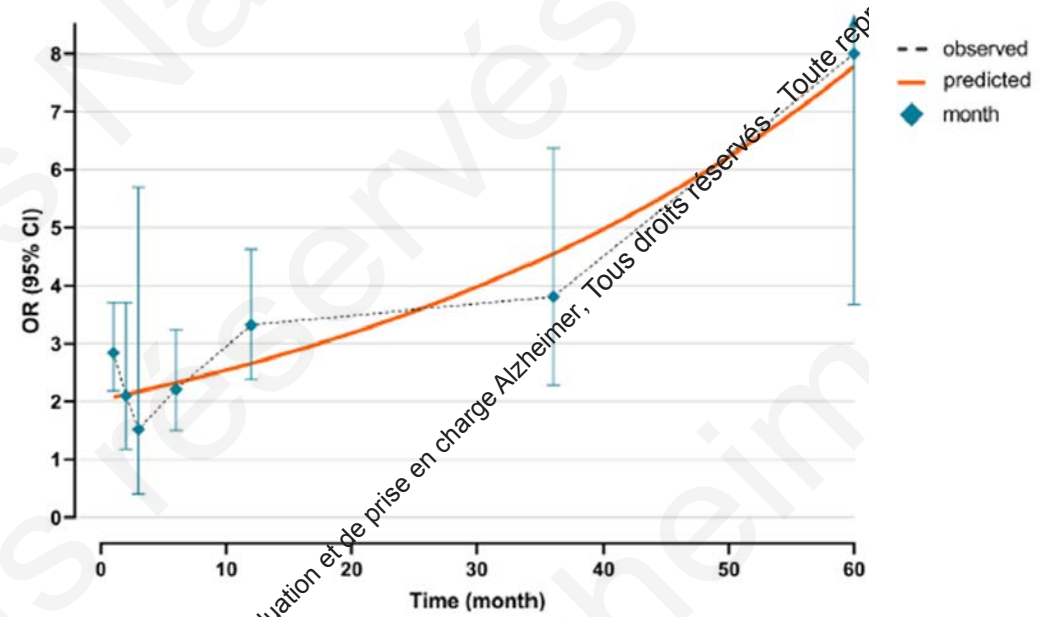
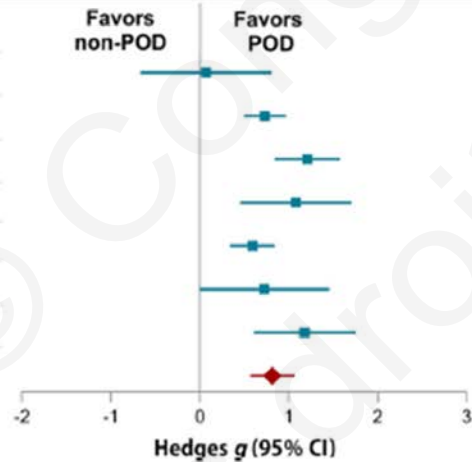


Fig. 3. Trajectory of postoperative cognition risk by POD episode.

Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline A Meta-analysis

Terry E. Goldberg, PhD; Chen Chen, MS; Yuanjia Wang, PhD; Eunice Jung, BS; Antoinette Swanson, BS; Caleb Ing, MD; Paul S. Garcia, MD, PhD; Robert A. Whitington, MD; Vivek Moitra, MD

