HAL
open science

Place du syndrome confusionnel en psychiatrie : une revue de littérature

Pierre Legrand

To cite this version:

Pierre Legrand. Place du syndrome confusionnel en psychiatrie : une revue de littérature. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01408985

HAL Id: dumas-01408985

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01408985v1

Submitted on 5 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016 N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LEGRAND Pierre

NÉ LE 12 OCTOBRE 1987 A HARFLEUR

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 OCTOBRE 2016

PLACE DU SYNDROME CONFUSIONNEL EN PSYCHIATRIE : UNE REVUE DE LA LITTERATURE

PRESIDENT DE JURY :

PROFESSEUR Olivier GUILLIN

DIRECTEUR DE THESE :

DOCTEUR Mathieu FOLLET

MEMBRES DU JURY :

PROFESSEUR David MALTETE

PROFESSEUR Jacques WEBER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE** *(surnombre)*	HCN	Urologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel **MARION-LETELLIER**	UFR	Physiologie
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine **RONDANINO**	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER**	Statistiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie
Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN, Président du Jury, Professeur de Psychiatrie à l'Université de Rouen, psychiatre, vous me faites le plus grand honneur de présider au jury de cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Mathieu FOLLET, mon directeur de thèse, Praticien Hospitalier en Psychiatrie, je vous ai rencontré au début de mon internat, et vous remercie d'avoir accepté de m'épauler et de m'orienter dans l'élaboration de cette thèse. Vous avez toujours été présent pour moi, pour toutes mes interrogations, avec gentillesse, humour et sympathie.

A Monsieur le Professeur David MALTETE, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Service de Neurologie au CHU de Rouen, vous m'honorez d'avoir examiné mon travail et de votre présence au sein de ce jury.

A Monsieur le Professeur Jacques WEBER, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Neurophysiologie au CHU de Rouen, vous avez accepté d'être membre du jury de ma soutenance de thèse et d'examiner mon travail. Veuillez trouver, ici l'assurance de ma profonde reconnaissance.

A l'ensemble des médecins qui ont croisé ma route tout au long de mes stages, j'ai appris de vous. Merci pour tous les enseignements indispensables que vous m'avez apportées pour ma future pratique. Une pensée plus particulière pour ceux qui m'ont encouragé dans cette voie et m'ont confirmé que c'était le bon choix.

A mes parents, vous m'avez toujours soutenu dans les périodes difficiles de mes études et toujours été là quand il le fallait, je vous en remercie.

A mes amis et amies, à ceux que j'ai rencontré pendant mon cursus médical, je vous remercie pour votre présence et votre soutien, indispensables.

Table Des Matières

INTRODUCTION 18

1 METHODOLOGIE 23

2 DEFINITION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DELIRIUM 24

2.1 Définition courante 24

2.2 Delirium et DSM 5 25

2.3 Delirium et CIM 10 27

2.4 Principaux outils de dépistage du delirium 28

2.4.1 CAM 29

2.4.2 DRS/DRS-R-98 30

2.4.3 MDAS 30

2.4.4 4AT 31

2.4.5 CTD 31

2.4.6 MMSE 32

3 EPIDEMIOLOGIE DU DELIRIUM 33

3.1 Prévalence/incidence du delirium 33

3.2 Facteurs de risque prédisposants/précipitants du delirium 34

4 FORMES CLINIQUES, SEMIOLOGIE ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS ETIOLOGIQUES DU DELIRIUM 39

4.1 Caractéristiques cliniques des différentes formes de delirium 39

4.1.1 Forme hyperactive 39

4.1.2 Forme hypoactive 39

4.1.3 Forme mixte ou « habituelle » 40

4.1.4 Epidémiologie des différentes formes 41

4.2 Confusion associée à une pathologie psychiatrique 41

4.2.1 La manie confuse 42

4.2.2 Dépression et mélancolie 43

4.2.3 Etat confuso-onirique dû à un stress 45

4.2.4 Psychose puerpérale 45

4.2.5 Confusion hystérique 48

4.3 Diagnostics différentiels étiologiques : delirium « somatique » versus delirium « psychiatrique » 49

4.3.1 Delirium « somatique » versus psychose 50

4.3.2 Delirium « somatique » versus troubles de l'humeur 53

4.3.3 Delirium versus démence 56

4.4 Résumé et schéma récapitulatif du syndrome de chevauchement clinique 60

5 PARACLINIQUE 61

5.1 Biomarqueurs du delirium 61

5.1.1 Biomarqueurs utilisables en routine 61

a. CRP *61*

b. Hémoglobine *64*

c. Anomalies métaboliques *64*

5.1.2 Biomarqueurs expérimentaux 65

a. Cytokines pro-inflammatoires *65*

b. NSE et β-S100 *65*

c. IGF-1 *66*

d. L'APO-E *66*

e. Cortisol *66*

f. Mélatonine *67*

g. Somatostatine et β-endorphine *68*

h. Q-albumine *68*

i. SAA *69*

j. Acide Homovanillique *69*

k. Sérotonine, GABA et Histamine *71*

5.1.3 Tableau récapitulatif des biomarqueurs 72

5.2 Imagerie et électrophysiologie 74

5.2.1 Scanner cérébral 74

5.2.2 IRM cérébrale 74

5.2.3 Imagerie de mesure du débit sanguin cérébral : SPECT (single photon emission computed tomography) et Doppler cérébral transcrânien 76

5.2.4 Electro-encéphalogramme 77

5.3 Bilan paraclinique de base 78

6 EVOLUTION/PRONOSTIC 80

6.1 Evolution aigüe d'un épisode de delirium 80

6.2 Persistance d'un épisode de delirium 81

6.3 Evolution vers la démence ou d'autres troubles cognitifs chroniques 81

6.4 Incidence du delirium sur la durée moyenne de séjour (DMS) et institutionnalisation 82

6.5 Incidence du delirium sur la mortalité 82

7 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU DELIRIUM 85

7.1 Traitement non pharmacologique 85

7.2 Traitement pharmacologique symptomatique du delirium 87

7.2.1 Les antipsychotiques 88

a. Etudes versus placebo *88*

b. Etudes analysant l'efficacité des antipsychotiques entre eux, ou versus halopéridol *92*

c. Limites de ces études et effets secondaires des antipsychotiques *98*

d. Conclusion *99*

7.2.2 Agonistes mélatoninergiques 100

7.2.3 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase 102

7.2.4 Antiépileptiques 104

7.2.5 α-2 agonistes 106

7.2.6 Conclusion stratégies thérapeutiques médicamenteuses 107

7.2.7 Electroconvulsivothérapie 108

7.3 Prise en charge du delirium en médecine conventionnelle versus prise en charge psychiatrique 108

8 HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES 111

8.1 Éléments neuro-anatomiques et fonctionnels 111

8.2 Hypothèse neuro-inflammatoire 112

8.3 Hypothèse du vieillissement neuronal/déconnexion du réseau neuronal 112

8.4 Hypothèse du stress oxydatif 113

8.5 Hypothèse neuroendocrinienne 113

8.6 Hypothèse d'une dysrégulation liée aux neurotransmetteurs ou hypothèse de la « final common pathway » 114

8.7 Schéma récapitulatif de la « final common pathway » 117

9 DISCUSSION 119

9.1 Le syndrome confusionnel : une entité cohérente 119

9.2 Confusion et psychiatrie : des liens privilégiés 121

9.3 Les classifications internationales et la confusion 124

CONCLUSION 126

BIBLIOGRAPHIE 128

ABREVIATIONS 137

ANNEXES 140

ANNEXE I : CAM VERSION COURTE 140

ANNEXE II : CAM VERSION LONGUE 141

ANNEXE III : DRS-R 98 147

ANNEXE IV : MDAS 148

INTRODUCTION

INTRODUCTION

En médecine, le syndrome confusionnel (encore appelé délirium dans les classifications internationales ou confusion mentale en français) est traditionnellement considéré comme relevant d'étiologies « organiques » non psychiatriques. Paradoxalement, comme ce fut mon cas, l'interne qui effectue des gardes de psychiatrie en service d'urgence généraliste ou qui se trouve en stage dans un service d'urgences psychiatriques, est fréquemment sollicité pour prendre en charge des patients confus. Et classiquement, sur la base d'un bilan paraclinique rassurant, d'antécédents psychiatriques ou de manifestations psychotiques, ce même interne organise l'hospitalisation en psychiatrie. De ma propre expérience, ce flux apparaît considérable bien que mal évalué, et il suscite quelques interrogations sur l'adéquation entre le trouble et la spécialité qui le prendra en charge, en d'autres termes sur le service ainsi rendu au patient.

Un autre fait est troublant sur le plan théorique : les manuels de psychiatrie courants ont un chapitre consacré à la confusion mentale, ce qui remet également en question les aprioris relatifs à son caractère purement « organique, somatique ».

Ce paradoxe (qui tourne parfois au débat) n'est en fait pas neuf. Sans réaliser un historique exhaustif, un bref rappel s'impose pour appréhender au mieux les conceptions actuelles de delirium et ne pas négliger certaines nosographies intéressantes.

Les descriptions de tableau de ce type remontent à la Grèce antique où Hippocrate (1) distinguait déjà les formes hyperactives / hypoactives de delirium en employant le terme **« phrenitis »** (inflammation aigüe du corps et de l'esprit) par lequel il désignait les anomalies mentales causées par de la fièvre, du poison, un traumatisme crânien avec **agitation** et le terme **« léthargie »**, état caractérisé par une **inertie** et un émoussement sensoriel important.

La confusion mentale a toujours animé tout au long de l'histoire de multiples débats, comme nous allons le voir ci-dessous.

Georget (2) en 1820 dans son ouvrage « De la folie », va opérer une distinction franche entre ce qu'il nomme la stupidité (terme « ancêtre » de la confusion mentale) et les autres formes d'aliénation mentale (la manie, la monomanie, la démence, et l'idiotie), stupidité qu'il définit ainsi comme : « l'absence accidentelle de la manifestation de la pensée, soit que le malade n'ait pas d'idées, ou qu'il ne puisse les exprimer ».

Baillarger (2) quant à lui publie en 1843 dans les *Annales médico-psychologiques* un article ayant pour titre « De l'état désigné chez les aliénés sous le nom de stupidité », dans lequel il assimile la stupidité, antérieurement décrite, à une forme spéciale de mélancolie qu'il nomme mélancolie passive ou stuporeuse. Cependant Baillarger retient que la stupidité diffère de la mélancolie de par « la transformation générale des impressions, par la perte de conscience du temps, des lieux, des personnes, la suspension de la volonté, et aussi par les symptômes extérieurs ». Pour lui, la stupidité n'est pas la mélancolie, mais lorsqu'elle domine en quelque sorte le tableau clinique, elle s'avère être « le plus haut degré d'une variété spéciale de ce genre de folie ».

Les conceptions de Georget et de Baillarger illustrent bien la confusion qui plane autour du diagnostic lui-même. Baillarger associe la confusion mentale à un trouble psychiatrique tandis que Georget en fait un trouble autonome.

En 1851, Delasiauve (2) va distinguer finement la lypémanie (mélancolie) de la stupidité, et ainsi s'opposer à Baillarger en reprenant les conceptions de Georget dans un article célèbre « Du diagnostic différentiel de la lypémanie ». Delasiauve va s'attacher à établir point par point ce qui distingue fondamentalement la mélancolie et la stupidité : « La présentation d'abord, la physionomie n'est pas la même ». Concernant le langage, pour Delasiauve : dans la stupidité, il est « obscur et embarrassé » (le sujet cherche ses mots, hésite, et « combine péniblement quelques phrases incomplètes », il ne parvient pas à coordonner sa pensée) alors que « le mélancolique peut éventuellement converser d'une façon suivie et sait davantage se repérer dans les lieux et dans le temps ». Le suicide est fréquent dans la mélancolie comme échappatoire à la souffrance alors que « les stupides n'en conçoivent pas même la pensée ». La « marche, la durée, le pronostic, les causes et le traitement également ne sont pas les mêmes » selon lui. Pour Delasiauve : « il est facile de voir combien on aurait tort de vouloir confondre des espèces morbides si distinctes ».

Dans son célèbre ouvrage de 1895 « La confusion mentale primitive : stupidité, démence aigüe, stupeur primitive », Chaslin (3), a érigé en entité la confusion mentale la définissant comme suit : « affection aigüe constituée par une forme d'affaiblissement et de dissociation intellectuelle, qui peut être ou non accompagnée de délire, d'agitation ou d'inertie ».

Dans cet ouvrage, il isole 3 formes de confusion (3) :

- La première est **« la confusion mentale primitive idiopathique »**, affection autonome où la confusion est le trouble fondamental et ne découle pas d'un autre trouble psychique mais peut relever d'une cause **« organique »** ;
- La deuxième forme est **« la confusion primitive symptomatique »** où la confusion est liée à une étiologie **« organique »** et dont la sévérité du tableau clinique dépend de l'évolution de la pathologie sous-jacente ;
- La troisième forme est **« la confusion mentale secondaire »** où la confusion est **accessoire et secondaire à un autre trouble psychique** ; par exemple la manie confuse, les tableaux cliniques résultant d'une émotion rentrent dans cette catégorie.

Au début du 20ème siècle, de nombreux auteurs suivent et approfondissent les classifications proposées par Chaslin.

Pour Henri Ey (2), en 1954 dans son « Étude Psychiatrique no 24 », il s'agit d'une forme de « psychose confuso-onirique » dont le niveau de trouble de la conscience est très important : « état qui correspond au plus profond niveau de déstructuration de la conscience avec désorientation et délire onirique ».

Engel et Romano (4), psychiatres américains et chercheurs ont suggéré en 1959 que le delirium était une perturbation de l'état de conscience et que les perturbations cognitives et attentionnelles seraient dues à des dysfonctionnements du métabolisme cérébral d'où le terme de « syndrome d'insuffisance cérébrale aigüe ».

De nos jours, la confusion est définie en outre par un trouble de la conscience mais avec un glissement sémantique, « conscience » perdant sa dimension phénoménologique pour se restreindre à une définition neuro-physiologique du trouble de la vigilance.

Les deux formes cliniques hyperactives et hypoactives de delirium décrites par Hippocrate sont encore actuellement pertinentes, comme nous le verrons par la suite.

Les débats historiques et théoriques illustrent les rapports ambigus entre confusion et psychiatrie, et semblent donc connaître un écho jusqu'à nos jours, très concrètement, dans les services d'urgences, où se joue l'orientation du patient. Mais les neurosciences connaissent actuellement des avancées considérables permettant de mieux préciser la physiopathologie, l'étiopathogénie, voire les traitements des troubles neuropsychiatriques. Or bien souvent, ces avancées mettent en évidence que ces troublent reposent sur les interactions entre individu (sa génétique, ses antécédents familiaux, personnels…) et environnement, via un véritable continuum. Les limites entre la psychiatrie et le reste de la médecine tendent alors de plus en plus à s'estomper, et peut être les débats historiques perdent-ils de leur pertinence.

Par ce travail de thèse, directement suscité par mon d'expérience d'interne, j'ai alors voulu répondre à la question suivante : au regard notamment des neurosciences, la confusion a-t-elle sa place en psychiatrie ?

Guidés par cette question, en procédant à une revue de la littérature, nous nous pencherons tout d'abord sur les définitions actuelles du delirium (DSM 5, CIM10) et étudierons les principaux outils actuels permettant un dépistage plus homogène du delirium. Ensuite nous analyserons l'épidémiologie du delirium et les facteurs favorisant ce trouble.

Ensuite, nous étudierons sa sémiologie de façon approfondie en distinguant les différentes formes psychomotrices de confusion reconnues dans la littérature, les tableaux associés à une étiologie psychiatrique et les diagnostics différentiels étiologiques en précisant le bilan paraclinique à réaliser en urgence.

Puis nous analyserons les biomarqueurs du delirium, les caractéristiques d'imagerie communes aux différents deliriums, les thérapeutiques employées (prise en charge pharmacologique et non pharmacologique) avec comparaison de la prise en charge du delirium en psychiatrie et en soins généraux.

Enfin, nous finirons ce travail en explorant les hypothèses physiopathologiques qui interviennent potentiellement dans la genèse du delirium.

Tout au long de ce travail, nous illustrerons notre propos par des observations cliniques de delirium. Au nombre de cinq, elles concernent les patients passés par les urgences psychiatriques de l'hôpital du Rouvray à Rouen. Il s'agit de cas cliniques auxquels j'ai été confronté dans mon internat, intéressants, soit parce que des erreurs concernant le diagnostic étiologique de delirium ont eu lieu, méconnaissant ainsi une étiologie « organique, somatique » responsable de troubles psychiatriques symptomatiques ou secondaires, soit parce que le diagnostic de delirium lui-même a difficilement été posé en raison de la fluctuation des troubles.

1 METHODOLOGIE

Cette revue de la littérature sur le delirium a été réalisée en utilisant une base de données scientifique accessible grâce à PUBMED (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) et SCIENCE DIRECT (www.sciencedirect.com).

Les termes employés pour les recherches web ont été : delirium prevalence, delirium risk, delirium prevention, delirium treatment, delirium and antipsychotics, delirium elderly, delirium dementia, delirium postoperative, delirum mortality, delirium causes, delirium CAM, agitation delirium, hypoactive delirium, delirium screening, delirium biomarkers, delirium physiopathology, delirium imaging, delirium mental health care and standard care, historique confusion mentale.

Parmi les multiples articles proposés sur PUBMED (12268 pour le delirium) et sur SCIENCE DIRECT (34894 pour le delirium), 136 articles ont été consultés en totalité et analysés, 108 articles ont été retenus avec des dates de parution allant de 1988 (1 article) à juin 2016, la majorité étant parue après 2008 et publiée en langue anglaise dans des journaux internationaux. Les articles redondants et moins pertinents sur le plan scientifique ont été exclus, tout en privilégiant les journaux avec un impact factor élevé.
Les dernières recommandations en date de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la confusion mentale (2009), le DSM5, la CIM-10 et d'autres ouvrages universitaires ont été employés pour étayer la réflexion.

De plus l'étude du site web : www.hospitalelderlifeprogram.org a permis l'analyse des outils de dépistage/screning du delirium et les recherches sur la prise en charge non pharmacologique du delirium.

Les observations cliniques illustrant ce travail sont issues, pour 4 cas, de mon expérience personnelle au cours de mon internat, de patients passés aux urgences psychiatriques de l'hôpital du Rouvray (UNACOR) où à l'hôpital de Navarre (Evreux). Elles ont été choisies en raison de leur exemplarité clinique et/ou parce qu'elles mettent en exergue des erreurs typiques concernant le diagnostic étiologique de delirium.

2 DEFINITION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DELIRIUM

2.1 Définition courante

La confusion mentale est un syndrome clinique, caractérisé par une altération de la conscience, avec obnubilation, désorientation temporo-spatiale, difficultés de perception et d'idéation. Elle est en règle générale passagère et suivie d'une amnésie lacunaire (5).

Les critères diagnostic de delirium (terme anglo-saxon mieux connu sous le terme de confusion mentale en français) ont été formalisés pour la première fois dans le DSM3 (American psychiatric association 1980) de même que les premiers outils diagnostics. Cependant beaucoup de synonymes, basés sur l'étiologie ou le contexte dans lequel le delirium est rencontré, existent dans la littérature (encéphalopathie hépatique, psychose toxique, défaillance cérébrale aigüe…) (6).

Les caractéristiques temporelles du déroulement du delirium (début brutal, fluctuation des symptômes) ont constitué un critère de séparation entre le DSM3 et le DSM4, permettant de le distinguer des tableaux de démence.

Depuis le DSM4 (APA, 1994), le delirium est un terme accepté pour dénommer un dysfonctionnement cognitif aigu le plus souvent réversible correspondant à une entité syndromique avec de multiples étiologies. Globalement le DSM5 est moins restrictif que le DSM4 en ce qui concerne les étiologies impliquées dans le tableau de delirium mais les troubles de la conscience sont réduits à des troubles de l'attention et à des difficultés d'orientation/perception de l'environnement (7).

2.2 Delirium et DSM 5

Cinq critères : A, B, C, D, E sont nécessaires pour poser le diagnostic de delirium dans le DSM 5 (8) :

A- Il existe **une perturbation de l'attention** (exemple : diriger, maintenir, focaliser son attention, et avoir une attention partagée) **et de la conscience** (de soi et à s'orienter dans l'environnement : obnubilation).

B- Cette perturbation se développe **sur une courte période de temps** (habituellement début brutal en quelques heures à quelques jours) et **représente une rupture avec l'état antérieur habituel du patient** (précision par rapport au DSM4) en termes d'attention et de conscience, et a tendance **à fluctuer en sévérité au cours de la journée.**

C- Il existe **une perturbation supplémentaire de la cognition** (exemple : déficit mnésique (antérograde surtout), désorientation, trouble du langage, atteinte visuo-spatiale, trouble de la perception).

D- Les perturbations des critères A et C **ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble neurocognitif préexistant, établi, évolutif, et ne surviennent pas dans un contexte de réduction sévère de l'éveil, comme le coma.**

E- Il apparaît évident au vu de l'histoire clinique, de l'examen physique et des résultats de laboratoire que la perturbation est la conséquence physiologique directe d'une autre affection médicale, intoxication ou sevrage à une substance (exemple : due à une drogue ou à un médicament), à l'exposition à une toxine, **ou due à de multiples étiologies**.

La palette étiologique et les troubles neurocognitifs préexistants envisagés sont beaucoup moins restrictifs que dans le DSM 4.

Dans le DSM5, au chapitre neurocognitive disorders (NCD), on dénombre 5 catégories de delirium (8) :

1) delirium dû à **une affection médicale générale**
2) delirium dû à **l'intoxication aigüe** par une substance
3) delirium dû à un **sevrage** en substance
4) delirium dû à des **étiologies multiples**
5) delirium dû à une **autre étiologie non spécifiée**

Les critères diagnostiques qui précèdent sont valables pour chacune des catégories citées ci-dessus, sauf le critère diagnostic D non valable pour le diagnostic de delirium dû à de multiples étiologies, tel que décrit dans le DSM5.

Deux autres grandes catégories décrites ci-dessous apparaissent dans le DSM 5 par rapport au DSM4, soulignant **l'hétérogénéité** du tableau clinique de delirium, la diversité des étiologies qu'il recouvre, et sa **variation en intensité**.

La première est « **Other specified delirium** », autres formes spécifiques de delirium où le clinicien précise pourquoi le tableau clinique ne répond pas aux critères diagnostics de delirium : soit par un manque de sévérité du déficit cognitif, soit parce que tous les critères de delirium ne sont pas remplis (exemple : attenuated delirium syndrome : delirium subsyndromique) (8).

La deuxième catégorie : « **Unspecified delirium** », delirium sans précision, est employée dans les situations où le clinicien choisit de ne pas spécifier la raison pour laquelle les critères diagnostics de delirium ne sont pas remplis, et inclut les tableaux cliniques pour lesquels il n'existe pas une information suffisante pour faire un diagnostic plus précis (exemple : dans les unités d'urgence) (8).

En conclusion, le DSM 5 ne répertorie pas clairement de causes psychiatriques au delirium mais laisse planer un doute quant à l'existence d'une forme psychiatrique implicite, indirecte lorsque les auteurs emploient l'expression : « causes multiples » ou « étiologie non spécifique ».

2.3 Delirium et CIM 10

Dans la classification internationale des maladies, dixième édition : CIM-10 (9), le Delirium apparaît dans le chapitre suivant :

Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques (F00–F09).

Ce groupe réunit un ensemble de troubles mentaux ayant en commun une étiologie **« organique » démontrable**, à type de maladie ou de lésion cérébrale, ou d'atteinte entrainant un dysfonctionnement du cerveau. Le dysfonctionnement peut être primaire : c'est le cas des maladies, lésions ou atteintes qui touchent le cerveau de manière directe ou sélective ; il peut également être secondaire : c'est le cas des maladies et des troubles « somatiques » qui affectent le cerveau au même titre que les autres organes ou systèmes de l'organisme.

Contrairement au DSM5 où le delirium peut être dû à de multiples étiologies, la classification internationale des maladies dixième édition (CIM-10) attribue une étiologie nécessairement organique au delirium et le définit comme suit (9):

(F05) Delirium non induit par l'alcool ou d'autres substances psychoactives :

Syndrome cérébral **organique** sans étiologie spécifique, caractérisé par la présence simultanée de perturbations de la conscience, de l'attention, de la perception, de l'idéation, de la mémoire, du comportement psycho-moteur, des émotions, et du rythme veille-sommeil.

La durée est variable et le degré de gravité varie de très léger à très sévère.

La définition de la CIM-10 inclut : l'état confusionnel aigu/subaigu, la psychose infectieuse, la réaction organique, le syndrome cérébral, psycho-organique **aigu ou subaigu**.

Cette définition **exclut** : le delirium tremens (DT) induit par l'alcool ou sans précision (F-10.4).

La CIM-10 contrairement au DSM5 envisage la possibilité d'un delirium se **surajoutant** à une démence et distingue les différentes formes de delirium comme présentées ci-dessous :

- (F05.0) Delirium non surajouté à une démence, ainsi décrit
- (F05.1) Delirium superposé à une démence
- (F05.8) Autres formes de Delirium (origine mixte)
- (F05.9) Delirium, sans précision

Les tableaux cliniques secondaires à l'intoxication aigüe ou au sevrage en une substance sont appariés aux troubles du comportement liés à l'usage de substances psychoactives (F10-F19) et donc ne figurent pas dans la partie traitant en soit du delirium.

Les critères diagnostics du DSM5 et les catégories de la CIM10 reflètent le caractère possiblement pluridisciplinaire et flou parfois du diagnostic de delirium et sont à confronter à ceux d'outils comme la confusion assessment method (CAM) utilisée aux urgences pour dépister rapidement le delirium, que nous détaillerons ci-après.
Là où le DSM5 est plus évasif, la CIM-10 insiste sur le caractère **« organique »** des troubles, elle émet la possibilité de manifestations psychiatriques (émotionnelles, thymiques, trouble de la perception, hallucinations). La variation en intensité de l'état confusionnel aigu reflète sa grande complexité et est, entre autres, responsable des difficultés diagnostic rencontrées par les cliniciens.

2.4 Principaux outils de dépistage du delirium

De nombreuses échelles et outils de dépistage du delirium existent. Les principaux sont : la confusion assessment method (CAM), la delirium rating scale (DRS) et la delirium rating scale revised 98 (DRS-R-98), la memorial delirium assessment scale (MDAS), et le 4 AT que nous détaillerons par la suite.

Ces outils répondent à un souci de pragmatisme. Ils ont pour but de permettre un **dépistage rapide du delirium**, voire d'évaluer **sa sévérité**, utilisés ensemble ou séparément. Ils ont donc une orientation fortement clinique qui ne préjuge pas de l'étiologie majoritairement impliquée. Ceux-ci s'adressent à des usagers différents (médecins, psychiatres, infirmières), ou peuvent être employés dans le domaine de la recherche (10).

2.4.1 CAM

La CAM (10) est un outil de dépistage simple, rapide (réalisée en 5 à 10 minutes) du delirium, mise au point par Inouye en 1990, destinée à des professionnels non psychiatres, validée en français. Elle est, en raison de ces avantages, l'outil le plus utilisé dans le monde. Sa sensibilité est élevée (94 à 100%) de même que sa spécificité (90 à 95%), avec une fidélité inter-juges importante.

La CAM courte (cf Annexe I) repose sur l'évaluation de 4 critères principaux :

1. Début brutal (cf annexe question 1a) et /ou fluctuation des symptômes (question 1b)
2. Troubles de l'attention
3. Désorganisation psychique
4. Troubles de la conscience (vigilance)

Le diagnostic est fait si les critères 1 **et** 2 sont présents et au moins un des critères parmi 3 ou 4 lors du passage de la CAM courte (10).

La CAM longue (cf Annexe II) s'appuie sur 5 symptômes supplémentaires pour caractériser au mieux le comportement du patient :

1. Désorientation
2. Troubles mnésiques
3. Troubles de la perception
4. Agitation ou ralentissement psychomoteur
5. Perturbation du cycle veille/sommeil

La CAM permet aussi d'évaluer la sévérité du delirium (version CAM-S) (11).

Le score de gravité s'étend de 0 à 7 pour la CAM-S courte et de 0 à 19 pour la CAM-S longue. Chaque item est côté entre 0 et 2 (0=absent, 1=présent de façon modérée et 2 =présent de façon marquée).

2.4.2 DRS/DRS-R-98

La delirium rating scale-revised 98 (DRS-R-98, cf Annexe III) comprend 6 items supplémentaires par rapport à la DRS. Il s'agit d'une échelle composée de 16 items au total, dont 13 évaluant la sévérité des symptômes et 3 facilitant le diagnostic. Le score total est de 46 et le score de sévérité maximale de 39 ; lorsqu'un élément ne peut être recueilli, il est comptabilisé pour 1,5 points. Le diagnostic de delirium est probable si le score de sévérité est supérieur à 15 ou si le score total est supérieur à 18.

La DRS-98 ne s'adresse qu'à des psychiatres ou à des cliniciens experts dans le domaine ; il serait idéal pour les études longitudinales et les mesures répétées pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Il s'agit d'un outil validé pour distinguer le delirium de la démence (12).
Cette échelle ne dispose pas cependant d'une validation en langue française.

2.4.3 MDAS

La MDAS (memorial delirium assessment scale, cf Annexe IV) est un instrument conçu pour apprécier la gravité du delirium, il est destiné aux médecins et comprend 10 items côtés de 0 à 3 (0=rien, 1=gravité moyenne, 2=gravité modérée, 3=gravité sévère). Il évalue les perturbations de la vigilance et le niveau de conscience, ainsi que plusieurs domaines du fonctionnement cognitif (mémoire, attention, orientation et les troubles du cours de la pensée) et l'activité psychomotrice. La MDAS nécessite environ 10-15 minutes d'évaluation (13). Comme la DRS-R-98, elle ne dispose pas d'une validation en langue française.

2.4.4 4AT

Le 4AT (Rapid assessment test for delirium) est un test rapide (< 2 minutes) d'évaluation du delirium et des troubles cognitifs avec une sensibilité de 89,7% et une spécificité de 84,1% (par rapport au gold standard qui est la CAM) (14). Il est conçu pour être utilisé par **tous les professionnels de la santé**. Il a un intérêt pour les patients ne pouvant pas passer des tests cognitifs poussés, qui sont hypervigilants ou somnolents. Il évalue (14):

1. La vigilance (côtée de 0 à 4)
2. AMT4 (abreviated mental test : âge, date et lieu de naissance, année en cours), score 0 à 2 selon le nombre d'erreurs
3. L'attention (les mois doivent être dits à l'envers), selon le nombre de mois corrects, score de 0 à 2
4. Modification brutale du comportement (délire, hallucinations) / fluctuation des symptômes

Si le score total est > ou = 4, le delirium est possible, plus ou moins associé à un déficit cognitif. Si le score se situe entre 1 et 3, il y a un possible déficit cognitif. Si score=0, le delirium ou un déficit cognitif sévère sont peu probables. Cet outil de dépistage ne dispose pas d'une forme francophone validée.

2.4.5 CTD

Le CTD (Cognitive Test for Delirium) est un test relativement rapide, réalisé en 10-15 minutes, où les réponses sont non verbales (hocher la tête, montrer du doigt…), cinq domaines sont explorés : orientation, attention, mémoire (visuelle…), compréhension, vigilance (15). Le score varie de 0 à 6 pour chaque item et le score total est de 30. Un score <19 est possiblement associé au diagnostic de delirium.

2.4.6 MMSE

Le MMSE n'est pas un test de confirmation du delirium mais aurait plus un rôle de dépistage et de participation partielle au diagnostic en permettant d'exclure, dans 93% des cas, les patients peu susceptibles de présenter un tableau de delirium. Ce test a donc une valeur prédictive négative élevée. Les limites de ce test seraient : son manque de spécificité et sa trop grande dépendance à l'évaluation verbale au détriment des compétences de l'hémisphère non dominant (capacités visuo-spatiales) avec une relative insensibilité au dysfonctionnement frontal exécutif (16).

⇨ De tous ces outils se dégage la CAM de par sa fiabilité. Par rapport aux classifications internationales, les outils que nous venons de passer en revue s'émancipent de la question étiologique et leur utilisation en psychiatrie semble se heurter à une limite : ils ne permettent pas de distinguer les confusions « psychiatriques » des confusions « non psychiatriques ». Mais cette limite n'en est peut -être pas une, car il n'est pas certain que cette distinction soit complètement pertinente comme nous l'évoquerons par la suite.

Par ailleurs, ces outils pragmatiques de terrain réintroduisent dans la description de la confusion une symptomatologie psychiatrique marginalisée dans le DSM5 et la CIM-10 plus généralistes. En effet les critères cliniques énoncés dans la CAM : les troubles de l'attention, la désorganisation psychique, les hallucinations (« troubles de la perception »), l'agitation ou le ralentissement psychomoteur, sont des éléments sémiologiques familiers aux psychiatres amenés à prendre en charge des dépressions, des manies des schizophrénies.

3 EPIDEMIOLOGIE DU DELIRIUM

3.1 Prévalence/incidence du delirium

La prévalence du delirium est **la plus élevée chez les sujets âgés (>65 ans), polypathologiques**, et varie en fonction des caractéristiques individuelles des patients, de la planification des soins et de la sensibilité de la méthode de détection (17).

La prévalence du delirium en population communautaire âgée de plus de 65 ans est faible (1% à 2%) (18), mais elle augmente avec l'âge pouvant atteindre 10% chez les sujets de plus de 85 ans (18).
La confusion mentale touche 10 à 30% des patients âgés de plus de 65 ans admis dans les services d'urgence. Dans ce cas elle semble fréquemment associée à une étiologie non psychiatrique (17).

Le delirium touche 14 à 24% de la population générale lors de son admission en milieu hospitalier, et l'incidence du delirium varie de 6% à 56% au cours de l'hospitalisation (18).
Le delirium survient chez 14 à 56% des sujets âgés hospitalisés (15 à 53% en post-opératoire) et chez 70 à 87% des patients admis en unité de soins intensifs (18). Ces écarts importants de fréquence résultent peut-être du sous-diagnostic du delirium dont la symptomatologie est assimilée à celle d'un trouble sous-jacent.

Cette entité touche jusqu'à 60% des patients admis en institution ou en soins de suite et réadaptation, et jusqu'à 83% des individus à la fin de leur vie (17).

Il s'agit donc d'une affection fréquente qui ne doit pas être négligée mais qui est, cependant, sous-diagnostiquée dans environ 1/3 des cas. Ce phénomène est un thème récurrent des publications sur la confusion et résulte des difficultés d'obtention de données épidémiologiques en raison :

- du caractère transitoire, fluctuant de la confusion
- de l'association avec des co-morbidités somatiques compliquant le tableau
- du fait que le delirium peut se surajouter à une démence (pré-existante dans environ 50% des cas) et est assimilé à tort à elle (17).
- de l'existence d'une forme peu bruyante de delirium (forme hypoactive détaillée dans la partie sémiologie au 5.1).
- de l'exclusion des études de nombreux patients parfois atteints de maladies graves susceptibles de présenter ce tableau (comme nous le verrons dans la partie sur les thérapeutiques au 8.2)

3.2 Facteurs de risque prédisposants/précipitants du delirium

Le delirium est fréquemment d'origine **multifactorielle.** Il existe une **vulnérabilité** chez certains patients à développer cette pathologie.

Cette vulnérabilité résulte de l'expression des facteurs de risque dits **prédisposants**, intrinsèques au patient, les plus importants étant la **démence** (présente dans environ 2/3 des cas) et un âge avancé >75 ans (19).

Les autres facteurs de risque prédisposants fréquemment rencontrés sont (19) :

- le sexe masculin ;
- les antécédents de delirium ;
- les autres troubles cognitifs ;
- la gravité des pathologies somatiques associées ;
- les antécédents de traumatisme crânien ;
- l'éthylisme chronique ;
- les antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) et accident ischémique transitoire (AIT) ;
- les déficiences sensorielles (visuelle, auditive) ;
- les antécédents de dépression.

Par ailleurs certains facteurs de risque interviennent de façon aigüe dans la constitution du delirium et sont essentiellement dus à l'environnement. On parle alors de facteurs **précipitants** qui sont (20):

- la **iatrogénie** via la polymédication ou l'utilisation de drogues psychoactives (anxiolytiques (ex : benzodiazépines), hypnotiques, antidépresseurs, lithium, neuroleptiques, opiacés, antiépileptiques, antiparkinsoniens, *anticholinergiques* +++), trop souvent négligée ;
- l'utilisation de contention physique (21);
- le traumatisme crânien ;
- les pathologies **médicales** intercurrentes :
  - troubles métaboliques (déshydratation, hypoglycémie) ;
  - infection, globe vésical, fécalome…) ;
  - maladies neurologiques aigües (AVC, méningite, encéphalite…) ;
  - insuffisance rénale ou hépatique chronique.
- les perturbations de la **mobilité** :
  - présence de chutes ;
  - immobilité.
- la privation de sommeil ;
- la présence d'algies non contrôlées générant de l'agitation ;
- l'existence d'une co-morbidité dépressive.

Ces facteurs prédisposants sont partiellement évitables notamment par une meilleure prévention au sein des services de soins, le delirium constituant un indicateur de la qualité des soins.

La prise en compte de la combinaison de ces facteurs de risque implique que plus la vulnérabilité d'un sujet est importante plus des facteurs de risque précipitants mineurs suffiront à engendrer le delirium. A contrario, moins le sujet est vulnérable, plus la sévérité des facteurs de risque précipitants devra être importante pour provoquer un tableau de delirium (19).

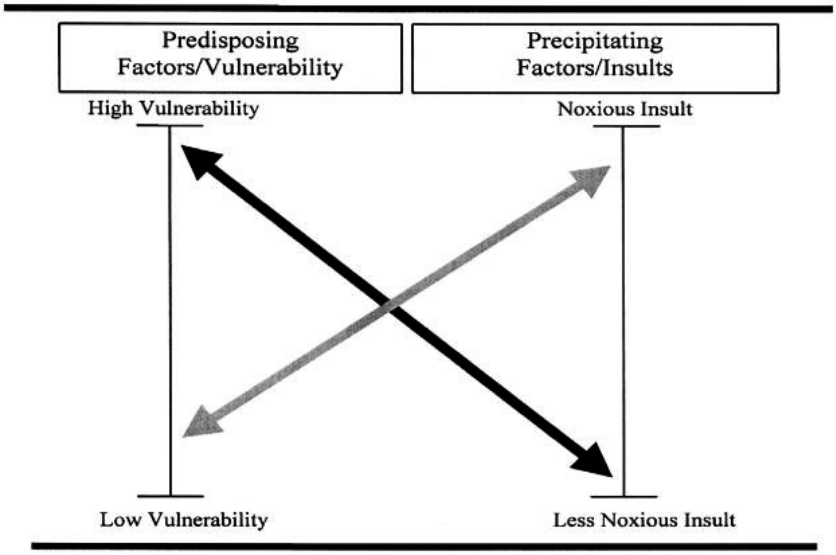


Schéma issu de l'article : FONG TG, TULEBAEV SR, INOUYE SK.
Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment.
Nat Rev Neurol. avr 2009;5(4):210-20.

Les facteurs de risque cités précédemment sont divers et variés, neuropsychiatriques ou d'ordre général, mais essentiellement « organiques » ou « somatiques », mise à part la dépression, la privation de sommeil, l'éthylisme chronique qui peuvent être liés directement ou indirectement à des troubles psychiatriques.
Le cas clinique suivant illustre le caractère fréquemment multifactoriel du delirium :

Mme L, 63 ans, a consulté spontanément aux urgences médicales du CHU de Rouen pour douleur thoracique évoluant depuis trois semaines. Elle présente alors des troubles du comportement à type d'agitation psychomotrice avec un contact familier, logorrhée, un sentiment de persécution. La patiente est alors sédatée par 75 mg de loxapine et 10 mg de diazépam puis elle est adressée le 9 mars 2016 à l'hôpital du Rouvray en péril imminent car elle refusait alors les soins. Il s'agit d'une patiente aux antécédents d'hypertension artérielle, de bronchopneumopathie chronique obstructive, d'appendicectomie et de leucémie lymphoïde chronique. Sur le plan psychiatrique, elle présente des antécédents de dépression récurrente.

A l'arrivée aux urgences psychiatriques de l'hôpital du Rouvray, la patiente décrit une tristesse évoluant depuis deux ans avec une inhibition psychomotrice majeure. Elle décrit des comportements témoignant d'une altération cognitive (elle s'est perdue et a erré dans un parking pendant plusieurs heures avec sensation de malaise et palpitation). Elle présente alors des éléments maniaques (tachypsychie, tachyphémie, coq à l'âne, désorganisation psychique) avec désorientation temporo-spatiale majeure et insomnie totale sans fatigue. L'examen clinique retrouve des œdèmes des membres inférieurs bilatéraux douloureux jusqu'aux genoux. Le bilan biologique d'entrée retrouve une hyponatrémie à 123 mmol/L, une CRP à 30 mg/L ainsi qu'une légère anémie à 11 g/dl. L'ECG retrouve une AC/FA à 115/min. Le scanner cérébral ne retrouve aucune anomalie. La patiente rapporte avoir arrêté son traitement de manière brutale il y a quinze jours (bromazepam, clomipramine, alprazolam). La famille ne rapporte pas d'éléments anamnestiques évocateurs de confusion antérieur ou de démence, mais une rupture avec l'état antérieur concernant cet épisode.

Le 10 mars 2016, le senior des urgences psychiatriques note une disparition totale de la confusion caractérisant le tableau de la veille. La patiente est parfaitement orientée dans le temps et dans l'espace, peut donner une anamnèse cohérente. De plus elle rapporte un changement brutal de son comportement depuis plusieurs jours avec disparition de la tristesse et apparition d'une humeur joviale avec excitation psychomotrice inhabituelle.

La symptomatologie thymique, l'irritabilité, et l'agressivité se sont amendées parallèlement à la normalisation de la natrémie et à l'introduction d'acide valproïque à visée thymorégulatrice.

Cette observation clinique illustre le caractère possiblement **multifactoriel** de cet état confusionnel aigu (hyponatrémie, imputabilité du sevrage en benzodiazépine ? en antidépresseur ? imputabilité d'une décompensation de BPCO ? imputabilité d'un AIT causé par AC/FA ?), ainsi que l'importance de notifier la chronologie d'apparition des troubles (résolution rapide de l'épisode). De plus, le tableau maniaque franc mais avec confusion, constaté initialement, peut orienter à tort vers une étiologie purement psychiatrique de ce tableau de Delirium.

4 FORMES CLINIQUES, SEMIOLOGIE ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS ETIOLOGIQUES DU DELIRIUM

4.1 Caractéristiques cliniques des différentes formes de delirium

Dans la littérature actuelle, **trois** formes de delirium sont distinguées en fonction de leurs caractéristiques psychomotrices essentiellement (18) (22), rejoignant la description faite par Hippocrate.

4.1.1 Forme hyperactive

Il s'agit d'un tableau clinique de delirium où prédomine une **agitation psychomotrice** (comportements erratiques, déambulation, perte de contrôle d'activité, hypervigilance). On observe également des signes psychotiques (propos délirants, hallucinations) et une labilité thymique importante.

4.1.2 Forme hypoactive

Il s'agit d'une forme où le tableau clinique est dominé par une **diminution de l'activité** avec apathie, lenteur d'exécution des mouvements, **diminution de la vigilance et du niveau de conscience**. Les patients peuvent avoir un faciès figé, ne pas interpeller les soignants et rester alors isolés dans leur chambre. Ce caractère non bruyant peut-être responsable d'un sous-diagnostic de cette forme dans environ 50% des cas qui plus est peut être confondue avec la dépression.

4.1.3 Forme mixte ou « habituelle »

La forme mixte résulte de la combinaison des formes hyperactives et hypoactives et de leur alternance.

La forme mixte est la forme du delirium classiquement décrite dans les manuels de psychiatrie et se présente comme suit : le malade confus paraît comme absent, retranché de la réalité : regard lointain, faciès hébété ; gestes lents, ébauchés, maladroits ; parole hésitante, voix pâteuse, parfois quasi-mutisme. Le comportement est variable d'un patient à l'autre. Il est tantôt inerte, apathique voire somnolent, tantôt opposant ou en proie à une agitation désordonnée, commentant ses visions en déambulant dans la pièce (23).

La forme **mixte** associe classiquement de façon **aigüe** :

-**une désorientation temporo-spatiale quasi-constante** (désorientation temporelle en général plus marquée et plus durable que la désorientation spatiale)

-**une obnubilation de la conscience**

-**un délire onirique**, présent dans 50% des cas, consituté essentiellement d'hallucination psycho-sensorielles (visuelles surtout : images kaléidoscopiques, zoopsies…) et d'illusions perceptives dans un état proche du rêve.

L'onirisme est plus marqué le soir et à l'approche du sommeil, il est facilité par les hyper ou hypostimulations sensorielles (bruits, obscurité).

Chez les patients confus, il existe fréquemment des troubles du sommeil à type d'insomnie, d'inversion du cycle nycthéméral, de fragmentation du sommeil sur les 24h, parfois inauguraux : on parle de tableau subsyndromique pouvant associer une bradypsychie, des sautes d'humeur et de caractère (23).

4.1.4 Epidémiologie des différentes formes

Dans la littérature, les fréquences respectives de ces formes varient selon les sources, probablement en raison du caractère fluctuant de ce trouble. **Meagher *et al*** (24)**,** dans une étude longitudinale réalisée en Irlande entre 2006 et 2008 chez 100 patients en soins palliatifs présentant un delirium lié à un cancer selon le DSM4, ont retrouvé les résultats suivants : une fréquence de 35% pour la forme hypoactive, 24% pour la forme mixte et 15% pour la forme hyperactive. Le delirium restait inclassé dans environ 24% des cas. Les différents sous-types de delirium étaient stables au cours de l'épisode confusionnel dans 62% des cas et se répartissaient comme suit : 29% pour la forme hypoactive, 18% pour la forme mixte, 10% pour la forme hyperactive et 6% pour la forme inclassée. La prédominance de la forme hypoactive résulte peut-être du lieu de l'étude : les soins palliatifs.

En revanche, la Haute Autorité de Santé en 2009 retrouvait les fréquences suivantes : 26% pour la forme hyperactive, 22% pour la forme hypoactive, et 42% pour la forme mixte. Le delirium restait inclassé dans environ 11% des cas (25). Dans ce cas, la forme hypoactive était la moins fréquente peut-être du fait d'un sous diagnostic de cette forme peu bruyante comme nous l'avons vue précédemment.

4.2 Confusion associée à une pathologie psychiatrique

Dans la littérature, il existe fréquemment un amalgame entre delirium et étiologies organiques, entre delirium et délire, et comme nous l'avons vu les classifications internationales sont soit ambigues (DSM5), soit n'admettent pas l'étiologie psychiatrique (CIM 10).
Actuellement malgré cet à priori, les manuels de psychiatrie proposent généralement un chapitre sur la confusion mentale et la littérature insiste de plus en plus sur les intrications entre dépression et delirium comme nous le verrons ci-après, ce qui chamboule les à priori.

Le delirium psychiatrique résulterait d'une altération marquée de la synthèse mentale, les contenus psychiques se confondant entre eux (23).

L'expérience consciente de l'espace et du temps peut subir des distorsions au cours de divers états psychopathologiques (temps étiré, dilaté, suspendu, espace déformé) essentiellement au cours des troubles thymiques (23). L'orientation peut également être faussée par l'utilisation d'un système de référence délirant. Ces mécanismes psychiatriques produiraient alors des symptômes difficiles à distinguer de ceux retrouvés dans les confusions « non psychiatriques ».

Cependant, l'étiologie psychiatrique du delirium reste un diagnostic d'élimination sauf si plusieurs antécédents de tableau de delirium similaires sont déjà survenus et qu'il existe déjà une pathologie psychiatrique caractérisée susceptible d'expliquer à elle seule le tableau de delirium observé. Cette connaissance des antécédents psychiatriques du patient peut être, dans certains cas, source d'erreurs dans l'orientation des patients au sein du système de soins comme nous le verrons ci-après. De plus, une des difficultés est de savoir si le delirium est lié à une affection psychiatrique primitive sous-jacente ou à l'emploi du traitement psychotrope (26).

Nous évoquerons ci-après les principaux diagnostics psychiatriques où sont parfois décrits des épisodes confusionnels.

4.2.1 La manie confuse

Elle est caractérisée par des éléments classiques de la manie : tachypsychie, dispersion des idées, jeux de mots, propos incohérents. **L'intensité des troubles de l'attention et de la fuite des idées** ne permettraient plus au patient la reconnaissance des êtres et des choses (27); il ne pourrait plus associer d'idées de façon cohérente. Le terme de pseudo-confusion mentale est alors parfois employé soulignant l'ambiguité du diagnostic de confusion en psychiatrie pour beaucoup de cliniciens.