Méta-analyse à effets aléatoires

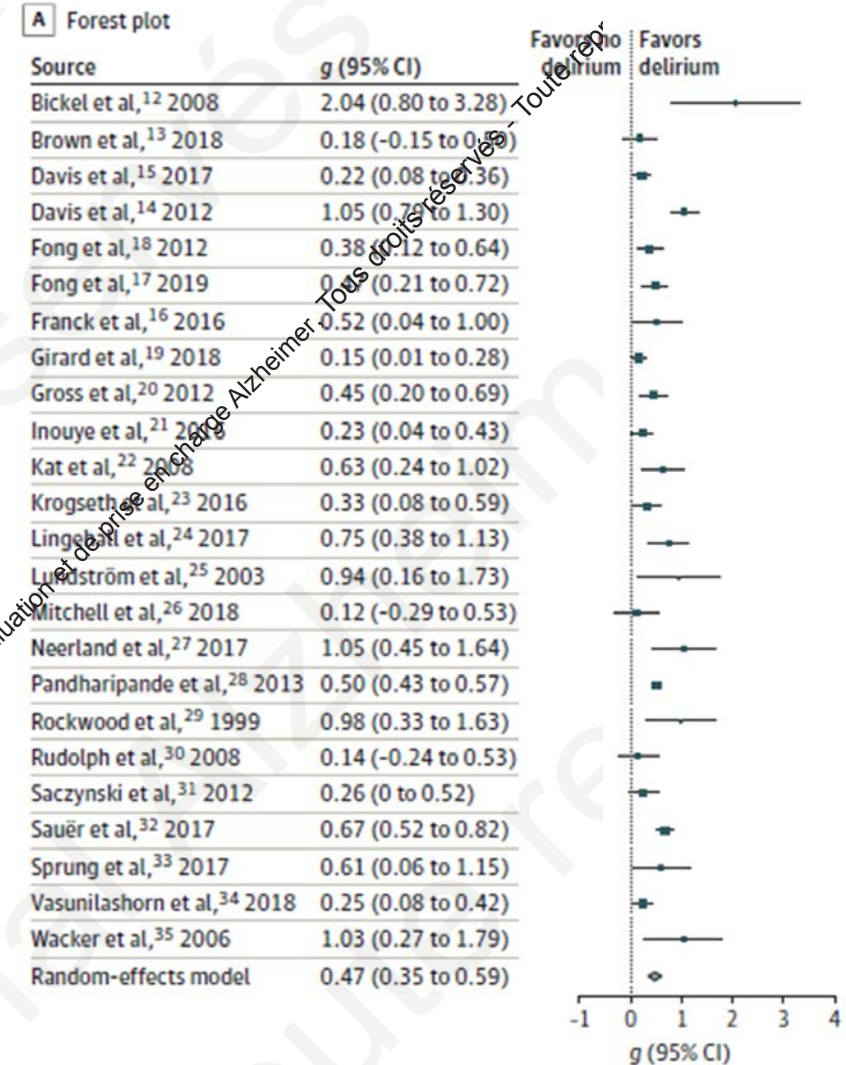
Inclusion de patients avec / sans sd confusionnel et confusion post-op / non post-op

Association significative entre confusion et déclin cognitif à long terme $g = 0,45$ 95% CI [0,34-0,57] $p < 0,001$

Variance due aux différences cognitives à baseline, aux durées de suivi variables et aux nombre de covariables considérées

Conclusion à un lien indépendant entre confusion et **déclin cognitif à long terme**