Rapidement le tableau peut s'aggraver : le sujet peut présenter une désorientation temporo-spatiale et des idées délirantes (mégalomanie, persécution) peuvent émerger, ainsi que des hallucinations psycho-sensorielles (surtout visuelles) et un onirisme où le sujet est spectateur du monde qui l'entoure comme dans un rêve.

Du fait de cette altération profonde des fonctions de synthèse psychique, la manie confuse peut entraîner des répercussions somatiques majeures (déshydratation, défaut d'alimentation), qui, en retour, pourraient favoriser des éléments confusionnels sur un mode plus « organique » et ramener le tableau clinique vers une nosographie plus classique de confusion non psychiatrique.

L'anamnèse du patient et de l'entourage est capitale pour voir s'il s'agit bien d'un trouble de l'humeur connu. Dans cette description, c'est l'intensité des troubles thymiques qui octroie l'appellation de manie confuse.

4.2.2 Dépression et mélancolie

Dans la dépression et la mélancolie, peuvent exister des éléments évocateurs de delirium : la stupeur dans la mélancolie stuporeuse avec /sans catatonie, la perplexité anxieuse (état de désarroi et d'impuissance lié à la torpeur de laquelle émerge le patient de façon brutale et contre laquelle il donne l'impression de lutter), à son apogée dans la mélancolie anxieuse (27). Le sujet présente un trouble de l'éprouvé temporel, le temps lui semble long et pesant.
La difficulté est de savoir si le delirium est accessoire à la pathologie psychiatrique ou non.

Dans une revue récente de la littérature, publiée en 2016 analysant les corrélations entre dépression et delirium post-opératoire, **Nelson *et al*** (28) ont inclus 10 études (représentant un total de 1045 patients). Dans deux études certains patients ont présenté des symptômes dépressifs avant, pendant et après un épisode de delirium. Une étude a rapporté que des patients avaient présenté des symptômes de dépression avant et pendant l'épisode de delirium. Une autre étude a rapporté des symptômes dépressifs pendant l'épisode de delirium et après 4 études ont relevé des symptômes dépressifs avant et après l'épisode de delirium. Cette revue de la littérature met en évidence les interactions bidirectionnelles entre delirium hypoactif et dépression ; la dépression favorise l'émergence du delirium mais le vécu d'un épisode de delirium peut être pourvoyeur de dépression soit comme conséquence de la neurotoxicité directe de l'épisode, soit comme pertubation thymique réactionnelle chez un sujet qui vit l'épisode de delirium posant la question de la distinction des causes et des effets du processus.

A titre d'exemple, **Olofsson *et al*** (29) ont mené en 2005 en Suède, une étude chez 61 patients âgés de 70 ans ou plus (âge moyen de 82,6 ans) qui ont subi une intervention chirurgicale, suite à une fracture du col du fémur. La symptomatologie dépressive a été évaluée grâce à la **Geriatric Depression Scale (GDS-15)** 3 à 5 jours après l'opération et à distance de 4 mois. Un tiers des patients était dément et un tiers avait une dépression pré-opératoire. La prévalence du delirium postopératoire était de 62% (soit 38 patients), et était plus fréquente chez les personnes souffrant de dépression pré-existante et chez ceux avec une démence pré-existante. Parmi les 21 patients ayant des antécédents de dépression, 17 ont présenté un delirium post-opératoire (45% du total des patients avec un delirium post-opératoire)(30) et 7 de ces 17 patients (41%) sont restés déprimés à l'évaluation de suivi de 4 mois. **La GDS-15 était significativement plus élevée chez les patients présentant un delirium post-opératoire que chez les patients sans delirium lors de l'évaluation postopératoire immédiate (5,5 ± 3,6 vs 2,9 ± 2,2; p = 0,004) et à 4 mois de suivi également (4,8 ± 3,4 vs 2,2 ± 1,5; p = 0,001)**.

Cette revue de la littérature souligne, de plus, le potentiel confusionnant de certains traitements antidépresseurs : tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la monoaminoxydase, bupropion, venlafaxine.

Certains auteurs considèrent même qu'il existe **un syndrome de chevauchement clinique « clinical overlap »** entre le delirium et la dépression traduisant la difficulté à l'isoler comme une entité distincte et sa complexité. En effet**,** dans une revue de la littérature réalisée par **O'sullivan *et al*** (30) sur le sujet, certaines études ont retrouvé une symptomatologie dépressive complexe chez les patients avec un tableau de delirium d'étiologie essentiellement « organique » (comme l'association d'une thymie triste, d'une anhédonie, d'une auto-dévalorisation, d'idées de culpabilité, d'une perte d'appétit et des troubles du sommeil), voire même des idées morbides dans 52% des cas et des idées suicidaires dans 24 % des cas.

4.2.3 Etat confuso-onirique dû à un stress

Il s'agit de confusions émotionnelles dues à un stress intense (tremblements de terre, incendie, bombardements…), agitées ou stuporeuses, se compliquant parfois de conduites automatiques sur un mode dissociatif : fuite, geste auto ou hétéro-agressifs (23). Un monde désorganisé, chaotique, dans lequel les repères spatio-temporels sont perturbés, peut impacter le sujet qui devient lui-même confus lorsque la confusion règne dans son environnement. Henri Ey désigne la crise d'angoisse aigüe comme « une tempête de l'organisme perturbant profondément l'unité psycho-somatique » et emploie le terme d'« état confuso-anxieux » pouvant aller jusqu'à une dissolution profonde de la conscience (26).

Des états confusionnels psychogènes peuvent s'observer chez les patients âgés, à l'occasion d'un choc émotionnel (agression, deuil brutal, ou lors d'un changement de milieu bouleversant les repères et les habitudes -déménagement, entrée en institution-) (23), cependant un facteur précipitant organique doit être éliminé de principe.

4.2.4 Psychose puerpérale

La psychose puerpérale ou psychose confuso-délirante du post-partum représente un trouble précoce survenant en post-partum entre le 5ème et le 25ème jour, souvent précédée d'un post-partum blues, de ruminations anxieuses ou cauchemars.
Typiquement le tableau associe : un état confusionnel marqué par d'importantes fluctuations du niveau de conscience, des idées délirantes (illusions perceptives ou de véritables hallucinations visuelles de type oniroides, délires messianiques ou de filiation divine) avec des oscillations thymiques de grande amplitude allant de la stupeur à une excitation psychomotrice majeure. Cette description, réalisée par **Guelfi *et al*** (31) d'un trouble considéré comme psychiatrique, souligne bien le caractère flou ou incompris planant autour du diagnostic de confusion et l'aspect transnosographique de ce syndrome. La confusion ne s'agrémente pas systématiquement de signes généraux ou neurologiques permettant de mettre en évidence son étiologie ; ce qui constitue une difficulté évidente quant à l'attribution de l'imputabilité de tel ou tel facteur précipitant dans le tableau clinique observé, comme nous allons le mettre en évidence dans le cas clinique suivant :

Mme R. âgée de 24 ans a été admise le 15 décembre 2014 aux urgences médicales du centre hospitalo-universitaire de Rouen initialement pour troubles du comportement avec hallucinations visuelles d'apparition rapidement progressive depuis 2 semaines. Il s'agit d'une patiente sans antécédent psychiatrique personnel ou familial connu.

Parmi les antécédents médico-chirurgicaux, on retrouve un accouchement par césarienne (premier enfant : G1P1) à 35 semaines d'aménorrhée le 9 octobre 2014 dans un contexte de pré-éclampsie avec HELLP syndrome. Les suites de couche ont été pathologiques (anémie ayant nécessité trois transfusions, abcès de la paroi abdominale, pneumopathie basale gauche, embolie pulmonaire bilatérale et thrombose de la veine rénale gauche).

A l'arrivée aux urgences, l'interne de garde de neurologie relève les éléments anamnestiques suivants : hallucinations visuelles complexes (mouches volantes, voit son chat sans sa présence, visualise les images de TV en 3D), instabilité à la marche avec sensation ébrieuse d'aggravation progressive depuis 2 semaines. Il note aussi la présence de céphalées en casque fluctuantes en intensité et de 2 chutes avec engourdissement de la jambe gauche. La patiente rapporte une anorexie avec amaigrissement de 16 kg depuis le 20 octobre 2014 avec des épisodes de nausées/vomissements.

A l'examen clinique, les constantes (pouls, tension, température) sont sans particularité. On ne relève pas de syndrome cérébelleux, pas de déficit sensitivomoteur, les paires crâniennes sont normales. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et diffus au membre inférieur gauche et au membre supérieur gauche, normaux ailleurs. Il n'existe pas de signe de Babinski. L'interne de neurologie met en évidence un ralentissement psychomoteur important sans syndrome méningé associé.

Le bilan biologique réalisé aux urgences (NFS, ionogramme sanguin, urée, créatinine, bilan hépatique, CRP) est sans particularité. L'urgentiste, compte tenu du tableau clinique et de la normalité du bilan biologique, et suspectant une psychose puerpérale, appelle l'interne en psychiatrie. Un scanner cérébral est réalisé pour éliminer une thrombophlébite cérébrale, l'examen est normal.

A l'anamnèse psychiatrique, on retrouve des hallucinations visuelles complexes, isolées sans élément délirant construit dans le discours pouvant être évocateur des thèmes rencontrés dans la psychose puerpérale (absence de thématique à type de filiation délirante ou de délire messianique). On ne retrouve pas non plus de phobies d'impulsion, la patiente présente des troubles de l'attention importants avec une désorientation temporo-spatiale majeure. La thymie est neutre sans idéation suicidaire associée.

De plus, la patiente présente des troubles du sommeil majeurs à type d'insomnie quantitative. Le mari de la patiente rapporte une altération de son état général (anorexie/amaigrissement, diminution de la force musculaire « elle laisse glisser/tomber le bébé quand elle le porte dans ses bras » sans intention d'infanticide associée) et une aggravation rapidement progressive de la symptomatologie. L'hétérogénéité, l'atypie, la gravité du tableau clinique et la chronologie des troubles ne sont pas franchement évocateurs d'une psychose puerpérale. Ne pouvant écarter un état confusionnel aigu /delirium secondaire à une étiologie organique, l'interne de psychiatrie de garde décide de ne pas la transférer en psychiatrie et de poursuivre la surveillance aux urgences avant réévaluation psychiatrique.

Le 15 décembre 2015, la patiente est réévaluée par le senior de garde de neurologie, qui retrouve un examen clinique neurologique strictement normal. Le scanner cérébral étant normal, il demande au senior de psychiatrie de la réévaluer. Ce dernier retrouve alors une humeur triste associée à un vécu traumatique de la césarienne et évoque un trouble de l'adaptation ou un état de stress-post-traumatique et décide de la renvoyer à domicile avec une ordonnance d'anxiolytique et les coordonnées du centre médico-psychologique (CMP) dont elle dépend.

Le 17 décembre 2014, la patiente se représente aux urgences psychiatriques d'Evreux pour une symptomatologie similaire.

A l'admission la patiente est calme, affaiblie avec un tableau somatique au premier plan : céphalées, diplopie, pics hyperthermiques au-dessus de 38 degrés, tremblements, troubles de la marche avec de multiples chutes. Devant ce tableau, est réalisée une IRM cérébrale le jour même, normale hormis quelques hypersignaux bilatéraux de la substance blanche sus-tentorielle. Un scanner cérébral a été réalisé après les chutes, sans particularité également. Les deux seuls traitements à visée psychotrope sont alors alimemazine (20 gouttes au coucher) et zopiclone 7.5 mg (un comprimé au coucher).

Devant l'aggravation progressive du tableau clinique avec altération importante de l'état général et l'absence d'éléments délirants hormis les hallucinations visuelles complexes, la patiente est transférée le 23 décembre 2014 en médecine interne pour plus d'explorations somatiques.

A l'entrée en médecine interne, la patiente présente des réflexes ostéo-tendineux vifs, diffus, polycinétiques, un Babinski bilatéral, et une diplopie horizontale majeure.

Les bilans sanguins réalisés ne retrouvent pas de syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) ni les anticorps réalisés en routine, les sérologies des hépatites et du VIH sont négatives, les gaz du sang sont normaux. L'IRM médullaire et la radiographie du 24 décembre 2015 sont sans particularité. L'EEG retrouve un tracé symétrique mais avec un ralentissement diffus en δ évoquant une encéphalopathie se traduisant par un tableau clinique de delirium. Le 25 décembre 2014, la patiente est transférée en unité de surveillance continue en raison d'une hyperthermie à 40 degrés.

Le diagnostic final étiologique de delirium sera fait grâce à la réalisation d'une ponction lombaire retrouvant des marqueurs d'encéphalite auto-immune à anticorps anti-récepteurs au NMDA.

Cette observation clinique illustre à quel point le diagnostic de delirium et de son étiologie peuvent être difficiles à poser en raison de la fluctuation des troubles et comment les cliniciens peuvent négliger ainsi une pathologie organique sous-jacente en considérant de façon excessive les symptômes psychiatriques (hallucinations, fluctuation thymiques) au détriment des signes physiques généraux.

4.2.5 Confusion hystérique

Les syndromes confusionnels présentés par des patients hystériques (lors des grands accidents psychiques : amnésie dissociative, fugue dissociative) mettent en évidence la complexité de ce diagnostic car les intrications psycho-organiques sont fréquentes (chez au moins 20% des patients, il y a coexistence avec une affection neurologique : épilepsie, séquelles de traumatisme crânien, encéphalopathie), l'affection neurologique fournissant un modèle aux accidents de conversion ultérieurs (23).

4.3 Diagnostics différentiels étiologiques : delirium « somatique » versus delirium « psychiatrique »

Comme nous venons de le voir, se pose le problème complexe de la distinction entre un delirium associé à une pathologie psychiatrique et un delirium symptomatique d'une affection médicale générale. La question du diagnostic différentiel se pose souvent vis-à-vis de l'étiologie et non du syndrome confusionnel en lui-même. Cependant certains auteurs dans la littérature font du delirium une entité à part entière, tout en reconnaissant la difficulté de l'identifier formellement du fait d'une clinique commune à d'autres troubles neuropsychiatriques (cf syndrome de chevauchement clinique vu précédemment et résumé ci-après sous forme d'un schéma au 5.6). Ce que sous-entend cette dernière approche est le fait que le delirium est quelque chose de différent mais pas totalement, représentant alors les limites de cette conception et nos difficultés à appréhender ce problème.

Le débat historique : confusion comme entité autonome versus syndrome accessoire à une autre pathologie est encore d'actualité.
Outre cette opposition conceptuelle ancienne entre une vision « autonome » et une vision « accessoire » du delirium, une autre problématique plus clinique doit être abordée : celle du diagnostic différentiel. En effet, comme nous l'avons vu, la confusion, si elle semble pouvoir survenir lors des troubles psychiatriques, partage avec eux une certaine clinique.
Certains signes non spécifiques sont employés en fonction de leur intensité pour tenter de distinguer le delirium d'étiologie organique de la confusion liée à des pathologies psychiatriques comme la schizophrénie et les troubles de l'humeur comme nous le verrons ci-dessous.

Les critères distinctifs delirium non psychiatrique/psychose, delirium non psychiatrique/dépression qui seront évoqués dans les paragraphes suivants ne sont valables que pour des confusions secondaires à des pathologies organiques d'intensité importante avec des répercussions suffisamment bruyantes (ex : altération du niveau de conscience) pour alerter le clinicien sur le caractère non exclusivement psychiatrique du tableau clinique présenté par le patient.

4.3.1 Delirium « somatique » versus psychose

Au cours d'un épisode de delirium, chez 50% des patients on peut relever des éléments délirants évocateurs de ceux observés dans les psychoses classiques. Cependant le délire est habituellement à **thème de persécution, non systématisé, peu élaboré** avec sentiment de danger immédiat, incorporant des éléments incompris de l'environnement, hermétique du fait d'une vision/ perception fragmentée du monde (6).

On parle alors de **délire onirique** qui peut persister après l'épisode confusionnel sous la forme **d'idées fixes post-oniriques** (23), c'est-à-dire que le sujet croit encore à la réalité de ce qu'il a vécu ; il peut alors développer un délire post onirique à thème de persécution dans la mesure où son entourage ne le croit pas, comme nous allons le voir dans le cas clinique suivant :

M.R âgé de 70 ans a été adressé le 11 mai 2014 aux urgences psychiatriques de l'hôpital du Rouvray (UNACOR) par le CHU de Rouen pour état dépressif majeur avec idées suicidaires déjà traité lors de son admission par clomipramine 75 mg (1 comprimé le soir) et clorazepate dipotassique 10 mg (2 comprimés le soir). Parmi ces antécédents psychiatriques, on relève une hospitalisation en avril 2014 en psychiatrie au CHU de Rouen pour le même motif où a été introduit le traitement antidépresseur par clomipramine et plusieurs dépressions traitées par valdoxan et venlafaxine dans un contexte de dépression récurrente depuis 2013 (après avoir appris le diagnostic de cancer de l'utérus de sa femme de façon brutale). Parmi les antécédents médico-chirurgicaux, on relève un diabète non insulino-dépendant, une hypertension artérielle traitée, une hypercholestérolémie, la pose d'une prothèse de genou droit, gastrite, glaucome chronique ne contre-indiquant pas les tricycliques.

Le patient a consulté initialement le service d'accueil des urgences du CHU de Rouen pour altération de l'état général avec sensation de faiblesse dans les membres inférieurs, concomitante de l'arrêt de l'alimentation orale avec notion de chutes répétées à domicile (facteur de risque de confusion).

A son admission à l'hôpital du Rouvray, le patient présente un état dépressif majeur sévère avec aboulie, anhédonie, clinophilie majeure, idée d'incurabilité avec intensité mélancolique.

Au cours de l'hospitalisation, la thymie s'est améliorée parallèlement à la majoration de la clomipramine à 125 mg/jour, et les idées suicidaires ont été mises à distance.

L'examen clinique retrouve alors une roue dentée bilatérale évocatrice de syndrome parkinsonien débutant, mais la consultation exploratoire neurologique a été refusée par le patient.
Le bilan biologique d'entrée ne retrouvait pas de syndrome inflammatoire ni de stigmates d'infection ou de dénutrition. Le scanner cérébral retrouvait une atrophie corticale légère bilatérale, sans altération du MMS associée : score=29/30. Le 2 juin 2014, le patient refuse de réintégrer l'hospitalisation au CH du Rouvray après sa permission.

Puis il est hospitalisé en médecine interne au CHU de Rouen du 13 juin 2014 au 20 juin 2014 pour rééducation de troubles de l'équilibre et chute à domicile dans un contexte de malaise avec sueurs sans perte de connaissance associée. Durant cette hospitalisation, le patient présente un syndrome confusionnel aigu concomitant **d'un globe vésical (500cc) d'origine iatrogène lié aux tricycliques**. Cette symptomatologie s'est partiellement améliorée après pose d'une sonde à demeure et switch de la clomipramine par une thérapie antidépressive par mirtazapine. Le patient a ensuite été transféré en soins de suite et réadaptation du 20 juin 2014 au 23 juin 2014.

Malgré la résolution du globe vésical, le patient présente, suite à cet épisode confuso-onirique, des idées fixes post-oniriques. Il développe alors un délire de mécanisme imaginatif/interprétatif à thématique sexuelle et persécutive (pense avoir été « violé et que l'on a introduit des objets dans son anus ») avec adhésion totale. Ce délire semble résulter d'un défaut d'intégration sensori-motrice et de la vision/perception fragmentée du monde auxquels le patient a été confronté pendant l'épisode de delirium (interprétation erronée du sondage vésical et du toucher rectal) et il fait allusion à des hallucinations visuelles (« bougie enflammée dans le sexe »). Il est alors transféré de nouveau en psychiatrie le 23 juin 2014 en hospitalisation à la demande d'un tiers où est poursuivi le traitement antipsychotique par rispéridone introduit en médecine interne. L'électro-encéphalogramme ne retrouve pas d'éléments en faveur d'une crise comitiale.

Devant une certaine désinhibition du patient avec jovialité de l'humeur, le traitement antidépresseur est arrêté, les idées délirantes sont progressivement critiquées et disparaissent sous rispéridone à la posologie de 2mg le soir. Le patient quitte alors le service pour rentrer à domicile avec suivi psychiatrique en centre médico-psychologique.

Cette observation clinique illustre typiquement le **délire onirique** possiblement associé à l'état confusionnel aigu, et la possibilité **d'idées fixes post-oniriques** liées à l'amnésie partielle de l'épisode. Ce cas clinique souligne l'importance des intrications somato-psychiques dans l'épisode de delirium, vécu par le sujet.

La confusion d'étiologie « organique, somatique » peut « se présenter à nous par une symptomatologie essentiellement mentale » comme le soulignait Daumezon, ce qui peut l'orienter vers une prise en charge psychiatrique en dépit d'une autre étiologie associée.

Cependant, il existe souvent des hallucinations essentiellement **visuelles** au cours de l'état confusionnel aigu d'étiologie organique, non psychiatrique contrairement aux psychoses habituellement prises en charge.

Ces hallucinations sont possiblement associées à une démence sous-jacente : 2/ 3 des patients déments ont des signes psychotiques sans delirium et 1/3 ont des signes psychotiques avec delirium (32).

Dans la bouffée délirante aigüe, contrairement à l'épisode confusionnel non psychiatrique, il existe un polymorphisme des mécanismes et des thèmes observés, les hallucinations sont surtout auditives même si une note confusionnelle se voit dans 20% des cas (23). Dans la description clinique de la bouffée délirante aigüe, terme consacré pour une pathologie psychiatrique « primaire », on met en évidence un chevauchement de diverses réalités cliniques avec coexistence d'une symptomatologie confusionnelle.

Les illusions sont plus fréquentes au cours d'un épisode de delirium d'étiologie organique, alors que la dépersonnalisation /déréalisation et les délires d'identification sont moins communs. Le niveau de conscience (vigilance), l'attention, ne sont en général pas atteints dans la schizophrénie (6).

4.3.2 Delirium « somatique » versus troubles de l'humeur

La forme hypo-active de delirium décrite ci-dessus est assez fréquemment confondue avec la dépression, mais contrairement au delirium d'étiologie « organique, somatique » dans la dépression **les symptômes apparaissent de façon moins brutale**, **et les perturbations thymiques ont plus tendance à se maintenir dans le temps et dominent le tableau clinique** (6). Les patients dépressifs présenteraient plus des troubles du sommeil à type d'insomnie, d'endormissement ou des réveils nocturnes, que les patients avec un état confusionnel aigu d'étiologie organique où prédomine une inversion du cycle nycthéméral.
La distinction du delirium non psychiatrique avec la dépression est particulièrement importante car l'usage d'antidépresseurs ou de benzodiazépines peut être confusionnant.
La labilité thymique, non spécifique pouvant être observée dans un delirium d'étiologie organique peut orienter à tort le diagnostic vers un état mixte. Le cas clinique suivant illustre ce phénomène :

M. M âgé de 76 ans est adressé initialement par son psychiatre traitant aux urgences de l'hôpital du Rouvray le 12 mai 2015 pour état mixte délirant. Il s'agit d'un patient aux antécédents psychiatriques personnels de trouble bipolaire avec hospitalisation en 1959 pour manie délirante. Parmi les antécédents familiaux, on relève un neveu bipolaire qui s'est suicidé en 2013, et un cousin schizophrène du côté paternel. Les antécédents médico-chirurgicaux révèlent un diabète non insulino-dépendant, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et une hernie inguinale non opérée. Selon son psychiatre traitant la symptomatologie évolue depuis environ 1 mois dans un contexte de rupture /inobservance du traitement (halopéridol, chlorpromazine, artane).

A l'admission, le patient a un faciès triste, anxieux, et tient des propos mélancoliques (idées d'indignité, ruine, culpabilité et idées suicidaires passives). Il allègue une thymie triste s'accompagnant d'une anhédonie importante et d'un délire intuitif/interprétatif à thème de persécution flou, non systématisé. Le discours est par moments digressif mais il ne présente pas de désorientation temporo-spatiale ; l'examen clinique neurologique, pneumologique, cardiologique et abdominal est normal. Il existe une labilité thymique majeure pendant l'entretien et son humeur change de façon considérable au cours des journées suivant son admission.

Au cours du séjour, du lithium est introduit à visée thymorégulatrice et de la rispéridone à visée antipsychotique. Son état clinique s'améliore pendant quelques jours avec une humeur plus neutre. Le 18 mai 2015, la famille de M. M rapporte des éléments anamnestiques atypiques : dégradation cognitive ancienne, depuis environ 1 an avec troubles mnésiques et des fonctions exécutives (a essayé d'ouvrir sa voiture avec une pièce de monnaie et a essayé d'utiliser sa carte vitale à l'épicerie). Depuis qu'il vit dans la maison familiale avec son frère, il présente une incurie importante et chute ponctuellement, ceci ne nécessitant pas d'hospitalisation.

A partir du 20 mai 2015, plusieurs persévérations idéiques sont observées dans l'unité avec phases de désorientation temporo-spatiale et fluctuation de l'attention, sans anomalie des constantes associées. L'examen clinique a permis de retrouver une potentielle étiologie organique à cet épisode confusionnel : globe vésical (bladder scan à 630 ml) ayant nécessité un sondage évacuateur puis la pose d'une sonde à demeure devant la présence de mictions par regorgement sans signe d'infection urinaire associé (bandelette urinaire négative).
Devant ce tableau clinique, la rispéridone a fortement été diminuée à 0.5 mg /jr de même que le lithium pour minimiser la iatrogénie potentielle.

Le 26 mai 2015, M. M chute de sa hauteur en présence d'un soignant sans traumatisme crânien associé. La CRP s'élève à 11 mg/l alors qu'elle était normale à l'admission (résultat compatible avec les données de la littérature sur la confusion), sans hyperleucocytose, ni hyperthermie, ni signe d'infection extérorisée. On note de plus une anémie microcytaire à 9,2g/dl sans saignement visible associé. L'examen clinique neurologique ne retrouve pas de particularités à ce moment. Le patient est hydraté par voie veineuse périphérique avec du glucose et sérum physiologique pendant 12 heures dans la nuit du 27 mai 2015 au 28 mai 2015.

Le 28 mai 2015, M. M est toujours confus, il est retrouvé étendu sur le sol suite à une chute avec traumatisme crânien. Il présente alors des troubles majeurs de la vigilance et est alors transféré au CHU de Rouen pour réaliser un scanner cérébral en urgence et assurer une prise en charge adéquate. La tomodensitométrie cérébrale retrouve alors un **hématome sous dural aigu secondaire à la chute mais survenant dans un contexte d'hématome sous dural chronique** compatible avec les troubles cognitifs anciens d'aggravation progressive depuis 1 an, **d'allure démentielle** rapportés par sa famille. Le patient est alors opéré en urgence en neurochirurgie pour évacuation de cet hématome sous-dural.

Au total, le diagnostic est une confusion mentale d'origine **multifactorielle** (globe vésical, hématome sous-dural aigu) dans un contexte de démence d'apparition progressive depuis 1an et possiblement attribuable à l'hématome sous-dural chronique retrouvé au scanner cérébral. Il est fortement probable que le tableau présenté par ce patient initialement correspondait déjà à un delirium d'étiologie organique plutôt qu'à un état mixte rattachable à sa bipolarité. Les antécédents psychiatriques de ce patient ont, dans une certaine mesure, induit en erreur les cliniciens.

Cette observation illustre combien le diagnostic de delirium peut être difficile et n'est rattaché à une étiologie organique que lorsque le tableau clinique devient très bruyant avec trouble de la vigilance et de la conscience.

4.3.3 Delirium versus démence

La démence a un début **progressif** contrairement au delirium et une évolution **progressive** délétère sur le plan cognitif. L'attention, la vigilance ne sont atteintes que dans les formes évoluées de démence alors qu'elles le sont fréquemment dans le delirium (6). Un patient ayant des troubles cognitifs non connus est confus jusqu'à preuve du contraire.

Le diagnostic de delirium lui-même illustre la confusion qui envahit le clinicien, d'où la possibilité d'erreurs sur le diagnostic étiologique. La confusion est perçue comme une entité floue malgré l'existence d'outils de référence. Cette perception floue explique probablement les difficultés liées à sa prise en charge. Le diagnostic différentiel n'est pas celui de la confusion mais de l'étiologie elle-même. C'est **l'observation prolongée** et la **surveillance** du patient qui permettront de démêler l'imbroglio diagnostic en notant la **chronologie des troubles**.

Le delirium peut s'autonomiser tant et si bien qu'il existe une confusion entre les causes de ce processus et ses conséquences.

La problématique de la confusion souligne la nécessité de prendre en charge le patient dans sa **globalité**, en ne se focalisant pas exclusivement sur un organe au risque de négliger un autre dysfonctionnement également présent.

Finalement, un grand nombre de pathologies, qu'elles soient d'origine « organique » ou « psychiatrique », semblent évoluer parallèlement à leur gravité vers le delirium, entité syndromique d'où l'idée d'une voie métabolique commune « the final common pathway » qui sera développée dans la partie explorant la physiopathologie de l'état confusionnel aigu (au 9.6).

En dehors de quelques éléments cliniques inconstamment présents (caractère visuel des hallucinations, désorientation temporo-spatiale franche, état majeur d'hypovigilance, fluctuation rapide des symptômes, absence d'antécédent de schizophrénie ou de trouble bipolaire, importance des facteurs toxi-infectieux), le clinicien reste confronté à la difficulté d'apprécier, à sa juste valeur, l'imputabilité d'une pathologie « psychiatrique » et/ou « somatique » dans le syndrome confusionnel. Henri Ey met même en évidence que dans certains cas, chez le malade guéri après delirium, les rechutes sont provoquées par des facteurs étiologiques différents (états infectieux, émotions, accouchement, insolation). Il propose les termes : confusions cycliques récidivantes ou intermittentes (26). L'appartenance de ces confusions au trouble bipolaire ont été discutées. Ce que souligne néanmoins toute cette errance diagnostique, c'est que le delirium résulte d'interactions entre la vulnérabilité d'un individu (génétique, constitutive, présence de comorbidités somatiques) et de son environnement (stress psychique ou physique).

Le cas clinique suivant illustre comment une manie confuse d'origine iatrogène peut être inaugurale de l'entrée dans un trouble bipolaire :

Mme Y., âgée de 75 ans est adressée à l'hôpital du Rouvray par le service de médecine interne du CHU de Rouen le 30 mai 2014 dans un contexte d'épisode confusionnel avec sub-agitation. Il s'agit d'une patiente aux antécédents médico-chirurgicaux d'amygdalectomie avec ablation de la luette et d'une partie du voile du palais, de chute à l'âge de 11 ans avec traumatisme crânien et troubles visuels séquellaires pendant 3 ans, de fracture dentaire lors d'une chute en août 2013 qui sont des facteurs de risque de delirium. On note, de plus, chez cette patiente des antécédents cardiovasculaires notoires : endartériectomie gauche en 2012 (sténose athéromateuse à 60%), 2 épisodes d'accidents ischémiques transitoires (AIT) en 2011. Cette patiente présente également des antécédents ophtalmologiques pouvant potentiellement favoriser le delirium de par la déficience visuelle qu'ils engendrent : cataracte de l'œil gauche opérée avec pose d'un implant multifocal (2010) et cataracte droite non opérée.

Parmi les antécédents psychiatriques personnels, on relève un état dépressif majeur en 1970 sans tentative d'autolyse ni hospitalisation associée. Mme Y. avait une sœur qui s'est suicidée par pendaison dans un contexte de myasthénie avec état dépressif majeur.

L'anamnèse met en évidence une recrudescence des douleurs de type arthrosique (possible facteur de risque de confusion) chez cette patiente depuis début mai 2014 ayant nécessité l'augmentation de la posologie de son traitement antalgique par un dérivé opiacé : le fentanyl à 200 µg/jr par le médecin traitant. Un antidépresseur : la miansérine a été prescrite dans ce contexte.

Le 22 mai 2014, la patiente surconsomme de l'alcool et son traitement par fentanyl ; puis le 25 mai 2014, elle fait une intoxication médicamenteuse volontaire à la miansérine à visée anxiolytique.

Le 26 mai 2014, elle tient des propos incohérents avec délire de persécution lorsqu'elle appelle les forces de l'ordre et son médecin traitant, croyant avoir été cambriolée alors qu'elle avait elle-même dérangé son appartement. Devant ces troubles du comportement avec note confusionnelle importante, la patiente est alors transférée aux urgences du CHU puis en médecine interne.

A l'admission en médecine interne, la patiente présente une agitation psychomotrice importante avec troubles de l'attention, désorientation temporo-spatiale, tachypsychie, tachyphémie, ludisme. L'examen clinique cardiologique, abdominal, pneumologique et neurologique est sans particularité. Le bilan sanguin réalisé (NFS, bilan hépatique, ionogramme, urée créatinine) est sans particularité. Le tracé de l'électro-encéphalogramme est normal, seul le scanner est modifié retrouvant des hypodensités temporales droites et cortico sous corticale gauches d'allure séquellaire.

Le 30 mai 2014, Mme Y. est transférée au centre hospitalier du Rouvray, à l'entrée aux urgences puis en unité d'hospitalisation. Elle présente un tableau maniaque franc : exaltation thymique, tachyphémie, tachypsychie, désinhibition, **mais sans désorientation temporo-spatiale associée ni fluctuation de l'attention.** De plus, la patiente critique à posteriori l'épisode confuso-délirant malgré une amnésie lacunaire.

Sur le plan thérapeutique, la miansérine a été arrêtée et est contre-indiquée chez cette patiente. La symptomatologie se normalise en environ une semaine parallèlement à l'introduction de rispéridone à 2 mg/jr et d'un traitement hypnotique par zopiclone 7,5 mg (1 au coucher).

Au total, il s'agit d'un épisode initial de delirium d'origine iatrogène (antalgique, antidépresseur) de type hyperactif, qui a évolué à distance de l'intoxication médicamenteuse volontaire vers une symptomatologie maniaque franche (virage de l'humeur sous antidépresseur) d'évolution favorable après arrêt de la miansérine et introduction de rispéridone. La confusion est alors inaugurale de l'entrée dans un trouble bipolaire de type 3 chez cette patiente.

Mme Y a fait par la suite un épisode confusionnel d'origine iatrogène le 10 janvier 2016, suite à une anesthésie générale pour réaliser une coronarographie à visée diagnostique et thérapeutique (dilatation de l'artère interventriculaire antérieure) alors qu'elle était bien équilibrée sous lithium introduit depuis environ 1 an par son psychiatre traitant. Elle présentait alors une désorientation temporo-spatiale majeure avec labilité thymique et anosognosie des troubles sans symptomatologie maniaque associée cependant.

Cette observation clinique révèle peut-être la prédisposition de certains patients à développer un épisode de delirium (aspect hyperactif avec « manie confuse » ou hypoactif avec troubles de la vigilance). Dans ce cas, l'existence d'un trouble bipolaire sous-jacent y participe probablement, de par la comorbidité toxique fréquemment associée ; des études seraient nécessaires pour le démontrer.

4.4 Résumé et schéma récapitulatif du syndrome de chevauchement clinique

Il semble bien exister des confusions véritables lors de troubles psychiatriques caractérisés et notamment lors des états dépressifs majeurs. Les delirium partagent certains éléments cliniques avec les troubles psychiatriques même quand ceux-ci ne sont pas accompagnés de confusion. D'où la notion de chevauchement clinique.

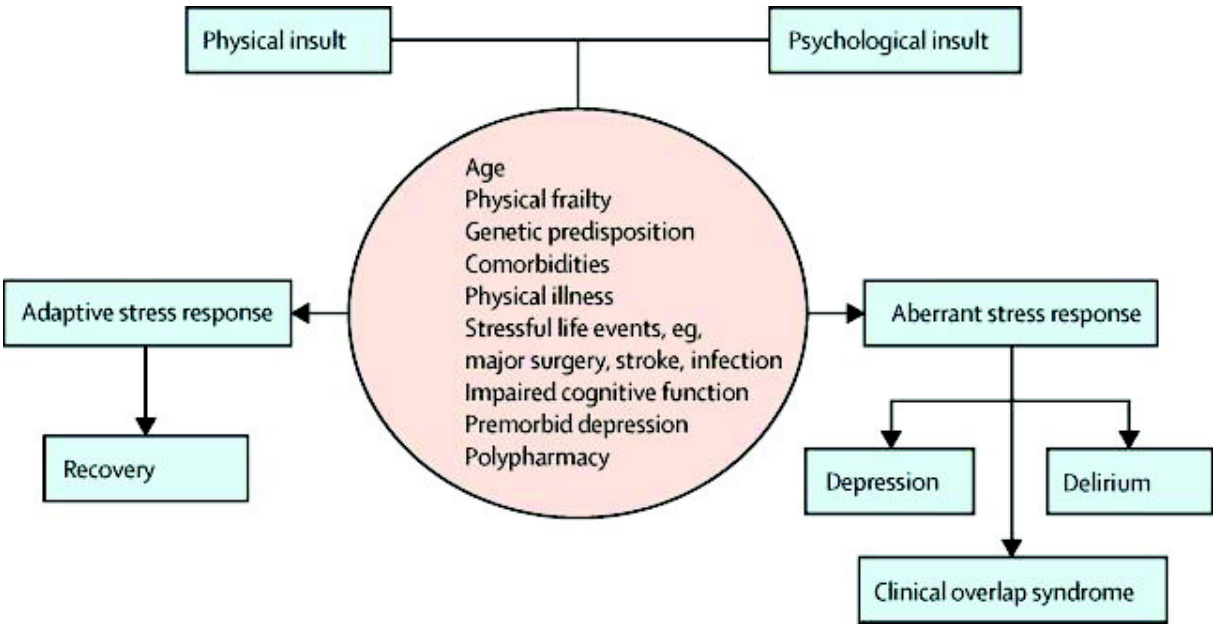


Schéma issu de : O'SULLIVAN R, INOUYE SK, MEAGHER D. Delirium and depression: inter-relationship and clinical overlap in elderly people. Lancet Psychiatry. sept 2014;1(4):303‑11.

5 PARACLINIQUE

Le but de cette partie n'est pas de lister de manière exhaustive les examens complémentaires devant être réalisés dans le cadre d'une recherche étiologique, mais de mettre en évidence des caractéristiques communes aux delirium, en termes de résultats biologiques, de neurophysioloie ou d'aspects à l'imagerie, et cela quelle que soit l'origine du delirium.
La complexité, la multifactorialité de la confusion mentale engendrent des difficultés à apprécier la chronologie des troubles, d'où confusion entre les causes et les conséquences de ce diagnostic syndromique, comme nous l'avons vue ci-dessus au niveau clinique ; ce phénomène se reproduit il au niveau biologique et à l'imagerie ?

5.1 Biomarqueurs du delirium

Les biomarqueurs sont des traces biochimiques ou moléculaires liés à **la présence ou la gravité d'une maladie.**

5.1.1 Biomarqueurs utilisables en routine

a. CRP

Un biomarqueur semble plus fiable que les autres et facilement disponible : il s'agit de la **C-réactive protéine (CRP)**, dosée en routine pour éliminer une co-morbidité somatique.

En effet, dans une étude prospective observationnelle publiée en 2014 réalisée par **Zhang *et al*** (33)**,** chez 233 patients hospitalisés en unité de soins intensifs entre février 2011 et juin 2012 en Chine pour lesquels un diagnostic de delirium a été posé grâce à la CAM-ICU (version de la CAM adaptée aux unités de soins intensifs), la CRP a été dosée à l'admission et à 24 h.

En analyse univariée, les auteurs ont montré que les patients atteints de delirium avaient des valeurs de CRP significativement plus élevées que ceux sans delirium (120,5 vs 57,5 mg / L; p = 0,0001). Les sujets sans delirium sont des sujets également hospitalisés en USI avec score de glasgow supérieur à 10.

En analyse multivariée pour les variables confondantes (y compris l'âge, le sexe, l'intubation, le fait de vivre seul, l'emploi de contraintes physiques, la consommation d'alcool, le tabagisme, la présence d'une affection médicale sous-jacente, et la durée de séjour hospitalier avant l'admission en USI), dans le modèle de régression logistique, la **CRP est demeurée un facteur prédictif indépendant de delirium** (odds ratio : 1,07).

Contrairement aux patients non confus, ceux vivant un épisode de delirium ont présenté **une durée de séjour plus importante en soins intensifs** (13 jours versus 5 jours; p <0,001) et une durée de ventilation mécanique plus longue (6 jours vs 1 jour; p <0,001). Une augmentation de la CRP supérieure à 8,1 mg / L dans les 24 heures a été associée à 4 fois plus de risque de delirium (odds ratio= 4,47).

Dans une étude observationnelle (**Macdonald *et al***) (34) publiée en 2007 réalisée chez 94 patients âgés de 70 ans ou plus hospitalisés en gériatrie, le diagnostic de delirium a été évalué par la CAM tous les 3 jours plus ou moins 1 jour pendant les 18 premiers jours d'hospitalisation et au 28 ème jour. L'incidence du delirium a été définie comme un passage d'une CAM initialement négative à une CAM positive, et la guérison de l'épisode de delirium a été identifiée lorsqu'une évaluation positive de la CAM a été suivie par une évaluation négative jusqu'à la sortie ou la mort du patient.

Les niveaux de CRP étaient disponibles pour 86 patients. L'âge moyen était de 82,7 ans et 37 d'entre eux (43%) étaient de sexe masculin. Au total, 54 patients (62,8% des sujets) ne sont pas devenus confus tout au long de leur admission, 26 sujets (30,2%) étaient des cas diagnostiqués delirium à leur admission, et 6 sujets (7%) sont devenus CAM-positif après leur première évaluation (delirium incident).

Dans l'ensemble, 37,2% ont présenté un épisode de delirium au cours de leur admission.
En ce qui concerne les patients qui sont restés CAM-négatifs tout au long de leur admission, la CRP moyenne était de 52,4 mg / l ; pour ceux déjà CAM-positifs à l'évaluation initiale (delirium initial), elle était de 64,8 mg / l, et ***pour ceux qui avaient une CAM négative à la première évaluation, mais qui plus tard est devenue positive (delirium incident), elle était de 148,6 mg / l.***

Même si une différence significative dans les taux de CRP entre les groupes finaux de patients (avec delirium initial, delirium incident, ou n'a jamais eu de delirium) était évidente (p = 0,005), il n'y avait aucune différence significative dans les niveaux de CRP entre ceux qui présentaient un tableau de delirium (delirium initial) et ceux qui n'en ont pas à la première évaluation (p = 0,112).

En analyse multivariée analysant la CRP et d'autres facteurs de risque, seul le niveau de CRP prédit l'incidence du delirium (p = 0,018). Un score MMSE initial plus élevé et une faible CRP dans cette étude prédisent la résolution du delirium à tout moment pendant l'hospitalisation pour les patients atteints de delirium.

⇨ En conclusion ; les niveaux de CRP semblent être hautement prédictifs à la fois de façon indépendante de l'incidence du delirium et de sa résolution, et pourraient attirer l'attention des praticiens sur les patients les plus à risque de delirium. L'augmentation de la CRP dans la circulation systémique pourrait alors être responsable de lésions cérébrales par son activation des cellules endothéliales vasculaires en raison de son caractère secondairement inflammatoire. L'élévation de la CRP dans une maladie aiguë nécessite d'autres investigations pour être considérée comme un marqueur des mécanismes de précipitation potentielle ou de perpétuation du delirium. Mais une fois encore, nous ne savons pas dans quels cas la CRP est un biomarqueur révélant la gravité d'une affection médicale sous-jacente ou du delirium lui-même ou des deux. Les études évoquées précédemment suggèrent que la CRP n'est pas seulement un élément de recherche étiologique mais peut être aussi un marqueur directement lié au mécanisme de confusion.

b. Hémoglobine

Les niveaux d'hémoglobine (paramètre biologique facilement dosable) ont un intérêt pour prédire l'incidence du delirium post-opératoire

En effet, **Chen et *al*** (35)**,** en 2015 ont évalué l'impact du niveau post-opératoire d'hémoglobine sur la survenue du delirium. Dans une étude observationnelle unicentrique rétrospective chez 401 personnes ayant subi une résection hépatique pour carcinome hépatocellulaire sans encéphalopathie pré-opératoire ou post-opératoire, entre janvier 2009 et octobre 2013, 34 patients ont développé un delirium postopératoire (CAM positive) soit 8,4% des sujets. Chez la majorité de ces patients, les symptômes de delirium sont survenus à j-2 postopératoire et la durée moyenne des symptômes était de 3,61 ± 3,71 jours.

L'analyse multivariée a révélé que l'âge avancé (> 71 ans) (odds ratio (OR) = 1.133, p <0,001), **un niveau post-opératoire d'hémoglobine diminué** (<10.16 g / dL) (OR = 0,777, p = 0,036), et l'utilisation de drogues hypnotiques (OR = 3,074, p = 0,041) étaient des facteurs de risque **indépendants** pour le développement d'un delirium post-hépatectomie.

c. Anomalies métaboliques

D'autres biomarqueurs ont un intérêt dans le suivi du delirium post-opératoire, qui survient dans 13.2% à 42,7% des cas suite à une intervention chirurgicale et serait pourvoyeur de dysfonctionnement cognitif post-opératoire chez 32% des patients avec un épisode court de delirium (1 ou 2 jours) et chez 55% si la durée est supérieure à 2 jours. Les patients âgés de plus de 65 ans sont prédisposés à développer ce type de delirium si ils présentent une hypoalbuminémie, des niveaux sériques pré-opératoires anormaux de sodium, potassium et glucose (36). L'augmentation du rapport urée/créatinine>18, serait un facteur de risque prédictif indépendant de delirium dans plusieurs études, représentant alors une tendance à la déshydratation du patient (37) (38) . De plus ce ratio peut s'intégrer dans le calcul du DPS (delirium predictive score) dont la formule est la suivante : (1370*BUN (mmol/L)/créatinine (µmol /L) ratio)-(4*Barthel index), qui s'il est>-240 traduit une augmentation de 45 % de l'incidence du delirium (39).

5.1.2 Biomarqueurs expérimentaux

Les molécules suivantes ont aussi été suspectées de jouer un rôle dans la confusion, rejoignant l'hypothèse du vieillissement/destruction neuronale. Cependant, elles ne sont pas dosées en routine.

a. Cytokines pro-inflammatoires

Dans une revue de la littérature parue en 2011 sur les biomarqueurs du delirium, **Khan *et al*** (40) ont mis en évidence l'augmentation de certains marqueurs de l'inflammation à savoir les **cytokines pro-inflammatoires** (interleukines 6, 8, interféron **γ,** TNF-α) non dosées couramment contrairement à la CRP.

b. NSE et β-S100

La **neuronal specific enolase (NSE)** est une enzyme présente dans les neurones et sa libération peut traduire une lésion neuronale **directe.**

La **β-S100** est une protéine de liaison du calcium avec des propriétés de type cytokine sécrétée principalement par les astrocytes en situation de stress métabolique, et est considérée comme un marqueur de lésion du système nerveux central, dans le sérum où le liquide céphalo-rachidien. Elle a été retrouvée diminuée dans certaines études (40) mais pas dans d'autres (41).

En effet, dans une étude cas-témoins, les niveaux sériques de facteur neurotrophique issu du cerveau (Brain-Derived Neurotrophic Factor= **BDNF**), de **NSE**, et de **β-S100,** ont été évalués par dosage immuno-enzymatique chez 30 sujets avec diagnostic de delirium appariés à 30 autres sujets. Lors de leur admission en soins intensifs, les niveaux de BDNF sériques étaient significativement plus élevés chez les patients avec delirium que chez les témoins (2,89 ± 1,48 vs 1,79 ± 0,89 ng / mL, respectivement). Lorsque les auteurs ont comparé les niveaux sériques de β-S100, il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes. Les valeurs de la NSE étaient significativement plus élevées chez les patients avec delirium que chez les témoins (0,79 ± 0,03 ng / mL vs 0,59 ± 0,01 ng / mL, respectivement) (41).

Dans ce cas, les niveaux de BDNF plus élevés pourraient être la conséquence du delirium, et sa libération serait peut-être un mécanisme compensatoire de la toxicité neuronale.

c. IGF-1

L'IGF-1 (insulin-growth-factor 1) favorise le développement, la survie, la prolifération neuronale et améliore la transmission synaptique dans le système nerveux central. Dans le delirium, l'IGF1 aurait tendance à être diminuée, rejoignant la physiopathologie de la démence dans laquelle l'IGF1 jouerait un rôle protecteur en inhibant la phosphorylation des protéines Tau (36).

d. L'APO-E

L'APO-E (apolipoprotéine E) est une protéine qui répare et régénère la myéline et les membranes neuronales au cours du développement ou après atteinte neuronale, grâce à la mobilisation de cholestérol.

Certaines études ont démontré que l'augmentation de l'expression de l'APO E4 (allèle 4 de l'APO-E) était associée à une incidence plus importante de delirium(40), mais d'autres n'ont pas montré d'interaction significative entre l'APOE4 et l'incidence ou la durée du delirium (42).