Figure 2. Forest and Funnel Plots for All Studies





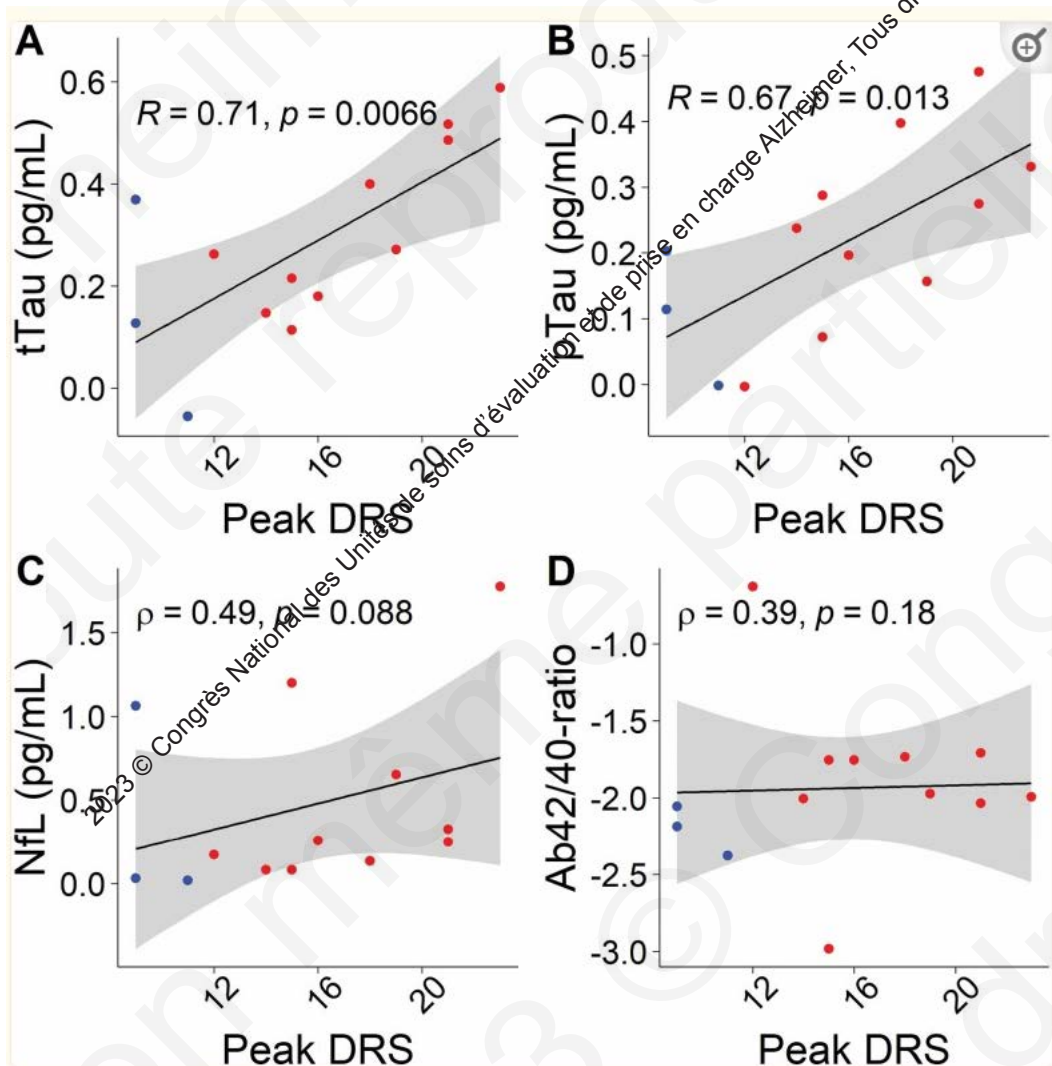
[Margaret Parker](#), BSc,¹ [Marissa White](#), BSc,¹ [Cameron Casey](#), BSc,¹ [David Kunkel](#), BSc,¹ [Amber Bo](#), BSc,¹
[Kaj Blennow](#), MD, PhD,^{2,3} [Henrik Zetterberg](#), MD, PhD,^{2,3,4,5} [Robert A Pearce](#), MD, PhD,^{1,2} [Richard Lennertz](#), MD,
PhD,^{1,2} and [Robert D Sanders](#), MBBS, PhD^{6,7,8}

[J Gerontol A Biol Sci Med Sci](#). 2022 Mar; 77(3): 494–501.

Confusion associée à des modifications de biomarqueurs de neurodégénérescence (t-tau, NfL)
Analyse à partir d'une étude prospective périopératoire
32 patients sans TNC majeur ; chirurgie vasculaire ; 100 % AG

Sévérité de la confusion (DRS)

Recueil de LCS pré / post op par drainage lombaire → biomarqueurs A β , tau, P-tau, NfL du LCS



- Corrélation significative entre Δ t-tau, p-tau et sévérité de la confusion
- Corrélation significative avec NfL en excluant les patients qui ont eu ischémie médullaire
- Pas de lien avec biomarqueurs amyloïdes