Plusieurs hormones pourraient constituer des biomarqueurs du delirium.

e. Cortisol

Le **cortisol** serait augmenté dans le delirium ; **Pearson *et al*** (43) ont suggéré ce phénomène dans une étude menée chez des patients de plus de 60 ans avec fracture de la hanche en attente d'une chirurgie. Au total, 20 patients (15 femmes, 5 hommes) âgés de 62 à 93 ans ont participé à l'étude. 7 patients ont présenté un delirium selon les critères de la CAM. Les niveaux médians de cortisol dans le liquide cérébros-spinal étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de delirium (63,9 (40,4 à 102,1) nmol / L) que chez les témoins (31,4 (21,7 à 43,3) nmol / L; p = 0,029). Les niveaux médians de cortisol plasmatique étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de delirium (968,8 (886,2 à 1394,4) nmol / L, que chez les témoins (809,4 (544,0 à 986,4) nmol / L; p = 0,036).

f. Mélatonine

La **mélatonine** peut être modifiée de façon **variable** selon les formes de delirium : diminuée dans la forme hyperactive, en concentration trop importante dans la forme hypoactive de delirium ou inchangée dans la forme mixte.

En effet, **Balan et *al*** (44) en 2003 ont réalisé une étude prospective chez 31 patients (18 femmes et 13 hommes, avec un âge moyen de 83,5 ± 7,1) sur une période de 4 mois dans les trois services de médecine gériatrique de l'hôpital Shmuel Harofe en Israël, étude mettant en évidence la variation de la mélatonine en fonction des formes cliniques de delirium. Tous ces patients ont été diagnostiqués selon les critères de la CIM-10 comme présentant un épisode de delirium. Selon leurs symptômes, les patients ont été répartis en trois groupes : patients hyperactifs (n=7), patients mixtes (n=14), et patients hypoactifs (n=10).

La concentration urinaire de 6-sulphatoxymelatonin (6-SMT : 6-sulphatoxymelatonin : le métabolite principal de la mélatonine) a été mesurée chez tous les patients dans la phase aigüe du delirium (définie par une DRS>14) et après récupération (DRS<6).

Parmi les patients hyperactifs, les niveaux de 6-SMT étaient plus faibles pendant l'épisode de delirium qu'après la récupération ($p < 0,001$). En revanche, chez les patients hypoactifs, les niveaux de 6-SMT étaient plus élevés pendant le delirium (phase aigüe) qu'après la récupération ($p < 0,01$). Pour les patients mixtes, il n'y avait pas de différence entre les niveaux de 6-SMT au moment de l'épisode de delirium et après sa récupération ($p < 0,45$).

Au niveau **sanguin** la mélatonine peut être modifiée de façon variable au cours d'un épisode de delirium ; **Shigeta *et al*** (45) ont recueilli des échantillons de plasma toutes les 2 heures chez 19 patients sans delirium et chez 10 avec delirium selon les critères de la CAM après une chirurgie abdominale majeure.

Tous les patients n'ayant pas développé de delirium avaient une secrétion de mélatonine sur 24 heures presque identique en préopératoire et en postopératoire, bien que les pics étaient significativement plus faibles chez les patients âgés de plus de 80 ans (7,2 +/- 2,3 pg / mL) que chez les patients âgés de moins de 80 ans (24,4 + / - 4,1 pg / mL, p = 0,022). Les patients souffrant de delirium ont montré deux profils anormaux post - opératoires différents :

- chez 5 patients sans complications post-opératoires mais confus, la concentration sanguine de mélatonine était inférieure aux valeurs préopératoires (11,0 +/- 5,8 par rapport à 6,5 +/- 4,2 pg / ml en post-opératoire, p = 0,079);
- chez 5 patients présentant des complications, les niveaux de mélatonine ont augmenté de façon marquée (21,1 +/- 4,5 par rapport à 58,8 +/- 12,4 pg / mL en post-opératoire, p = 0,043).

g. Somatostatine et β-endorphine

La **somatostatine et la β-endorphine** ont été diminuées de façon transitoire et réversible dans le liquide céphalo-rachidien (46). La β-endorphine jouerait un rôle dans l'attention, la mémoire et l'intégration sensorielle, la somatostatine aurait un rôle dans la régulation de l'activité motrice (excitatrice, sédative, catatonie), de la température corporelle, de la mémoire, de la douleur, de besoins fondamentaux (se nourrir, dormir).

h. Q-albumine

Des modifications de la **Q-albumine** calculée en utilisant la formule : [albumine dans le liquide céphalo-rachidien (mg / dl) x 1000] / [albumine dans le sérum (mg / dl)] ont traduit dans certaines études un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique associée au delirium.

Hov *et al* (47) ont mis en évidence ce phénomène dans une étude de cohorte prospective chez des patients avec fracture de la hanche à l'hôpital universitaire d'Oslo en Norvège. Le sérum a été recueilli en préopératoire et le liquide céphalorachidien juste avant le début de l'anesthésie rachidienne. Une valeur de la Q albumine> 10,2 calculée comme dans la formule ci-dessus, a été utilisée comme seuil traduisant un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. Les patients ont été évalués tous les jours pour le delirium en utilisant la Confusion Assessment Method (CAM).

Sur les 120 patients inclus, 69 ont présenté un delirium, 22 un delirium subsyndromique, et 29 étaient exempts de délirium. La majorité des patients, soit 106 (88%), avaient une barrière hémato-encéphalique intacte, mais l'ensemble des 14 patients pour lesquels un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique a été mis en évidence présentaient un delirium (n = 11) ou un delirium subsyndromique (n = 3).

Les résultats suggèrent que le dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique peut être fortement favorisant du delirium. Cependant, la faible prévalence des patients présentant un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique associé au delirium (16% de tous les patients avec delirium) indique que ce n'est pas une condition préalable indispensable pour le développement du delirium.

D'autres molécules peuvent être modifiées suggérant la modification de certains neurotransmetteurs.

i. SAA

L'activité anticholinergique du sérum (SAA) a tendance à augmenter dans le delirium comme le suggère **Hshieh *et al*** dans une revue de la littérature parue en 2008 (48) (36).

j. Acide Homovanillique

L'acide homovanillique est un métabolite de la dopamine présent dans le liquide céphalo-rachidien. Il pourrait constituer un biomarqueur de l'hyperdopaminergie rencontrée au cours d'un épisode de delirium. Néanmoins l'analyse de ce métabolite nécessite une ponction lombaire, examen invasif et non justifié à cet effet dans le cadre de la confusion.

En effet, **Ramirez-Bermudez *et al*** (49) ont mené en 2008 une étude de cohorte prospective dans le but de déterminer si le niveau de l'acide homovanillique (HVA) est élevé dans le délirium en utilisant la chromatographie liquide haute performance sur un prélèvement de liquide cérébro-spinal. Ils ont recruté 51 patients.

L'âge moyen de la cohorte était de 36,4 ans, avec un intervalle de 18-85 ans, et 54,9% étaient des hommes. Cette cohorte avait une forte proportion d'infections du système nerveux central (43/51 patients) avec un taux relativement élevé d'infection à VIH (16/51 patients).). Les 8 autres patients avaient d'autres diagnostics neurologiques.

Ces facteurs étiologiques peuvent avoir biaisé les résultats et constitué des facteurs de confusion. Les chercheurs ont utilisé la version espagnole de l'échelle d'évaluation du Delirium (DRS), et le délirium a été diagnostiqué sur la base de critères du DSM-IV par un neuropsychiatre.

Une ponction lombaire a été réalisée dans les 24 h suivant l'évaluation neuropsychologique.
Bien que le niveau d'acide homovanillique ne différait pas significativement entre les patients avec et sans délirium, il a été plus élevé chez les sujets avec caractéristiques psychotiques comme les hallucinations et les délires (436,54 nmol/l vs 192,39 nmol/l, p=0,0018 pour les hallucinations et 490.5 nmol/l vs 157.4 nmol/l, p=0.001 pour le délire) que chez les patients confus sans signe psychotique. Le niveau d'acide homovanillique a été également significativement lié à la note totale à la DRS (p=0.017). Cependant, lorsque les différents items de la DRS ont été analysés indépendamment, les taux d'HVA sont restés corrélés de façon significative au délire (p=0.001), aux hallucinations (p=0.001), au dysfonctionnement cognitif (p=0.042), et à la fluctuation des symptômes (p=0.046). Des tendances à la significativité ont été retrouvées pour le début brutal des symptômes, l'agitation psychomotrice et la labilité affective.

Ces résultats suggèrent qu'une hyperdopaminergie peut être impliquée dans des caractéristiques psychotiques associées au delirium, et dans la pathogenèse globale du delirium.

k. Sérotonine, GABA et Histamine

La sérotonine, le GABA, l'histamine ont pu être modifiés de façon très variable au cours d'un épisode de delirium et le **glutamate** augmenté dans des études animales comme l'ont suggéré **Globus *et al*** (50) en 1988 dans une étude analysant l'évolution des concentrations de neurotransmetteurs au cours d'un accident ischémique cérébral chez le rat.

Une fois encore au niveau neurobiologique, il existe probablement une confusion entre les modifications biologiques associées aux étiologies du delirium et celles qui résultent directement du delirium.

5.1.3 Tableau récapitulatif des biomarqueurs

Biomarqueurs	Evolution des concentrations au cours du Delirium	Type de prélèvement
Cytokines pro-inflammatoires (interleukines 6 et 8, interferon γ, TNF-α)	↗ (Khan *et al*, 2011)	Sérum ou LCR
CRP (C-réactive-protein)	↗ Facteur prédictif indépendant de l'incidence de delirium (Zhang *et al*, 2014)	Sérum
Hb (hémoglobine)	↘ (Chen *et al*, 2015)	Sérum
NSE (Neuron specific enolase)	↗ Marqueur de destruction neuronale (Grandi *et al*, 2011)	Sérum ou LCR
β-s100	↗ (Khan *et al*, 2011) ou ↘ (Grandi *et al*, 2011)	Sérum ou LCR
IGF1 (insulin-growth-factor 1)	↘ (Khan *et al*, 2011)	Sérum
HVA (acide homovanillique=métabolite de la dopamine)	↗ (Ramirez Bermudez *et al*, 2008)	LCR
SAA (activité anticholinergique du sérum)	↗ (Hshieh *et al*, 2008)	Sérum
Acéthylcholine	↘ (Maldonado, 2013)	LCR
Glutamate	↗ (Maldonado, 2013)	Sérum ou LCR

Sérotonine	(Maldonado, 2013) ↘ OU ↗	Sérum ou LCR
Histamine	(Maldonado, 2013) ↘ OU ↗	Sérum ou LCR
GABA	(Maldonado, 2013) ↘ OU ↗	Sérum ou LCR
Cortisol	(Maldonado, 2013) ↗	Sérum ou LCR
Mélatonine	(Maldonado, 2013) ↘	Sérum ou LCR

Bien que prometteurs, aucun des biomarqueurs cités précédemment n'est spécifique du delirium. Des perturbations de ces biomarqueurs peuvent donc traduire diverses atteintes neuro-inflammatoires, en revanche, ils sont probablement **sensibles**. Le diagnostic de delirium a donc un sens d'un point de vue **neurobiologique** au-delà des différentes étiologies impliquées.

5.2 Imagerie et électrophysiologie

5.2.1 Scanner cérébral

Dans plus de 98% des cas, le scanner cérébral réalisé lors d'un épisode de delirium est normal **si** l'étiologie authentifiée est une affection médicale générale ou la démence (19).

Parmi les lésions les plus fréquemment retrouvées, on observe : une atrophie corticale au niveau du cortex préfrontal et temporo-pariétal, des dilatations ventriculaires, des lésions de la substance blanche. Le principal problème de ces données d'imagerie est qu'elles sont non spécifiques et peuvent refléter l'expression d'une pathologie sous-jacente, telle que la démence, qui n'est peut-être alors qu'un facteur de risque de delirium (18).

La littérature actuelle ne montre pas non plus de zones cérébrales spécifiquement atteintes au scanner cérébral, mais peut-être est-ce dû aux limites de cet examen complémentaire, ce qui amène à évaluer l'intérêt d'autres types d'imagerie.

5.2.2 IRM cérébrale

Cavallari *et* al (51) ont réalisé une étude prospective sur 5 ans aux Etats-Unis, dans laquelle ils ont analysé l'association entre des anomalies morphologiques quantitatives à l'IRM cérébrale pré-opératoire (1 mois avant la chirurgie) et l'incidence et la gravité du delirium post-opératoire. Les 3 anomalies pré-opératoires étudiées étaient :

- des lésions de la substance blanche (sous forme d'hypersignaux)
- la présence d'une atrophie corticale
- une atrophie hippocampique

Sur 146 sujets inclus (âge ≥70 ans, sans antécédent de démence), 32 (soit 22%) ont développé un delirium selon la CAM. Aucune différence statistique significative n'a été mise en évidence entre les anomalies quantitatives morphologiques de l'encéphale chez les sujets avec et sans delirium. Cette étude a plusieurs limites : aucune imagerie de contrôle n'est réalisée avant ou après l'épisode de delirium ; la population la plus à même de présenter un épisode de delirium selon la littérature est négligée en raison de l'exclusion des patients déments. Cependant le delirium est étudié de façon plus indépendante, ce qui limite les facteurs de « confusion ».

En s'appuyant sur les hypothèses physiopathologiques du stress oxydatif, des altérations des neurotransmetteurs, des anomalies au niveau du connectome, l'IRM cérébrale **fonctionnelle** (52) présenterait un intérêt supplémentaire à la simple analyse volumétrique.

L'IRM **BOLD** (Blood oxygen level dependant) étudie (52) :

- les niveaux d'oxygène dans le tissu cérébral et permet de mettre en évidence une hypoxie.

L'IRM **de diffusion** étudie (52) :

- la direction des faisceaux de fibres cérébrales (en se basant sur l'anisotropie magnétique : l'aimantation maximale se fait dans la direction des fibres cérébrales, notamment pour la substance blanche) en analysant les mouvements des molécules d'eau et en constituant un indicateur de la connectivité cérébrale.

L'IRM **d'étiquetage artériel** (arterial spin labeling) (52) :

- permet de mesurer le flux sanguin.

L'IRM de **contraste** (52) :

- permettrait d'étudier la barrière hémato-encéphalique lieu potentiellement clé dans la génèse du delirium lié à des affections systémiques du fait d'anomalies de sa perméabilité.

Cavallari *et al* (53) en 2016 ont étudié l'impact prémorbide de l'intégrité microstructurelle du cerveau en pré-chirurgical sur l'incidence et la sévérité du delirium post-opératoire. Cette intégrité microstructurelle a été évaluée par IRM de diffusion 1 mois avant la chirurgie.
Au total dans cette étude prospective réalisée entre juin 2010 et août 2013, 136 patients âgés de plus de 70 ans sans démence associée ont été inclus. Le delirium post-opératoire s'est produit chez 29 patients, soit 21% de l'échantillon diagnostiqué grâce à la CAM. Les anomalies microstructurelles touchaient le cervelet, le cingulum, le corps calleux, la capsule interne, le thalamus, les lobes occipitaux, pariétaux et temporaux, et l'hippocampe. Elles ont été corrélées à l'incidence et à la sévérité du delirium. Cette étude soulève la possibilité que le mauvais état relatif des réseaux neuronaux interhémisphériques et fronto-thalamo-cérébelleux prédispose au delirium.

Alors que les anomalies observées dans le cingulum et les lobes temporaux traduisent la relation entre l'état cognitif avant l'intervention (tel que mesuré par le score GCP : performance cognitive globale) et le delirium post-opératoire, les modifications microstructurelles observées dans le **cervelet**, **l'hippocampe**, et le **thalamus** semblent constituer un facteur prédisposant au delirium post-opératoire indépendamment de l'état cognitif pré-chirurgical, et possiblement plus spécifique. Cette étude montre l'avantage que les résultats soient ajustés sur l'âge, le sexe, la présence d'une co-morbidité vasculaire. Elle suggère l'existence d'une anatomie spécifique au delirium, différente de celle associée à un facteur de risque (la démence).

5.2.3 Imagerie de mesure du débit sanguin cérébral : SPECT (single photon emission computed tomography) et Doppler cérébral transcrânien

Même si l'augmentation du débit sanguin cérébral est rapportée dans plusieurs études (54), le delirium est le plus souvent associé à une **hypoperfusion cérébrale** en imagerie SPECT au niveau du cortex frontal et pariétal.

Dans une étude réalisée chez dix patients admis en USI avec diagnostic de delirium hypoactif (**Yokota *et al*** (55) 2003), la réalisation d'un TDM cérébral au xénon amélioré pour mesurer le débit sanguin cérébral pendant et après l'épisode de delirium, a démontré une diminution globale significative de 42% du débit pendant le delirium.

Dans une étude type case report, une femme de 72 ans a présenté, le deuxième jour suivant son admission à l'hôpital pour somnolence avec station prolongée au sol, une symptomatologie de manie confuse avec examen neurologique normal. Le scanner cérébral montrait le jour de l'admission une hypodensité dans le thalamus paramédian droit et l'imagerie SPECT a retrouvé, 10 jours après son admission, une hypoperfusion du thalamus droit (perfusion diminuée de 50% par rapport au côté gauche) et du cortex frontal droit (diminution de 30% par rapport au côté gauche) (56).

Le **doppler transcrânien cérébral** pourrait représenter également un élément de surveillance potentiel lors d'un épisode de delirium surajouté à une démence mais actuellement il ne s'agit pas d'un examen réalisé en pratique courante.

En effet, dans une étude observationnelle de cohorte chez 44 patients hospitalisés en gériatrie, répartis en 4 groupes :
1) delirium sans antécédents de démence ;
2) delirium superposé à la démence : DSD ;
3) maladie aiguë sans delirium ou démence associée ;
4) démence d'Alzheimer, sans delirium associé ;
les auteurs ont mesuré le flux sanguin cérébral chez ces patients en réalisant un doppler transcrânien cérébral. Cette étude a mis en évidence que les patients avec un diagnostic de DSD avaient une vitesse d'écoulement cérébral inférieure à celle des patients avec une démence seule ou un diagnostic de delirium seul (28,2 ± 4,7 vs démence d'Alzheimer sans delirium associé: 41,3 ± 15,7; p = 0,040; vs delirium seul 37,7 ± 8,2; p = 0,009)(57).

Les études sur la perfusion cérébrale que nous avons consultées ne permettent pas de trancher sur l'existence d'anomalies propres à la confusion, différentes de celles de l'étiologie.

5.2.4 Electro-encéphalogramme

Les modifications les plus fréquemment observées sont **un ralentissement diffus de l'activité θ et des altérations du rythme de fond peu organisé avec moins de réactivité de l'EEG à l'ouverture/fermeture des yeux** (19).

On peut observer également une diminution du voltage au tracé, des polypointes, pointes (cortex centro-frontal), une activité d'allure épileptique (fronto-temporale ou généralisée) (58). L'EEG permet de ce fait de différencier delirium et démence, le ralentissement diffus de l'activité théta survenant plus souvent dans le delirium (81% versus 33%), il a également un intérêt chez les patients psychiatriques atteints d'une affection médicale générale ou avec un tableau inhabituel de confusion. Ce ralentissement du rythme dominant postérieur peut-être favorisé notamment par la prise d'anticholinergiques (6).

Dans une étude prospective réalisée en 2014 par **Naeije *et al*** (59) chez 64 patients âgés de 82 ans en moyenne, avec 70% de femmes, ayant reçu le diagnostic de delirium aux urgences, un EEG de 20 minutes a été réalisé dans un groupe de 32 patients et un EEG continu (réalisé sur 24 à 36h) a été réalisé dans un autre groupe de 32 patients. L'EEG continu a détecté des modèles de tracé compatibles avec un statut d'état épileptique non convulsif (NCSE) : caractérisé par des pointes multifocales continues, des décharges épileptiformes périodiques et la répétition de crises claires dans 28% des cas (9 patients) et des décharges épileptiformes intercritiques focales (IED) chez 16% des patients.

L'EEG de routine de 20 minutes a détecté des modèles de tracé compatibles avec le NCSE chez 6% des patients (soit 2 patients) et des IED focaux chez 16% des patients.

Le delirium chez les patients avec un modèle de tracé de type NCSE a été initialement attribué à une autre cause que l'épilepsie dans plus de 80% des cas. Les Patterns compatibles avec le statut NCSE ont été statistiquement associés à une durée de séjour hospitalier plus longue et à un taux de mortalité plus élevé.

Les résultats de cette étude suggèrent des **perturbations EEG communes aux delirium indépendamment de l'étiologie.**

5.3 Bilan paraclinique de base

Le bilan paraclinique de base est réalisé après une anamnèse complète du patient et de son entourage sur les modalités et le contexte de survenue de l'épisode et après un examen clinique complet. Il est destiné à éliminer les étiologies les plus fréquentes de confusion qui, dans la majorité des cas, pourront être traitées sans nécessiter une sédation (25).

Une partie des modifications cliniques mentionnées précédemment sont du domaine de la recherche, actuellement, le bilan initial recommandé en urgence comprend de façon **systématique** (25) (31) :

- Ionogramme sanguin, urée, protides totaux, créatininémie avec calcul de la clairance de la créatinine ;
- Calcémie ;
- Glycémie capillaire ;
- Hémogramme ;
- CRP (C-réactive protéin) ;
- Bandelette urinaire (leucocytes, nitrites) ;
- Saturation O2 ;
- ECG (électrocardiogramme) ;

La tomodensitométrie cérébrale (TDM cérébrale) ne doit pas être pratiquée de façon systématique. Elle est recommandée en **première intention en cas de** :

- Signes de localisation neurologique ;
- Suspicion d'hémorragie méningée ;
- Traumatisme crânien même mineur.

Si l'ensemble du bilan de première intention est négatif :

- une TDM cérébrale peut être indiquée en seconde intention, afin de rechercher en particulier un accident vasculaire cérébral même en l'absence de déficit moteur, un hématome sous-dural en particulier en cas de traitement par un anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire ;
- un électroencéphalogramme est recommandé pour rechercher une comitialité (état de mal épileptique non convulsif, crise partielle complexe) ;
- un examen du LCR en cas de signes d'appel (fièvre sans cause infectieuse rapidement mise en évidence et/ou associée à des signes méningés).

6 EVOLUTION/PRONOSTIC

Le delirium est une affection médicale pouvant être grave et mettre en jeu le pronostic vital selon les étiologies impliquées et les complications propres au delirium, nécessitant une hospitalisation à visée diagnostique et thérapeutique.

La confusion peut évoluer selon 2 modalités : évolution **aigüe** (quelques heures à plusieurs jours) ou **persistante** (durant des semaines ou plusieurs mois) et être considérée à tort comme une démence débutante. Le delirium a traditionnellement été distingué de la démence par son caractère **transitoire** et **réversible**, s'accompagnant souvent d'une **amnésie lacunaire de l'épisode** (8).

6.1 Evolution aigüe d'un épisode de delirium

Dans 20 à 51% des cas l'épisode de Délirium dure moins de 24h dans les unités d'urgence (**Vasilevskis *et al)*** (20).

Hatta *et al* (60) ont étudié la réversibilité d'un épisode de delirium sous antipsychotiques dans une étude prospective observationnelle multicentrique qui s'est déroulée au Japon sur une période de 12 mois dans 33 hôpitaux généraux du 1er octobre au 30 septembre 2012. Sur 2834 patients qui présentaient un delirium selon les critères diagnostics du DSM 4, 2453 patients ont reçu des antipsychotiques tels que la rispéridone (34%), la quétiapine (32%), l'halopéridol par voie parentérale (20%). Dans plus de la moitié des cas (54%), le delirium s'est résolu en moins d'une semaine avec des doses faibles d'antipsychotiques (dose moyenne de rispéridone : 1,35 mg/jr, quétiapine : 71,8 mg/jr, olanzapine : 10,2 mg/jr, aripiprazole : 7,23 mg/jr, halopéridol : 6,40 mg/jr).

Cependant chez les autres patients sans antipsychotique (123 patients), 68 soit **55% ont présenté un delirium durant moins d'une semaine, c'est-à-dire avec une évolution spontanément favorable**.

Le delirium est donc fréquemment rapidement réversible.

6.2 Persistance d'un épisode de delirium

Le delirium a une évolution le plus souvent **aigüe ou subaigüe** mais il peut être **persistant.**

Dans une revue de la littérature publiée en 2009 sur la confusion persistante, étudiant 1322 patients pendant plus de 5 ans, **Cole *et al*** (61) ont mis en évidence que ce syndrome était encore **diagnostiqué à 45% à la sortie d'hospitalisation, à 33% à 1 mois, à 26 % à 3 mois et 21% à 6 mois** respectivement après la sortie d'hospitalisation.

Plusieurs explications peuvent être données devant la persistance de la confusion : celle-ci pourrait être favorisée par un traitement incomplet du delirium et sa récurrence causée par des pressions exercées pour réduire la durée des hospitalisations (61). De plus, le processus confusionnel peut **s'auto-entretenir** par les complications qu'il provoque : altération de l'état général, fièvre, déshydratation, dénutrition.

6.3 Evolution vers la démence ou d'autres troubles cognitifs chroniques

La démence constitue un facteur de risque important de confusion,, influant sur la durée et la gravité de l'épisode de delirium, mais le delirium lui-même semble augmenter le risque de développer une démence ou des troubles cognitifs, engendrant ainsi une dépendance fonctionnelle (62).

Rahkonen *et al* (63) ont montré, dans une étude prospective publiée en 2000, réalisée en Finlande entre le 1 mai 1994 et le 31 octobre 1996, chez 51 patients âgés de plus de 65 ans présentant un diagnostic de delirium au sens du DSM3 sans antécédent de démence (critère d'exclusion), que **50% des patients avec delirium développent une démence dans les 2 ans suivant le diagnostic**.

Rockwood *et al* (64), dans une étude prospective de cohorte publiée en 1999, menée pendant 32,5 mois entre juin 1994 et août 1995 chez 203 patients (dont 38 ont reçu le diagnostic de delirium, 16 sans antécédent de démence sous-jacente) ont rapporté **une incidence annuelle de démence de 18% pendant la période de suivi chez les patients avec delirium** sans démence initiale associée (p=0.003). Pour le groupe témoin constitué de 148 patients, l'incidence annuelle de démence était de 5,6%.

6.4 Incidence du delirium sur la durée moyenne de séjour (DMS) et institutionnalisation

Le diagnostic de delirium à l'admission à l'hôpital augmente la durée moyenne de séjour (DMS) et le risque d'institutionnalisation.

En effet, dans une méta-analyse réalisée en 2014, **Huai et Ye** (65) ont montré que la DMS augmentait de 10 jours, passant de 9 à 21 jours chez des patients hospitalisés en USI qui présentaient un épisode de delirium intercurrent.

Mc Cusker *et al* (66)**,** en 2003 dans une étude comprenant 359 patients (204 avec delirium initial, 37 avec delirium incident, et 118 sans delirium), ont montré que le delirium à l'admission n'a pas été associé à une hospitalisation significativement plus longue, **mais le delirium incident a été associé à un séjour de 7,78 jours plus long après le diagnostic de delirium.**

De plus, l'état confusionnel aigu entraîne une probabilité plus élevée de recevoir des soins de longue durée dans un établissement médico-social.

Effectivement **Inouye *et al*** (67), dans une étude publiée en 1998, réalisée sur 3 sites géographiques Chicago, Cleveland et Yale, ont montré que 38% des patients avec delirium allaient en institution (20 sur 64 patients) au bout de 3 mois de suivi post-delirium tandis que seulement 11% des patients sans delirium (57 sur 536 patients) étaient placés en établissement médico-social. Ce résultat reflète probablement l'augmentation de l'incidence annuelle de démence chez les patients présentant un épisode de delirium.

6.5 Incidence du delirium sur la mortalité

Le diagnostic de delirium au cours d'une admission hospitalière en psychiatrie ou en médecine est associé à une augmentation de la mortalité pendant la durée de l'hospitalisation et après la sortie.

Le taux de mortalité à 1 an après le diagnostic de delirium varie de 35 à 40%, et le taux de mortalité hospitalière varie de 22 à 76% (68).

Une étude réalisée entre 1995 et 2012 par **Lundberg *et al*** (69) à partir du registre du centre de recherche psychiatrique danoise, a identifié 7179 patients ayant reçu leur premier diagnostic de delirium (comme diagnostic principal ou associé selon la CIM-10) lors d'une hospitalisation en psychiatrie. Parmi ces patients, 59,2% ont reçu un diagnostic de delirium pendant la période d'étude, 27,4% deux diagnostics de delirium et 13.4% trois diagnostics ou plus.

Les patients ont été répartis selon trois types de delirium conformément à leur premier diagnostic de delirium : le delirium non spécifique (Unspecified delirium) a été diagnostiqué chez la majorité des patients (76,9%), le delirium surajouté à une démence chez 19,8% des patients et le delirium dû à l'usage de drogues chez 3,3% des patients. L'âge moyen des patients était de 71 ans, 80 ans et 47 ans respectivement pour chacun des groupes cités précédemment.

Le pourcentage de **mortalité à 1 an a été de 27,3% pour le delirium non spécifique, de 35,8% s'il existait une comorbidité à type de démence et de 7,3% si le delirium était dû à l'utilisation de drogues**.

A cinq ans, le pourcentage de mortalité était de 59,6% (unspecified delirium), de 80,0% (delirium surajouté à démence) et de 28,7% (delirium lié à l'usage de drogues). Les sujets, qui avaient un delirium dû à l'usage de drogues, avaient surtout consommé des sédatifs et des hypnotiques.

Parmi les sujets décédés dans cette étude, 40% avaient reçus plusieurs fois le diagnostic de delirium.

Cette mortalité majorée est due à la sévérité du delirium, à la durée de l'épisode et aux comorbidités associées. Les auteurs estiment que l'évolution fatale pourrait être prévenue dans 1/3 des cas (69).

Dans une étude de cohorte prospective observationnelle Chilienne publiée en 2009, **Gonzales *et al*** (70) ont analysé la mortalité après un épisode de delirium. Sur un total de 542 patients âgés de 65 ans ou plus, admis entre mars et octobre 2006 à l'hôpital de Santiago du Chili, 192 ont développé un diagnostic de delirium évalué avec la CAM toutes les 48 heures par un groupe de psychogériatres. Après 3 mois, la mortalité était de 25,9% chez les patients ayant reçus un diagnostic de delirium et de 5,8% chez ceux sans delirium.
Cette étude a montré que **la mortalité à 3 mois dans la cohorte présentant le delirium augmentait de 11% par tranche de 48 h d'hospitalisation**.

Il est fort probable qu'il existe une confusion entre le pronostic de l'étiologie et celui du delirium lui-même (littérature non informative à ce sujet : absence d'étude contrôlant statistiquement les facteurs de mortalité liés à l'étiologie). Cependant ce diagnostic doit être considéré comme potentiellement grave au risque d'ignorer des étiologies gravissimes aux « unspecified delirium », et ce d'autant plus que la confusion a ses propres complications (générales : dénutrition, déshydratation, trouble métabolique, chutes et/ou psychiatriques : fugue, défenestration, gestes auto-agressifs (suicide…) ou hétéro-agressifs). Une forme compliquée suraiguë de confusion a été décrite dans la littérature sous le nom de « Délire Aigu » par Gérard marchand en 1929, syndrome confusionnel malin rapidement évolutif souvent mortel (26). Le tableau confusionnel est alors particulièrement marqué avec un onirisme intense. Les signes généraux sont précoces et d'emblée inquiétant : déshydratation, fonte musculaire, sueurs, troubles neurovégétatifs et surtout fièvre marquée, avec diverses manifestations biologiques dont une hyperazotémie.

7 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU DELIRIUM

7.1 Traitement non pharmacologique

Le traitement non pharmacologique consiste à prévenir les facteurs de risque précipitants et prédisposants à la confusion, le delirium pouvant constituer un indicateur de la qualité des soins. Certaines équipes utilisent, à cet effet, le programme HELP (Hospital Elder Life Program) (10) créé par le Dr Sharon K Inouye (un des créateurs de la CAM), qui fournit des soins optimaux aux patients âgés hospitalisés en leur proposant des interventions personnalisées de soins en fonction des besoins de chaque patient, et qui a 6 principales cibles :

- lutter contre le déficit cognitif par la stimulation (mettre une horloge et des photos de famille dans les chambres des patients) et en proposant des activités favorisant la socialisation
- lutter contre la privation de sommeil (relaxation….)
- lutter contre l'immobilité (assistance à la marche, thérapies réadaptatives) et prévention des chutes
- corriger les défaillances sensorielles (visuelle, auditives), ergothérapie
- prévenir la déshydratation et la dénutrition en surveillant régulièrement le patient (compagnie pendant les repas, réplétion orale avec compléments alimentaires)
- favoriser la transition hôpital /domicile et l'indépendance des patients

Ces interventions non pharmacologiques sont reprises par des associations infirmières américaines (71) et dans la littérature (18), qui insistent sur la stimulation/réorientation des patients (utilisation d'horloges, calendriers dans la chambre des patients, réorientation par les équipes, familiarisation des lieux avec des photos de famille) avant et pendant leur épisode de delirium.

Le programme HELP a montré **son efficacité pour réduire le nombre et la durée des épisodes de delirium chez les patients âgés hospitalisés**.

En effet, **Inouye *et al*** (72), dans une étude réalisée chez 852 patients âgés de 70 ans ou plus, ont montré que le delirium se développait chez 9,9 % des patients du groupe avec intervention HELP et chez 15 % du groupe de soins habituels. Le nombre total de jours de delirium (105 vs 161, p = 0,02) et le nombre total d'épisodes (62 vs 90, p = 0,03) étaient significativement plus faibles dans le groupe d'intervention HELP. Cependant, la gravité du delirium n'était pas significativement différente entre ces 2 groupes de patients.

Certains hôpitaux anglo-saxons expérimentent même des unités spécialisées dans le delirium avec l'existence d'une Delirium room : chambre constituée de 4 lits, bénéficiant d'une surveillance infirmière 24 h/24, notamment pour analyser les besoins des patients, où la contention physique et les traitements chimiques doivent être évités autant que possible. Il s'agit d'une pièce située le plus près possible du bureau infirmier avec un environnement de liberté restreint. En effet **Flaherty et *al*** (73) dans une étude rétrospective observationnelle de patients âgés de plus de 65 ans réalisée entre janvier 2008 et avril 2008 ont suggéré l'efficacité d'une unité de gériatrie aigüe avec delirium room. Au total, 148 patients (âge ≥65 ans) ont été inclus sur une période de 4 mois. Les patients étaient diagnostiqués avec la CAM, la durée moyenne de séjour et la mortalité ont été comparées entre les sujets présentant un épisode de delirium et ceux indemnes.

La prévalence du delirium était de 16,2% (24/148), et l'incidence était de 16,1% (20/124). On ne connaît pas les critères cliniques ayant nécessité le passage dans la « Delirium room » dans cette étude. Il n'y avait pas de différences entre les patients avec delirium et ceux sans, en ce qui concerne la durée moyenne du séjour (6,4 ± 3,1 vs 5,9 ± 3,6 jours, respectivement; p = 0,461) et la mortalité (2 décès [4,5%] contre 2 décès [1,9%], respectivement; p = 0,582), alors qu'on aurait pu s'attendre à une mortalité supérieure des patients confus. Cependant, cette étude a de nombreuses limites : absence de groupe contrôle avec delirium pris en charge dans un autre service hospitalier, petit échantillon, la durée de passage dans la delirium room est très hétérogène selon les patients.

Dans un but de prévention optimale, l**'éducation du personnel soignant à la reconnaissance du delirium est impérative** (car trop souvent sous-diagnostiqué) et doit compléter l'usage de la CAM**.**

La **iatrogénie** des traitements doit être évitée en optant pour la posologie minimale efficace, en considérant les interactions possibles, en évitant certaines classes thérapeutiques confusionnantes (benzodiazépines (1/2 vie courte à privilégier), anticholinergiques, opiacés…) et **la polymédication.** A titre d'exemple, le zolpidem, traitement hypnotique, est connu pour son potentiel confusionnant, pouvant provoquer des hallucinations multimodales (auditives, visuelles, kinesthésiques) même chez des patients sans antécédent psychiatrique (74).

Même les neuroleptiques, à titre exceptionnel, ont pu être impliqués dans la survenue d'états confusionnels aigus d'où l'importance capitale de noter la chronologie des troubles. En effet, à titre d'exemple, l'injection retard d'olanzapine a pu être pourvoyeuse de delirium post-injection dans les études de sécurité clinique post-commercialisation, 338 évènements de ce type ont pu être notés : parmi ceux-ci, 91% ont eu lieu dans l'heure suivant l'injection, et 52% de ceux-ci dans les 15 minutes. Aucun de ces événements de delirium post-injection dans cette analyse n'a été mortel, ils se sont le plus souvent résolus dans les 72 heures. Les symptômes les plus fréquents (survenant dans plus de 30% des cas) étaient la sédation (61%), la confusion (56%), la dysarthrie (54%), la somnolence (46%), les étourdissements (45%) et la désorientation (35%). Dans l'ensemble, le delirium post-injection est survenu dans environ 0,07% des injections et chez 0,46 à 1,03% des patients (75). Des cas cliniques de delirium d'origine iatrogène ont été également décrits dans la littérature lors de la prise orale d'olanzapine (76) ou de clozapine (77).

7.2 Traitement pharmacologique symptomatique du delirium

Les traitements qui vont suivre sont envisageables seulement en complément du traitement **étiologique** si la cause du delirium est « organique » (exemple : sondage vésical si rétention aigüe d'urine, évacuation d'un fécalome, drainage d'un hématome sous dural avec dérivation ventriculaire externe, traitement d'une hypoglycémie, d'une infection, éliminer une iatrogénie potentielle…), néanmoins cette étiologie prédominante n'est pas toujours retrouvée ce qui oriente les patients vers une prise en charge psychiatrique.

Les thérapeutiques explicitées ci-après sont des traitements symptomatiques du delirium lui-même. Elles ont pour but de réduire l'agitation, le délire et de rétablir le cycle veille-sommeil.

7.2.1 Les antipsychotiques

De par leur antagonisme anti-dopaminergique D2, les neuroleptiques présentent un intérêt dans le traitement du delirium et ce sont probablement les caractéristiques psychotiques du delirium (hallucinations, onirisme, agitation, désorganisation psychique) qui ont incité les cliniciens à employer ce genre de traitements.

Les antipsychotiques sont efficaces sur le delirium d'un point de vue préventif et curatif comme nous allons le voir ci-après.

L'**halopéridol** (HALDOL®), neuroleptique de première génération est longtemps resté le « gold standard » en raison de son ancienneté, de sa disponibilité, de ses effets anticholinergiques (effets potentiellement confusionnants) moins importants qu'avec les autres antipsychotiques, il est généralement employé à faible dose 1.5 mg à 5 mg IV pendant 3 à 5 jours pour le traitement du delirium (78). Il permettrait de réduire la sévérité et la durée des états confusionnels aigus (6).

a. Etudes versus placebo

L'halopéridol, dans certaines études, aurait de plus un effet prophylactique sur le delirium.
Wang *et al* (79), dans une étude publiée en 2012, prospective, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo réalisée dans deux centres chez 457 patients de 65 ans ou plus qui ont été admis en unité de soins intensifs après une chirurgie non cardiaque, ont comparé l'efficacité de l'halopéridol 0,5 mg par injection intraveineuse en bolus puis en perfusion continue à raison de 0,1 mg / h pendant 12 h; n = 229) à celle d'un placebo (n = 228) dans la prévention du delirium post-opératoire évalué par la CAM-ICU.

Le critère de jugement principal était l'incidence du delirium dans les 7 premiers jours après la chirurgie.

Les critères secondaires comprenaient le temps d'apparition du delirium, la longueur du séjour en unité de soins intensifs, l'étude des causes de mortalité à 28 jours, et les événements indésirables.

L'incidence du delirium dans les 7 premiers jours après la chirurgie était de 15,3% (35/229) dans le groupe halopéridol et de 23,2% (53/228) dans le groupe contrôle (p = 0.031).

Le temps moyen d'apparition du delirium était significativement plus long chez les patients sous halopéridol (6,2 jours vs 5,7 jours dans le groupe recevant un placebo ; p = 0,021). De plus la durée médiane de séjour dans l'unité de soins intensifs était significativement plus courte (21,3 heures vs 23,0 heures ; p = 0,024) dans le groupe halopéridol que dans le groupe contrôle. Au total dans cette étude, l'administration prophylactique à court terme de faibles doses intraveineuses d'halopéridol a **diminué de façon significative l'incidence du delirium post-opératoire** et le traitement a été bien toléré.

Hua *et al* (80), en 2006**,** ont réalisé un essai clinique contrôlé randomisé dans lequel ils ont comparé l'efficacité de l'olanzapine et l'halopéridol à **un placebo** dans le traitement du delirium chez 175 patients pendant une semaine après leur admission au Mental Health Center.

Les critères d'inclusion étaient :1) âge>65 ans, 2) sexe, 3) delirium diagnostiqué selon le DSM4, 4) score total DRS>12, 5) CGI>=4. Les patients avec antécédents de maladie mentale sévère, de prise d'antipsychotiques quels qu'ils soient ont été exclus.

Au total, 74 patients prenaient de l'olanzapine, 72 patients prenaient de l'halopéridol et 29 patients constituaient le groupe témoin. Les patients ont été classés selon les facteurs étiologiques de delirium : métabolique (n=68), toxique (n=47), infectieux (n=35), anomalie à l'imagerie (n=25). Les scores du CGI (clinical global impression) après le traitement ont été significativement diminués dans tous les groupes, mais il y avait des différences significatives (p<0.01) entre les groupes. Les taux de réponse dans les trois groupes étaient de 82.5%, 87,5% et 31% respectivement, c'est-à-dire que ceux des deux groupes de traitements étaient significativement différents du groupe témoin (p<0.01). L'olanzapine et l'haloperidol ont eu des effets à des faibles dosages, effets qui ont été les plus rapides dans le groupe olanzapine, suivi par le groupe halopéridol, puis par le groupe contrôle.

Au total, l'olanzapine et l'halopéridol ont une efficacité similaire sur le delirium. Cependant l'effet de l'olanzapine est plus rapide que pour l'halopéridol. *Un des avantages majeurs de cette étude est d'avoir un groupe témoin atteint de delirium où l'affection médicale sous-jacente a également été traitée chez ces patients*.

Devlin *et al* (81), dans une étude prospective randomisée en double aveugle multicentrique réalisée entre avril 2006 et août 2008, ont comparé **l'efficacité de la quétiapine à un placebo dans le traitement du delirium en unité de soins intensifs** chez des patients présentant un tableau clinique nécessitant une administration intra-veineuse d'halopéridol. Au total, 36 patients ont été inclus et ont reçu 50 mg de quétiapine toutes les 12 heures ou un placebo. La quétiapine ou le placebo ont été augmentés toutes les 24 heures, si plus d'une dose d'halopéridol intra-veineuse (1 à 10 mg) a été utilisée dans les 24 heures précédentes. Le traitement a été poursuivi jusqu'à ce qu'il soit arrêté par l'unité de soins intensifs parce que le delirium s'est résolu, ou au bout d'une période de 10 jours, ou jusqu'à la sortie de l'USI.

Au total, 18 patients ont pris de la quétiapine et 18 autres le placebo. **La quétiapine a été associée à une durée plus courte de résolution du delirium (1.0 vs. 4.5 jours p =.001)**. Alors que la mortalité était similaire dans les 2 groupes (11% avec la quétiapine vs. 17% avec le placebo) de même que la durée de séjour en soins intensifs (16 jours dans les 2 groupes) ; les patients traités avec de la quétiapine rentraient plus à domicile ou allaient plus dans des soins de réhabilitation (89% quetiapine vs. 56%; p =0.06). La quétiapine dans cette étude aurait entraîné une résolution plus rapide de l'épisode de delirium et aurait réduit la durée des symptômes de delirium. Cette étude présente plusieurs limites : petits échantillons, caractère fluctuant du diagnostic, utilisation concomitante de fentanyl et de propofol, l'arrêt potentiel des traitements en cas de delirium hypoactif, et l'utilisation concomitante d'halopéridol lorsque le delirium n'est pas contrôlé.

Tahir *et al* (82), en 2010, ont évalué l'efficacité de la **quétiapine** dans le traitement du delirium, dans un essai en double aveugle randomisé et qui a la particularité d'être contrôlé **versus placebo**. Les patients présentant des troubles cognitifs préexistants, une psychose préexistante, une dépendance à une substance, un sevrage en alcool, ou consommant des médicaments interagissant avec de la quétiapine ont été exclus. Parmi les 372 patients examinés, 42 ont été inclus ; seuls 29 patients ont terminé l'étude, 16 dans le groupe quétiapine, 13 dans le groupe placebo. Les sujets ont été évalués aux jours 1, 2, 3, 4, 7, 10 avec suivi au jour 30. La dose quotidienne moyenne la plus élevée était de 40 mg au jour 4. Le groupe de la quétiapine a montré une amélioration plus rapide du tableau clinique d'après la DRS-R-98 que le groupe placebo. Spécificiquement, le groupe quétiapine a récupéré 82.7% plus rapidement ($p = 0.026$) que le groupe placebo en termes de score de sévérité à la DRS-R-98. La DRS-R-98 devient égale à 0 au bout de 7,5 jours dans le groupe quétiapine et 12 jours dans le groupe placebo. En raison de ses effets histaminergiques, la quétiapine pourrait également avoir un intérêt dans la régulation du cycle veille/sommeil altéré dans le delirium.

L'étude de **Hatta *et al*** (60)**,** déjà citée (au 7.1), met cependant un bémol aux études précédentes car les taux de résolution du delirium à une semaine sont similaires chez les patients sous neuroleptiques et chez ceux pour lesquels des mesures non pharmacologiques ont été seulement employées. De plus, la revue de la littérature de **Schrijver *et al*** (83) publiée en 2016, comprenant 12 essais cliniques randomisés (4 à visée prophylactique et 8 à visée curative), révèle que la validité externe des études réalisées sur l'halopéridol n'est pas suffisante pour le recommander de façon systématique comme traitement préventif et curatif du delirium.

b. Etudes analysant l'efficacité des antipsychotiques entre eux, ou versus halopéridol

Actuellement, l'halopéridol à faible dose aurait la même efficacité (sans syndrôme extra-pyramidal significatif) dans le traitement du delirium que les antipsychotiques atypiques qui sont équivalents entre eux également comme nous allons le constater dans les paragraphes suivants.

Dans une revue de la littérature parue en 2013, réalisée par **Wang *et al*** (84) entre le 1 janvier 1995 et le 5 novembre 2012 sur l'utilisation des antipsychotiques atypiques dans le traitement du delirium ; des études randomisées, contrôlées, prospectives au nombre de 6 (dont celle de **Tahir *et al*** (2010) citée précédemment) mettent en exergue l'efficacité et la relative innocuité des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement du delirium en utilisant des échelles d'évaluation standardisées, validées du delirium (DRS, MDAS, DI). Certaines en particulier démontrant une efficacité similaire de l'halopéridol à faible dose avec les antipsychotiques atypiques, comme nous allons le voir ci-dessous.

Skrobik *et al* (85), en 2004, ont comparé l'efficacité de l'halopéridol et de l'olanzapine dans le traitement du delirium pendant 5 jours dans une étude prospective randomisée contrôlée dans une unité de soins intensifs. Les patients qui ont reçu un antipsychotique dans les 10 jours avant l'admission en USI ont été exclus ; de même que les patients avec un dysfonctionnement gastro-intestinal modifiant l'absorption du traitement et les patients avec une affection neurologique antérieure susceptible de perturber l'évaluation clinique du delirium. Au total, 73 patients ont été inclus. La gravité du delirium a été évaluée en utilisant l'échelle de la delirium interview (DI). Les doses journalières moyennes étaient de 6.5 mg (entre 1 et 28 mg) pour le groupe halopéridol et 4.54 mg dans le groupe olanzapine (entre 2.5 mg et 13.5mg). Globalement, les scores DI sont passés de 7.05 à 5.05 au jour 5 et ont donc diminué dans les 2 groupes sans différence significative entre les 2. Les sujets prenant l'halopéridol présentaient des effets extrapyramidaux contrairement à ceux traités par olanzapine.

Dans cette étude l'efficacité de l'olanzapine est comparée à l'antipsychotique de référence : l'halopéridol, mais n'est pas versus placebo, on ne sait pas à quelle vitesse se serait résolu le delirium et dans quelle mesure la DI aurait diminué spontanément sans traitement. Mais selon les auteurs, il aurait été difficile de concevoir éthiquement la possibilité d'administrer à un patient en soins intensifs un placebo.