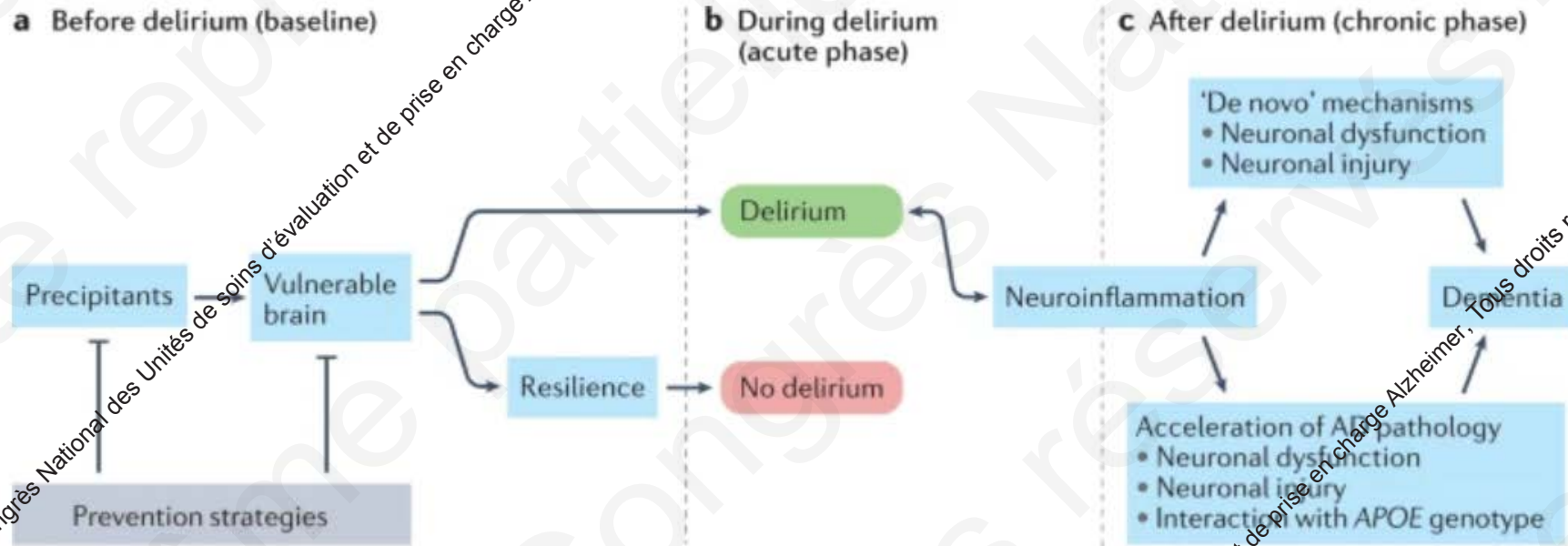
Lien direct entre confusion et Δ BM suspecté

Mais quelles conséquences à long terme ?

Synthèse

- Confusion = marqueur de vulnérabilité sur le plan cognitif
 - Maladie neurocognitive silencieuse démasquée +++++
 - Réserve cognitive plus faible => risque d'évolution accru
- Liens physiopathologiques entre confusion post op
 - Et biomarqueurs de neurodégénérescence
 - Ou facteurs qui prédisposent leur survenue
- Faisceau d'arguments épidémiologiques pour lien entre confusion (post op mais pas que) et survenue d'un trouble neurocognitif majeur
- Pas d'étude sur prévention / management confusion et risque cognitif à distance

Fig. 1: A hypothetical model for the inter-relationship between delirium and dementia and potential opportunities for prevention.



Fong Nat Rev Neurol 2022

Take home messages

- La confusion a des **conséquences graves à court ET à long termes**
- **Association à la survenue TNC majeur (+ rôle cofacteurs)**
 - ➔ **Dépister** les troubles cognitifs avant situation à risque (chirurgie)
 - ➔ **Penser à l'évaluation neuropsychologique à 6 mois d'une confusion**
- **Recherche nécessaire sur la physiopathologie de la confusion**
 - Omics
 - Neuroimagerie
- **Prise en charge précoce, prévention, monitoring... malgré l'absence d'EBM pour le moment !**

Merci pour votre attention



2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est formellement interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est formellement interdite.