Han et Kim (86) ont mené en 2004 une étude en double aveugle, randomisée comparant l'efficacité de la rispéridone et de l'halopéridol dans le traitement du delirium pendant 7 jours. Un total de 24 patients a terminé l'étude, 12 dans chaque groupe. Les doses journalières moyennes étaient de 1.71+/-0.84mg/jour pour l'halopéridol et de 1.02+/-0.41 pour la rispéridone. Les deux groupes ont montré une diminution significative du score MDAS ($p<0.05$) sans différence significative entre les 2 groupes ($p = 0.51$).

Lee *et al* (87)**,** en 2005, dans une étude où les benzodiazépines et les autres antipsychotiques étaient interdits, ont comparé l'efficacité de l'amisulpride (dose=156.4mg+/- 97.5 mg) chez 16 sujets à la quétiapine (113+/- 85,3 mg) et chez 15 sujets dans le traitement du delirium. Les patients ayant des antécédents psychiatriques ont été exclus. Le DRS-R-98 a considérablement diminué dans les 2 groupes après traitement (de 10.5+/-4.1 à 3.5+/-1.4 dans le groupe amisulpride ($p<0.001$) et de 10.1 +/-4.1 à 3.5+/-2.6 pour le groupe quétiapine, $p=0,001$), avec un temps de récupération identique pour chaque groupe. L'exclusion des patients « psychiatriques » permet de ne retenir que des delirium inauguraux « organiques » mais néglige une partie de la population susceptible de présenter ce diagnostic.

Kim *et al* (88), en 2010, dans une étude prospective de sept jours randomisée, multicentrique (dans trois hôpitaux universitaires) ont comparé l'efficacité de l'olanzapine à celle de la rispéridone pour le traitement du delirium chez 32 sujets (18 hommes et 14 femmes), d'âge moyen de 70 ans. La DRS-R-98 a été utilisée pour évaluer la gravité du delirium. Au total, 12 sujets inclus dans le groupe rispéridone et 8 dans le groupe olanzapine ont terminé l'essai. Les doses journalières moyennes étaient de 0.9 +/- 0.6mg/jour pour la rispéridone et de 2.4+/-1.7mg/jour pour l'olanzapine. On note une amélioration significative de la DRS-R-98 à sept jours dans les deux groupes ($p < 0,01$). Les taux de réponse ne différaient pas significativement entre les 2 groupes (groupe rispéridone : 64.7%, groupe olanzapine : 73.3%, $p = 0,712$). Cependant la réponse à l'olanzapine était plus faible chez les sujets âgés de plus de 70 ans par rapport à ceux de moins de 70 ans.

Grover *et al* (89), dans une étude publiée en 2011, ont comparé l'efficacité et la tolérance de la rispéridone et de l'olanzapine avec l'halopéridol dans le traitement du delirium dans une étude en simple aveugle randomisée et contrôlée. Le delirium a été diagnostiqué grâce à la CAM et au DRS-R-98 en consultation de liaison psychiatrique. Les patients ayant un sevrage en alcool ou en benzodiazépines, insensibles à tout stimulus verbal, ceux atteints de démence, avec une maladie terminale, des troubles psychotiques ou de l'humeur ont été exclus.

Au total, 64 patients avec un âge moyen de 40 ans ont été assignés à trois groupes de médicaments : rispéridone (n=22), olanzapine (n=26), halopéridol (n=26). La dose quotidienne de chaque médicament était de 0.88+/-0.98 mg/jr pour l'halopéridol, de 3.05+/-1.44mg pour l'olanzapine et 0.95+/- 0,28 mg/jr pour la rispéridone. Tous les groupes ont montré une réduction significative (p<ou=0,02) par rapport au score de départ de celui de la DRS-R-98 aux jours 3 et 6. Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes en termes d'effets secondaires.

Dans cette étude, les troubles psychiatriques ou les delirium nécessitant un traitement étiologique spécifique (sevrage en substance) n'ont pas été inclus, point important car cela souligne que les neuroleptiques ont une efficacité en dehors d'un contexte « psychiatrique », pour des étiologies multiples.

Maneeton *et al* (90) ont comparé l'efficacité de la quétiapine et de l'halopéridol dans une étude prospective de 7 jours randomisée, réalisée en double aveugle, menée de juin 2009 à avril 2011 dans l'hôpital universitaire de Chiang Mai en Thaïlande, chez des patients atteints de delirium. Les patients inclus ont été diagnostiqués grâce au DSM4 et à la CAM en consultation psychiatrique de liaison.

Le critère de jugement principal était le score de gravité du delirium à la DRS-R-98. Au total 52 sujets (35 hommes et 17 femmes) ont été randomisés pour recevoir 25-100 mg / jour de quétiapine (n = 24) ou 0,5-2,0 mg / jour d'halopéridol (n = 28). Les patients ne présentaient pas de différence significative dans le nombre d'étiologies impliquées dans l'épisode de delirium (5ou 6 causes).

Les doses moyennes de quétiapine et d'halopéridol étaient de 67,6 et 0,8 mg / jour, respectivement. Les taux de réponse et de rémission ont été définis comme une réduction de la DRS-R-98 de 50% ou plus par rapport au score initial et un score <ou=12 à la DRS-R-98, sans rechute associée. A la fin de l'étude, les taux de réponse étaient de 79,2% pour la quétiapine et de 78,6% pour l'halopéridol sans différence significative associée (p = 0,97). Les taux de rémission n'étaient pas significativement différents entre les groupes (75,0% pour la quétiapine et 67,9% pour l'halopéridol; p = 0,96). Le délai moyen de réponse pour la quétiapine et pour l'halopéridol étaient de 1,7 jours et 1,9 jours, respectivement (p = 0,51). Cette étude présente les mêmes limites que les précédentes : absence de contrôle versus placebo, exclusion de patients potentiellement les plus graves (ceux de plus de 75 ans), avec insuffisance rénale hépatique, exclusion des patients ayant consommé des substances toxiques.

Yoon *et al* (91), en 2013, dans une étude prospective observationnelle en double aveugle de 6 jours sur 80 sujets (36 hommes : 45% de l'échantillon et 44 femmes : 55% de l'échantillon) après exclusion, ont comparé l'efficacité de l'halopéridol à celle de 3 antipsychotiques atypiques dans le traitement du delirium. Au total, 23 patients étaient traités par halopéridol (dose de 0.5 mg à 10mg/jr), 21 sujets par rispéridone (dose de 0.25mg à 4mg/jr), 18 par olanzapine (dose de 1 à 20 mg/jr) et 18 sous quétiapine (dose de 25 à 200 mg/jr).

Il n'y avait pas de différences significatives dans le sexe, l'âge entre les quatre groupes. En ce qui concerne les étiologies de delirium, le nombre moyen de causes possibles par patient était d'environ deux. La plupart des patients avaient 2 (n = 52, 87,5%) ou 3 (n = 10, 12,5%) causes pouvant contribuer au delirium, et 18 patients (22,5%) avaient une cause précise associée avec le delirium. Cette répartition étiologique souligne le caractère **multifactoriel** de ce diagnostic syndromique.

Aucune différence significative n'a été observée sur le nombre de causes responsables du delirium entre les quatre groupes.

L'étiologie précise la plus courante de delirium dans l'échantillon de l'étude était l'anomalie métabolique-endocrinienne (n = 23) suivie par l'insuffisance d'organe (n = 16), l'infection systémique (n = 14), le cancer métastatique (n = 12), la cause vasculaire cérébrale (n = 9), et les autres causes (n = 6). Une comparaison de la fréquence de chaque étiologie précise de delirium parmi les quatre groupes a révélé que les différences entre les quatre groupes étaient statistiquement non significatives, ce qui est capital pour appréhender l'efficacité des antipsychotiques sur l'ensemble des delirium. Il n'existait pas de différence significative dans le taux de décrochage (sujets ayant arrêté l'étude) entre les quatre groupes (p = 0,899).

La DRS-R-98 a été diminuée significativement dans tous les groupes sous antipsychotiques (p <0,0001) et le MMSE coréen a augmenté sans qu'il n'y ait de différence significative entre les groupes pour ces 2 paramètres, mais le taux d'efficacité était plus bas chez les patients de plus de 75 ans en particulier en ce qui concerne l'olanzapine.

L'olanzapine a plus d'effets anticholinergiques (donc potentiellement plus confusogène) que les autres antipsychotiques. Cette étude suggère que le facteur **âge** doit être considéré dans le choix de l'antipsychotique et que ces traitements peuvent fonctionner indépendamment de l'étiologie impliquée. Les limites principales de cette étude sont la non randomisation et l'absence d'évaluation versus placebo.

Concernant l'Aripiprazole, antipsychotique de troisième génération, ce traitement diffère de l'activité pharmacologique des autres antipsychotiques par son effet agoniste dopaminergique partiel sur les récepteurs D2. Il pourrait être intéressant en raison de ses effets indésirables moindres (moins de symptômes extrapyramidaux ou de sédation, moins de prise de poids et de syndrome métabolique car faible affinité aux récepteurs histaminergiques, hypoprolactinémiant) dans le traitement du delirium, affection qui concerne avant tout une population âgée vieillissante avec comorbidité diabétique non négligeable.

Dans une courte revue de la littérature parue en mars 2015 réalisée par Kirino (92), plusieurs essais cliniques évaluant l'efficacité de l'aripiprazole dans le traitement du delirium sont analysés mais sont non contrôlés non randomisés. Ces études sur l'aripiprazole ont plusieurs limites car le nombre d'études n'est pas assez important et les conséquences à long terme ne sont pas évaluées.

En effet, **Straker *et al*** (93)**,** en 2006, ont évalué l'efficacité de l'aripiprazole pour des doses entre 5 et 15 mg/jour (8.9mg/jour en moyenne) dans le traitement du delirium diagnostiqué selon les critères du DSM4 chez 14 patients âgés de 18 à 85 ans pendant 7 mois avec augmentation des doses entre J3 et J7. Pour 12 des 14 patients, on relevait plus de 2 étiologies possibles au delirium. La DRS-R98 a montré une amélioration des scores qui sont passés de 25,1 initialement à 9,4 en fin de traitement. La DRS-R98 a montré une amélioration de 50% ou plus chez la moitié des patients à J5 et chez 12 patients à la fin du traitement. L'efficacité maximale de l'aripirazole apparaît au bout de 6,2 jours dans cette étude. Cette étude, même si elle n'est pas versus placebo suggère la possible utilité d'un traitement au long cours après un épisode confusionnel.

Boettger *et al* (94), ont réalisé une étude prospective entre juillet 2004 et juin 2006 comparant l'efficacité de l'aripiprazole et l'halopéridol chez 42 patients hospitalisés suite à un cancer et présentant un épisode de delirium selon les critères diagnostics du DSM4. La moitié des patients était traitée par aripiprazole et l'autre par haloperidol. L'aripriprazole a été utilisé à une dose moyenne de 15,2mg/jour et l'haloperidol entre 4.9 et 5.5 mg/jour. Les deux médicaments ont amélioré la MDAS dans les deux types de delirium hypo et hyperactif ; l'efficacité ne diffère pas significativement entre les deux sous types ainsi qu'entre les deux traitements. L'aripiprazole a permis la diminution de la MDAS de 18,0 à T1 à 10,8 à T2, puis à 8,3 à T3. De plus, les taux de résolutions de delirium (définie par MDAS<10) étaient de 52,4% avec l'aripiprazole et de 47,6% avec l'haloperidol à T2 (c'est-à-dire deux à trois jours après l'administration du traitement) ; à T3 (4 à 7 jours après le début du traitement) les taux sont de 76,2% pour tous les groupes sans différence significative. Les résultats montrent que l'aripiprazole a de meilleurs résultats sur la forme hypoactive du delirium. L'efficacité maximale de l'aripiprazole apparaît au bout de 48 à 72 heures dans cette étude.

c. Limites de ces études et effets secondaires des antipsychotiques

Les études citées précédemment ont souvent des limites :

- imputabilité des traitements antipsychotiques (c'est-à-dire leur efficacité indépendante par rapport aux autres traitements médicaux d'une affection médicale sous-jacente) non clarifiée ;
- utilisation de petits échantillons ;
- absence de classification /notification des étiologies responsables du delirium ;
- non prise en compte de la résolution spontanée du delirium, du fait de l'absence fréquente de groupe témoin.

En effet peu d'études utilisent de principe un placebo. Certaines études comparent l'efficacité de deux antipsychotiques atypiques sans utiliser l'halopéridol comme comparateur actif.
De plus les auteurs se heurtent aux difficultés inhérentes au diagnostic de delirium : symptomatologie fluctuante, hétérogène et à la question : est-il plus judicieux d'étudier la confusion dans sa globalité pour permettre une meilleure orientation ou certaines variétés ? Ce choix les conduits à exclure certains patients fortement susceptibles de présenter un tableau de delirium.

Malgré les bénéfices apportés dans la prise en charge du delirium par les antipsychotiques atypiques et l'halopéridol, ceux-ci sont pourvoyeurs d'effets indésirables graves, mais rares.

En effet, dans une étude prospective observationnelle réalisée dans 33 hôpitaux généraux, **Hatta *et al*** (60) ont mis en évidence que sur 2453 patients traités pour delirium par antipsychotiques pendant 12 mois (du 1er Octobre 2011 au 30 Septembre 2012), par rispéridone chez 34% des patients, quétiapine chez 32% et halopéridol par voie parentérale chez 20% des patients, 22 évènements indésirables graves (0.9%) ont été signalés. Parmi les plus fréquents, on note les pneumopathies d'inhalation chez 17 patients soit 0.7% de l'échantillon, suivies par les évènements cardiovasculaires (via l'allongement du QTC) chez 4 patients soit 0.2%, et les troubles thromboemboliques chez 1 patient.

d. Conclusion

Pour conclure, les études versus placebo suggèrent l'efficacité des antipsychotiques atypiques de seconde et de troisième génération pour diminuer la sévérité du delirium (objectivée notamment par la DRS-R-98), son incidence et les études sans placebo semblent démontrer une efficacité comparable de ces molécules ; à des doses inférieures aux doses habituelles pour la gestion des troubles psychiatriques majeurs (troubles de l'humeur, psychose). Cependant, ces études ont certaines limites : l'imputabilité des autres thérapeutiques concomitantes ou de la résolution spontanée du delirium n'est pas prise en compte ou n'est pas claire. Dans l'étude de **Devlin *et al*** (81)**,** la mortalité n'est pas diminuée de manière significative par les antipsychotiques atypiques et la durée de séjour en soins intensifs est similaire à celle des patients sous placebo. Par ailleurs, les études comparant l'efficacité des antipsychotiques atypiques à l'halopéridol dans le traitement du delirium ont suggéré une efficacité similaire de ces molécules à celle de l'halopéridol à faible dose. Cette faible dose permet de minimiser les dyskinésies. Les antipsychotiques atypiques, rispéridone et olanzapine, seraient à privilégier chez les patients atteints de delirium nécessitant de fortes doses d'halopéridol ou ayant une forte probabilité de développer des effets secondaires extrapyramidaux.

L'âge des patients doit être pris en compte pour choisir l'antipsychotique adéquat, c'est-à-dire le plus efficace, le moins confusionnant ; la prudence doit être de rigueur quant à la surveillance de la tolérance de ces traitements chez les sujets âgés vulnérables. D'où l'intérêt de l'aripiprazole à confirmer dans des études ultérieures, qui a également un intérêt potentiel dans le traitement de la forme hypoactive du delirium. Chez le sujet âgé, la dose minimale efficace doit être choisie et la polymédication doit être évitée autant que possible.

Malgré les limites des études qui précèdent, un point important doit être retenu, les antipsychotiques semblent efficaces quels que soient les facteurs favorisants ou les étiologies impliquées. Cela semble un argument en faveur du caractère transnosographique du delirium, et pourrait conforter l'existence d'une voie métabolique commune sur laquelle agiraient les neuroleptiques.

7.2.2 Agonistes mélatoninergiques

Les sujets vivant un épisode de delirium présentent souvent des troubles du sommeil à type d'inversion du cycle nycthéméral ; c'est-à-dire qu'ils dorment le jour et agissent la nuit, leur sommeil est, de plus, souvent fragmenté et non réparateur. Ceci explique l'intérêt potentiel des thérapeutiques à base de mélatonine restaurant un rythme circadien normal (rôle dans la synchronisation du nycthémère), d'autant plus que certaines études ont déjà mis en évidence la diminution de cette hormone en post opératoire et chez les patients hospitalisés (45), comme nous l'avons vu dans la partie « paraclinique » (au 6.1.2).

En effet, dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo réalisée entre septembre 2011 et octobre 2012 en unités de soins intensifs ou d'urgence, **Hatta *et al*** (95) ont évalué l'efficacité d'un agoniste mélatoninergique : le rameltéon pris à la dose de 8 mg/jr tous les soirs pendant 7 jours pour prévenir le delirium.
Le critère de jugement principal était l'incidence du delirium. Sur les 67 patients âgés de 65 à 89 ans (après exclusion des patients avec une espérance de vie <48 heures ou susceptibles de rester hospitalisés moins de 48h, et exclusion de ceux avec un dysfonctionnement grave du foie, une démence à corps de léwy, une dépendance à l'alcool, un trouble psychotique ou un trouble bipolaire) qui répondaient aux critères d'inclusion et ont accepté de participer à l'étude, 34 ont été randomisés pour recevoir un placebo et 33 pour recevoir le rameltéon.

Le delirium est survenu chez 11 patients dans le groupe placebo et chez 1 patient dans le groupe sous rameltéon**. Le rameltéon a été associé à un risque plus faible de développer un delirium (3% vs 32%; p = 0,003)**, avec un risque relatif de 0,09 (IC 95%, 0,01 à 0,69). Même lorsque les auteurs ont exclu les patients qui ont reçu de l'hydroxyzine, le taux de delirium était significativement plus faible dans le groupe rameltéon que dans le groupe placebo (4% (1 sur 27 patients) vs 32% (10 sur 31 patients); p = 0,007).
Chez les patients sans antécédent de delirium, le taux de delirium était significativement plus faible dans le groupe rameltéon que dans le groupe placebo (0% [0 sur 29 patients] vs 30% [10 /33 patients] ; p = 0,001), ce qui suggère que **le rameltéon serait efficace pour prévenir le delirium chez les patients sans antécédents de celui-ci**. La fréquence du delirium était significativement plus faible chez les patients prenant du rameltéon que chez ceux prenant le placebo (p = 0,002).

Artemiou *et al* (96), dans une étude observationnelle prospective menée de septembre 2012 à juillet 2013, ont évalué l'efficacité de la mélatonine (Circadin) à la dose de 5 mg /jr dans la prévention du delirium post opératoire (chirurgie cardiaque). Ce traitement a été pris depuis la veille de l'opération jusqu'à J3 post-opératoire. L'étude a inclus deux groupes, chacun avec 250 patients éligibles dans chaque groupe post- chirurgie cardiaque. L'incidence de delirium était de 8,4% dans le groupe prenant de la mélatonine et de 20,8% dans le groupe témoin (p= 0,001). **Le delirium s'est développé chez 52 (20,8%) des patients du groupe contrôle et chez 21 (8,4%) des patients du groupe mélatonine, mettant en évidence une différence significative entre les 2 groupes dans l'incidence du delirium (p = 0,001)**.

Les deux articles précédents mettent en évidence l'utilité de la mélatonine dans la prévention du delirium, cependant elle y est utilisée à forte dose. Une autre étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo menée par **Al-Aama *et al*** (97) du 29 octobre 2007 au 29 février 2008 a conclu à l'efficacité de la mélatonine à faible dose : 0.5 mg/jr.

Sur un total de 293 patients enrôlés dans l'étude (âge moyen= 84,5 ans), 72 ont été assignés au hasard au groupe recevant de la mélatonine et 73 au groupe placebo après application des critères d'exclusion. Les traitements ont été pris pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation. Au final, 61 patients dans chaque groupe ont terminé l'étude. Les sujets recevant de **la mélatonine ont été associés à un risque moindre de développer un delirium (12,0% vs 31,0 %, p = 0,014)**. Même après exclusion des patients ayant un delirium au moment de l'inclusion (CAM positive), la mélatonine a été associée à un risque plus faible de développer un delirium (19.2% dans le groupe placebo et 3.6% dans le groupe mélatonine, $p < 0.02$).

La mélatonine pourrait être particulièrement intéressante par son innocuité dans le traitement **préventif** du delirium qui survient essentiellement chez des sujets âgés vulnérables, son efficacité curative reste cependant à démontrer.

7.2.3 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Depuis longtemps le potentiel confusogène des substances anticholinergiques est connu au travers notamment des effets secondaires de l'atropine. D'où l'intérêt théorique de molécules procholinergiques comme la **rivastigmine** ou la **physostigmine** qui ont une action hydrolytique sur la cholinestérase (78).

Dawson *et al* (98) ont mis en évidence, dans une revue de la littérature parue en 2015 sur les médicaments anticholinestérasiques, que ce genre de traitement avait prouvé son efficacité dans la gestion du delirium d'origine anticholinergique uniquement (suspecté devant une sécheresse buccale, des troubles de la déglutition, une vision floue, une photophobie, un ileus paralytique, une rétention aigüe d'urines) avec des taux de réponse variant de 80 à 100%, avec titration de dose de 0,5 mg à 1mg.

A titre d'exemple, **Schneir *et al*** (99), en 2003, dans une étude rétrospective sur 39 patients ayant reçu de la physostigmine (avec des doses allant de 0,5mg à 2 mg /jr), ont réussi à déterminer la cause du delirium chez 35 patients grâce à la recherche de toxiques urinaires et sanguins.

La cause était purement antimuscarinique chez 19 patients, non exclusivement antimuscarinique chez 10 patients, de nature mixte et non antimuscarinique chez 2 patients, psychiatrique chez 4 patients, et inconnue chez 4 patients. Un total de 22 patients a présenté une récupération totale après l'épisode de delirium, ce groupe comprend l'ensemble des 19 patients avec une cause purement antimuscarinique et 3 patients chez qui une cause n'a jamais été déterminée. Un des 39 patients (soit 2,6%) a eu une brève convulsion sans séquelle indésirable. Aucun patient dans cette étude n'a présenté d'effets indésirables cholinergiques nécessitant l'administration d'atropine.

Cependant, la littérature actuelle ne reconnaît pas l'efficacité de ces traitements dans la prévention et la gestion du delirium d'étiologie non anticholinergique. En effet **Tampi *et al*** (100), dans une revue de la littérature sur ce sujet, ont analysé un total de 7 essais cliniques randomisés évaluant l'utilisation des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans le traitement du delirium chez les personnes âgées (≥ 60 ans). Dans 5 des 7 études, il n'y avait aucun avantage à employer un inhibiteur de l'acétylcholinestérase soit dans la prévention ou la gestion du delirium. Dans une étude, il y avait une tendance positive chez le groupe recevant le médicament actif sur l'incidence du delirium et sur la durée du séjour à l'hôpital, mais les deux résultats n'étaient pas significatifs d'un point de vue statistique. Une étude a montré une plus longue durée de delirium et une plus grande durée du séjour à l'hôpital dans le groupe recevant le médicament actif par rapport au groupe placebo. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été bien tolérés dans 4 des 7 études. Dans une étude, le taux de mortalité constaté a été presque trois fois plus élevé dans le groupe recevant l'halopéridol et la rivastigmine par rapport au groupe recevant le placebo et l'halopéridol.

A titre d'exemple, **Van Eijk *et al*** (101) ont mené aux Pays-Bas une étude multicentrique dans 6 unités de soins intensifs en double aveugle, contrôlée, randomisée entre novembre 2008 et janvier 2010, dans laquelle ils ont comparé l'efficacité de la rivastigmine versus placebo en complément du traitement par halopéridol sur la durée et la mortalité associée au delirium. Le delirium a été diagnostiqué grâce à la CAM-ICU. Sur un échantillon de 440 patients initialement âgés de plus de 18 ans, 104 patients ont été admissibles à l'analyse en intention de traiter (n = 54 dans le groupe rivastigmine, et n = 50 dans le groupe placebo), la dose de rivastigmine a été augmentée jusqu'à ***12 mg/jr***. Le protocole a été interrompu parce que la mortalité dans le groupe prenant de la rivastigmine (n = 12, 22%) était plus élevée que dans le groupe placebo (n = 4, 8%, p = 0,07). La durée médiane de l'épisode de delirium était plus longue dans le groupe rivastigmine (5 jours) que dans le groupe placebo (3 jours p = 0,06). La rivastigimine n'a pas eu d'effets positifs et a possiblement augmenté la mortalité (101).

Pour résumer, les données actuelles ne suggèrent pas l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour la prévention ou la gestion de delirium chez les personnes âgées sauf s'il s'agit d'un delirium anticholinergique. Si la dose n'est pas adaptée, des effets neurotoxiques gravissimes liés à l'usage de ces traitements, peuvent survenir.

7.2.4 Antiépileptiques

Rejoignant l'hypothèse de l'état épileptique sans convulsions associées (cf partie 6) observé dans le delirium à l'électro-encéphalogramme, l'efficacité des anti-épileptiques est actuellement analysée dans cette indication.

Dans une revue de la littérature parue en 2015, **Sher *et al*** (102) ont analysé l'efficacité de l'acide valproique dans le traitement du delirium.

D'un point de vue neurobiologique, l'acide valproique diminuerait le glutamate, acide aminé excitateur du système nerveux central potentiellement impliqué dans la physiopathologie du delirium lors d'une synthèse ou disponibilité excessive comme nous le verrons après (9.1 Hypothèses physiopathologiques).

Dans des études animales, l'acide valproique augmente le **GABA** (produit du catabolisme du glutamate) en majorant l'activité de la glutamate décarboxylase et en inhibant la dégradation de cette enzyme. Le valproate augmenterait également la disponibilité d'un précurseur du GABA, l'α-cétoglutarate, et potentialiserait l'activité des récepteurs GABA-A et GABA-B. Le GABA est un acide aminé inhibiteur du système nerveux central d'où ses propriétés anti-épileptiques. Les effets du valproate sur le GABA suggèrent l'intérêt de cette molécule dans le sevrage alcoolique ou aux benzodiazépines.

L'acide valproique réduit l'excitabilité neuronale en diminuant l'activité et l'expression des canaux sodiques voltages dépendant protégeant ainsi contre la neurotoxicité induite par une hyperglutamatergie (ou excès de blocage des récepteurs au NMDA si prise de kétamine).

Elle a de plus des effets sur la **dopamine** (neurotransmetteur impliqué dans la physiopathologie du delirium comme nous le verrons après) **:** diminuant sa concentration pré-synaptique et dans le striatum tel qu'observé en tomographie par émission de positons, et en l'augmentant dans le cortex pré-frontal et l'hippocampe.

L'acide valproique, de plus, augmenterait **l'acéthylcholine**, neurotransmetteur impliqué dans les troubles de l'attention et cognitifs des patients atteints de delirium, et augmenterait aussi la **sérotonine** et la **mélatonine** en majorant la disponibilité du tryptophane (acide aminé constitutif de ces 2 dernières molécules).

Par ailleurs, l'acide valproique a d'autres effets : anti-inflammatoire, antioxydant et neurotrophique en régulant la transcription.

L'acide valproique pourrait avoir un intérêt dans le traitement du delirium induit par un traumatisme crânien, car les neuroleptiques sont contre-indiqués en raison de leurs effets délétères neurocognitifs.

L'acide valproique pourrait être envisagée, après étude des résultats sur les modèles murins dans le traitement du delirium hyperactif ou mixte, dans les cas où d'autres traitements disponibles sont inefficaces (antipsychotiques), contre-indiqués (par exemple : allongement du Qtc), ou limités en raison d'effets secondaires (effets indésirables extrapyramidaux), ou dans les cas particuliers de patients atteints de delirium tremens, delirium post-traumatisme crânien, où chez les patients présentant des niveaux d'agitation majeure (102).

En effet, dans une étude rétrospective couvrant une période de 13 mois, **Sher *et al*** (103) ont analysé l'efficacité de l'adjonction de l'acide valproique dans le traitement de deliriums (diagnostiqués selon le DSM 4) réfractaires au traitement conventionnel par antipsychotiques. Le critère de jugement principal était la résolution du delirium et les critères secondaires comprenaient les effets secondaires liés à l'emploi de l'acide valproique. Au total, 15 patients avec delirium hyperactif ont été inclus. Après initiation du valproate, 13 patients ont présenté une résolution complète de l'épisode de delirium en 4,2 jours en moyenne et le traitement a été bien toléré dans l'ensemble. Cependant, cette étude présente un certain nombre de limites : l'absence de groupe contrôle, l'hétérogénéité du groupe recevant le traitement anti-épilleptique, l'absence d'utilisation d'échelles validées pour apprécier la gravité du delirium, la difficulté d'attribuer l'imputabilité de la guérison à l'acide valproique du fait des nombreuses prescriptions concomitantes.

En conclusion, malgré la potentialité de l'acide valproique pour la gestion du delirium hyperactif ou mixte, des essais contrôlés randomisés chez l'homme avec de plus grands effectifs sont nécessaires car pour l'instant il n'existe que des séries de cas sur effectifs réduits (104).

De plus l'acide valproique peut être elle-même pourvoyeuse de delirium à cause d'une éventuelle hyperammoniémie, voire être responsable d'un tableau d'encéphalopathie même pour des taux sanguins de traitement dans les normes.

Dixit *et al* (105) ont illustré ce rare type de delirium en analysant le cas clinique d'un homme de 31 ans sans antécédents psychiatriques pour le quel a été retenu le diagnostic de manie avec signes psychotiques selon la CIM-10, qui est devenu confus après l'introduction du valproate concomitante d'une hyperammoniémie, et dont l'état clinique s'est normalisé après arrêt de ce traitement.

7.2.5 α-2 agonistes

La **Dexmédétomedine** (AMM pour la sédation des malades sous respiration mécanique en USI) administrée par voie parentérale et la **Clonidine** (AMM en tant qu'anti-hypertenseur central) administrée par voie orale sont des agonistes α2-adrénergiques, c'est-à-dire qu'ils diminuent l'activité du système sympathique en réduisant l'activité du système hypothalamo-hypophyso-adrénergique (inhibition de la libération de noradrénaline) (78).

Les α2 agonistes sont des molécules utilisées pour leurs effets sédatifs et analgésiques et diminuent le stress neuro-endocrinien. La clonidine a une α2 sélectivité plus faible que la dexmédétomédine, elle stimule le système para-sympathique et a un léger effet anti-inflammatoire. Les principaux effets secondaires sont selon la dose : l'hypotension et la bradycardie ou l'hypertension et la tachycardie.

Ces molécules pourraient représenter une alternative de traitement pour le delirium hyperactif en raison de leurs propriétés sédatives, diminuant ainsi le stress neuro-endocrinien causé par le delirium.

Pour confirmer cette hypothèse, l'étude prospective randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo, du protocole d'Oslo (en cours actuellement) sur la clonidine (106) a pour objectif principal de mettre en exergue l'efficacité potentielle supérieure de la clonidine versus placebo chez 100 patients âgés de plus de 65 ans hospitalisés en service de gériatrie, pour réduire la durée et la gravité du delirium évaluée par la MDAS.

Actuellement en pratique, ces 2 molécules ne sont pas utilisées que ce soit au sein des services de psychiatrie ou de médecine. Néanmoins elles sont employées en unités de soins intensifs à visée sédative.

7.2.6 Conclusion stratégies thérapeutiques médicamenteuses

Au total, les médicaments les plus concluants employés dans le delirium sont les antipsychotiques même si d'autres études à grande échelle versus placebo sont nécessaires et les agonistes mélatoninergiques en raison de leur innocuité. Les inhibiteurs de l'acéthylcholinestérase ont un intérêt potentiel seulement si leur utilisation est codifiée et limitée aux delirium anticholinergiques mais on ne dispose pas de preuves suffisantes pour les recommander dans le traitement du delirium au sens large. Ceux-ci sont encore des traitements du domaine de la recherche de même que les antiépileptiques pour lesquels il y a peu d'études dans cette indication chez l'homme.

Toutes les études précédemment citées sur l'efficacité des antipsychotiques dans le traitement du delirium ont été réalisées en service de médecine conventionnelle après une consultation psychiatrique de liaison ou en USI, mais aucune n'était spécifiquement réalisée dans un service de psychiatrie. L'utilisation d'un traitement neuroleptique hors du champ de la psychiatrie souligne le caractère **transdisciplinaire** de ce trouble.

7.2.7 Electroconvulsivothérapie

Les thérapies par électroconvulsivothérapie n'ont pas été concluantes dans le traitement du Delirium, du fait d'échantillons trop petits et parce qu'elles n'ont pas été comparées à des placebos pour des raisons éthiques. En effet, la sismothérapie a été utilisée en dernier recours après l'utilisation d'halopéridol, d'antipsychotiques atypiques ou d'autres sédatifs chez des patients admis en unités de soins intensifs (**Nielsen *et al*** (107), en 2014) pour lesquels le pronostic du delirium varie en fonction des étiologies et est le plus souvent mauvais.

Notre progression intellectuelle nous amène à nous poser la question suivante : existe-t-il plus de bénéfices sur le plan diagnostic, thérapeutique à prendre en charge un patient confus en psychiatrie qu'en service de médecine conventionnelle ? Question ô combien difficile du fait d'avancées actuelles considérables en termes de neurosciences, avec notamment la création d'unité d'immunopsychiatrie, plus à même de rechercher des étiologies méconnues par les services conventionnels de psychiatrie.

7.3 Prise en charge du delirium en médecine conventionnelle versus prise en charge psychiatrique

Très peu d'études comparent la qualité de la prise en charge du delirium en service de médecine et en service spécialisé dans les maladies mentales.

Goldberg *et al* (108), ont réalisé un essai contrôlé randomisé dans un grand hôpital général du Royaume-Uni entre juillet 2010 et décembre 2011. Au total, 600 patients âgés de plus de 65 ans ont été enrôlés initialement, diagnostiqués « confus » à l'admission.

Les participants ont été randomisés, soit dans une unité spécialisée dans les maladies mentales, conçue pour offrir les meilleures pratiques de soins pour les personnes atteintes de delirium ou de démence, soit dans une unité standard de soins (gériatrie aigüe ou services généraux de médecine). Toutes ces unités de soins se situant dans le même hôpital. L'unité spécialisée dans les maladies mentales réalisait des staffs avec des médecins et des professionnels en santé mentale. Le personnel bénéficiait d'une formation sur la reconnaissance et la prise en charge du delirium et de la démence, et soutenait les aidants familiaux. L'unité spécialisée dans les maladies mentales a été aménagée dans un service de médecine gériatrique préexistant comprenant 28 lits. Parmi les personnels soignants supplémentaires, on notait : 3 infirmières spécialisées en soins psychiatriques, un ergothérapeute spécialisé dans les maladies mentales, un gériatre à 0,2 équivalent temps plein, et un médecin psychiatre à 0,1 équivalent temps plein. Les soins standards étaient dispensés dans 5 unités de gériatrie aigüe et dans 6 unités de médecine interne.

Un des enjeux principaux avancé par les auteurs était d'améliorer la prise en charge des patients confus, médiocre selon eux à l'hôpital général.

Le critère de jugement principal était le nombre de jours passés à la maison au cours des 90 jours après la randomisation.

Au final, 195 patients ont terminé l'étude dans le groupe traité dans l'unité spécialisée dans les maladies mentales, et 188 dans les unités de soins standards.

Concernant les résultats, il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de jours passés à la maison après hospitalisation en unité spécialisée dans les maladies mentales et le nombre de jours passés au domicile après passage en unité de soins généraux (médiane 51 vs 45 jours, p = 0,3). Le séjour médian était de 11 jours dans les 2 groupes, le taux de mortalité était de 22% versus 25% (p =0,89), le taux de réadmission de 32% versus 35% (p =0,31), et le taux d'institutionnalisation était de 20% versus 28 %(p = 0,30) pour l'unité de santé mentale et pour l'unité de soins standards, respectivement.

Les patients pris en charge dans l'unité spécialisée dans les maladies mentales étaient plus susceptibles de retourner au domicile après leur hospitalisation (74% versus 70%).

Les patients qui rentraient chez eux ont passé en moyenne 70,5 jours versus 71,0 jours à la maison respectivement. Même s'il n'existe pas de différence significative dans cette étude du nombre de jours passés au domicile après la randomisation, les patients et les aidants déclarent être plus satisfaits par la prise en charge en unité de soins spécialisée dans la prise en charge des maladies mentales.

Les limites de cette étude sont nombreuses : exclusion de patients gravissimes (nécessitant des soins en USI, en chirurgie, ou en unité neurovasculaire), absence de mesure de l'incidence du delirium, manque de rigueur par rapport aux critères diagnostics de delirium. De plus, les patients sont déments dans les 2/3 des cas et en fin de vie, une partie de la population à qui pourrait être plus utile l'unité spécialisée dans les maladies mentales est négligée (population jeune). Le délai de transfert dans chaque type d'unité à partir des urgences médicales après randomisation n'est pas homogène, et le critère de jugement principal (nombre de jours passés à la maison au bout de 90 jours de randomisation) manque de pertinence du fait de l'évolution spontanée du delirium et de l'influence des facteurs extérieurs (importance du social). De plus, dans cette étude, il ne s'agit pas réellement de comparer une prise en charge psychiatrique versus non psychiatrique, mais plutôt l'efficacité d'une équipe formée versus une équipe non formée, avec des résultats décourageants. Les auteurs, dans la littérature actuelle, ne mènent pas d'investigations comparant réellement l'efficacité de la prise en charge du delirium en unité de psychiatrie et en soins standards, non psychiatriques.

8 HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

La physiopathologie du delirium est méconnue actuellement des psychiatres et gériatres. La littérature actuelle propose diverses hypothèses physiopathologiques probablement intriquées, intéressantes notamment pour la découverte de thérapeutiques. Le diagnostic de delirium a un **sens d'un point de vue neurobiologique**, comme nous allons le constater par la suite.

8.1 Éléments neuro-anatomiques et fonctionnels

Le delirium est un syndrome hétérogène fluctuant, traduisant une dysfonction cérébrale aigüe (109).

Comme nous l'avons évoqué dans la partie sur l'imagerie fonctionnelle, le delirium résulterait de l'atteinte spécifique de certaines structures anatomiques : l'hippocampe, le cervelet, et le thalamus (62) (53), en dehors d'atteintes cérébrales telles que celle du cortex préfrontal, possiblement associée à un facteur de risque qui est la démence.

Il s'agit d'une affection due à diverses étiologies (hypoxie, anomalies métaboliques ou de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ischémie lors d'un accident vasculaire cérébral, médicaments…) qui provoqueraient en premier lieu des lésions **cérébrales directes** (109)**.** Des anomalies de la perméabilité et de l'intégrité structurelle de la barrière hémato-encéphalique peuvent être responsables du passage de métabolites toxiques vers l'encéphale et les troubles comportementaux observés peuvent résulter d'une hypoperfusion cérébrale comme nous l'avons vu précédemment.

Certaines lésions sont dites **indirectes** ou secondaires **à des anomalies de la réponse à l'agression qualifiée d'« aberrante »** (109)**.**

8.2 Hypothèse neuro-inflammatoire

De nombreuses étiologies de delirium (infectieuse, maladies systémiques…) s'accompagneraient d'une inflammation se traduisant, comme nous l'avons déjà vu dans la partie consacrée à la paraclinique, par **une augmentation de la C-réactive protein (CRP) et des cytokines pro-inflammatoires (interleukines 6 et 8, interféron γ, TNFα)** générant ainsi des lésions cérébrales indirectes responsables des signes neurocomportementaux et cognitifs du delirium après passage systémique de la barrière hémato-encéphalique (40).

8.3 Hypothèse du vieillissement neuronal/déconnexion du réseau neuronal

Dans cette hypothèse, le delirium est envisagé comme une accélération aigüe du vieillissement physiologique cérébral, aggravant une possible démence sous-jacente. Le vieillissement serait associé à des modifications cérébrales au niveau de la disponibilité des neurotransmetteurs (diminution physiologique), de la régulation du stress. Le vieillissement s'accompagnerait d'une baisse du débit sanguin cérébral, d'une diminution de la densité vasculaire, et d'une perte neuronale en particulier dans le locus coeruleus et la substance noire.

Chez les patients âgés, il existe une baisse de la production d'acéthyl-choline, de l'activité de l'anhydrase carbonique engendrant des dysrégulations des pressions sanguines en oxygène (hypoxie) et en dioxyde de carbone avec altérations du PH ; l'AMPc est également diminuée (anomalies de transduction du signal) (110).

L'hypothèse de **déconnexion du réseau neuronal** repose sur l'idée qu'il existe un défaut d'intégration et de traitement approprié des informations sensorimotrices conduisant au delirium, lié à l'atteinte de l'intégrité du réseau neuronal (**connectome**). Le connectome désigne l'ensemble des connexions neuronales d'un cerveau. Il s'agit d'une véritable cartographie qui décrit à l'échelle « microscopique » la disposition des neurones et des synapses à l'intérieur d'une partie ou de la totalité de l'encéphale et qui, à l'échelle "macroscopique", étudie la connectivité fonctionnelle et structurelle entre toutes les aires corticales et les structures sous-corticales.

La gravité de cette déconnexion dépendrait de la connectivité réseau de base et des modifications induites par les facteurs environnementaux et l'âge. Cette connectivité est objectivable en IRM fonctionnelle et à l'électro-encéphalogramme comme nous l'avons vu précédemment (110).

La perte et la destruction neuronales se traduisent par des modifications de biomarqueurs neuronaux (NSE, IGF1, β-S100…) comme nous l'avons vu précédemment.

8.4 Hypothèse du stress oxydatif

L'hypoperfusion cérébrale induit des dommages chroniques oxydatifs. L'hypothèse du stress oxydatif initialement proposée par Engel et Romano en 1959, repose sur des modifications du métabolisme de l'oxygène, soit une augmentation de la consommation d'oxygène ou une modification de sa disponibilité.

Le stress oxydatif entraîne des anomalies de la pompe ATPase responsables d'altérations de la circulation ionique et responsable d'afflux intracellulaires de calcium en situation d'hypoxie qui augmenteraient les taux de glutamate et de dopamine. En effet la conversion de dopamine en noradrénaline nécessite de l'oxygène de même que l'activité de la COMT (catechol-o-méthyl-transférase) enzyme impliquée dans la dégradation de la dopamine, d'où une accumulation de cette substance (110). Le stress oxydatif serait également responsable d'un déficit en acéthyl-choline, neuromédiateur impliqué dans le delirium (cf hypothèse liée aux neuro-transmetteurs ci-après en 9.6).

8.5 Hypothèse neuroendocrinienne

Plusieurs hormones seraient impliquées dans la génèse du delirium. Ainsi comme nous l'avons vu dans la partie sur les biomarqueurs expérimentaux, le **cortisol** est augmenté lors de perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par **des stress aigus physiques ou psychiques (exemple : en post-opératoire)** ou à cause de variations des gènes des récepteurs aux glucocorticoides (NR3C1) (36).

Les glucocorticoides ont un effet délétère sur la neurogénèse et la survie neuronale L'hippocampe est la zone cérébrale la plus touchée par cet excès de glucocorticoides en raison du nombre très important de récepteurs aux glucocorticoides dans cette région (110).

Des niveaux plus faibles de **mélatonine** (hormone de régulation du cycle veille-sommeil, anti-oxydante, analgésique) sérique ont également été impliqués dans les troubles du rythme circadien chez les patients présentant un épisode de delirium ; d'autant plus qu'elle diminue physiologiquement avec l'âge et sous l'influence des glucocorticoides (110). L'efficacité des traitements par agonistes mélatoninergiques est en faveur de cette hypothèse.

8.6 Hypothèse d'une dysrégulation liée aux neurotransmetteurs ou hypothèse de la « final common pathway »

Lors d'un épisode de delirium, il existe une dysrégulation de certains neurotransmetteurs (altération de leur synthèse, fonction ou disponibilité).

Il existerait le plus souvent une **hyperdopaminergie et une hyperglutamatergie** responsables des caractéristiques psychotiques et un **déficit en acéthyl-choline** possiblement aggravé par les anticholinergiques ou l'immobilisation (19) (110). L'excès de glutamate provoquerait un influx intra-cellulaire massif de calcium dans les neurones induisant ainsi un phénomène de mort cellulaire ou apoptose. Cette mort cellulaire pourrait expliquer les évolutions démentielles irréversibles de certains états confusionnels.

L'efficacité des antipsychotiques de première, seconde et 3ème générations dans le traitement de delirium de différentes étiologies est en faveur de cette voie métabolique commune, la possible efficacité des inhibiteurs de l'acéthyl-cholinestérases si leur utilisation est codifiée l'est également.

L'hyperdopaminergie observée serait possiblement associée à des variantes génétiques (gènes DRD2 : impliqués aussi dans le trouble hyperactif avec déficit de l'attention, la schizophrénie, l'addiction à l'alcool, le trouble bipolaire et gènes SLC6A3 pour la dopamine) (111).

L'équipe de **Van Munster *et al*** a réalisé le génotypage d'ADN isolé, à partir de 720 personnes âgées avec fracture de la hanche, et a suggéré que le génotype AA du gène SLC6A3 (SNP (single nucleotid polymorphism) : rs393795) soit protecteur pour le développement du delirium, en modifiant la disponibilité ou la fonction des transporteurs de la dopamine, diminuant ainsi la concentration basale cérébrale en dopamine. En revanche des polymorphismes génétiques dans les gènes DRD2 du récepteur et transporteur de la dopamine, ont été associés au delirium (SNP : rs6276, rs6277, et rs2734839) dans certaines études (112).

Une méta-analyse a suggéré que le génotype AA homozygote (SNP : rs393795) dans le gène SLC6A3 était plus fréquent chez les patients sans delirium, et que le génotype GG homozygote (SNP : rs6276) du gène DRD2 était plus fréquent chez les patients sans delirium après ajustement sur la déficience cognitive (113).

Encore une fois, au niveau du génome, les facteurs de risque prédisposants génétiques au delirium semblent se rapprocher de ceux impliqués dans des pathologies psychiatriques caractérisées mettant en exergue l'existence d'une vulnérabilité génétique de l'individu à présenter un tableau de delirium dans un contexte donné.

Le déficit en acéthylcholine se traduit par une augmentation de l**'activité anticholinergique du sérum** (**SAA** : serum anticholinergic activity : charge anticholinergique totale du sérum). Il s'agit soit d'un déficit central en acéthylcholine ou d'une augmentation en acéthylcholinesterase / butyrilcholinesterase (enzymes hydrolysant l'acéthylcholine et la butyrilcholine en choline) (48) pouvant impliquer l'allèle 4 de l'APO-E mais de façon controversée selon les études (36).

Il semble exister des interactions entre les marqueurs inflammatoires (modifiés dans le delirium) et le système cholinergique du patient, l'acétylcholine pourrait inhiber la libération de cytokines pro-inflammatoires et inversement.

En effet, dans une étude prospective observationnelle de cohorte réalisée en service d'orthopédie chez 101 patients de plus de 60 ans avec une arthroplastie sélective, 37 patients ont développé un delirium post-opéraoire et ont eu des taux plus importants de CRP et de cytokines pro-inflammatoires. Chez les patients avec delirium seulement, les taux des cholinesterases plasmatiques et de l'interleukine 6 ont été corrélés de façon significative à la variation de la CRP (114).

Certains neurotransmetteurs sont modifiés de façon très variable dans le delirium. En effet la **sérotonine** (rôle dans la régulation du rythme circadien, de l'humeur et du stress) peut être augmentée ou diminuée (lors de carences en tryptophane) de même que **le GABA** (acide aminé inhibiteur du système nerveux central) **ou l'histamine** (médiateur chimique de l'allergie avec un rôle dans la régulation de l'éveil) (110**).**

L'augmentation des cytokines pro-inflammatoires augmenterait l'indoleamine 2,3-dioxygénase ce qui diminuerait les niveaux de tryptophane, et provoquerait donc une diminution de 5HT (5 hydroxytryptamine plus connue sous le nom de sérotonine) et de la production de mélatonine ce qui expliquerait les troubles du rythme circadien à type d'inversion du cycle nycthéméral au cours d'un épisode de delirium (110).

Pour conclure, à ce jour, aucun mécanisme physiopathologique primaire unique expliquant le delirium n'a été identifié, traduisant l'hétérogénéité de ce diagnostic. La plupart des théories existantes à ce sujet sont complémentaires plutôt que concurrentes. Cependant, quelles que soient les étiologies de delirium, il semble exister une voie finale métabolique commune mais complexe expliquant la relative homogénéité de la symptomatologie observée.

Les modifications de neurotransmetteurs les plus couramment associées au delirium sont des **déficits en acéthylcholine et en mélatonine**, des **excès de libération de dopamine, de noradrénaline et / ou glutamate** ; certaines modifications sont variables : augmentation ou diminution de synthèse de la sérotonine, de l'histamine et du GABA.

En raison de la complexité de la physiopathologie du delirium, il est probable que des modifications relatives des neurotransmetteurs déterminent les présentations phénotypiques (forme hyperactive, hypoactive ou mixte), les modifications les plus fréquemment observées étant celles probablement des formes les plus diagnostiquées.

8.7 Schéma récapitulatif de la « final common pathway »

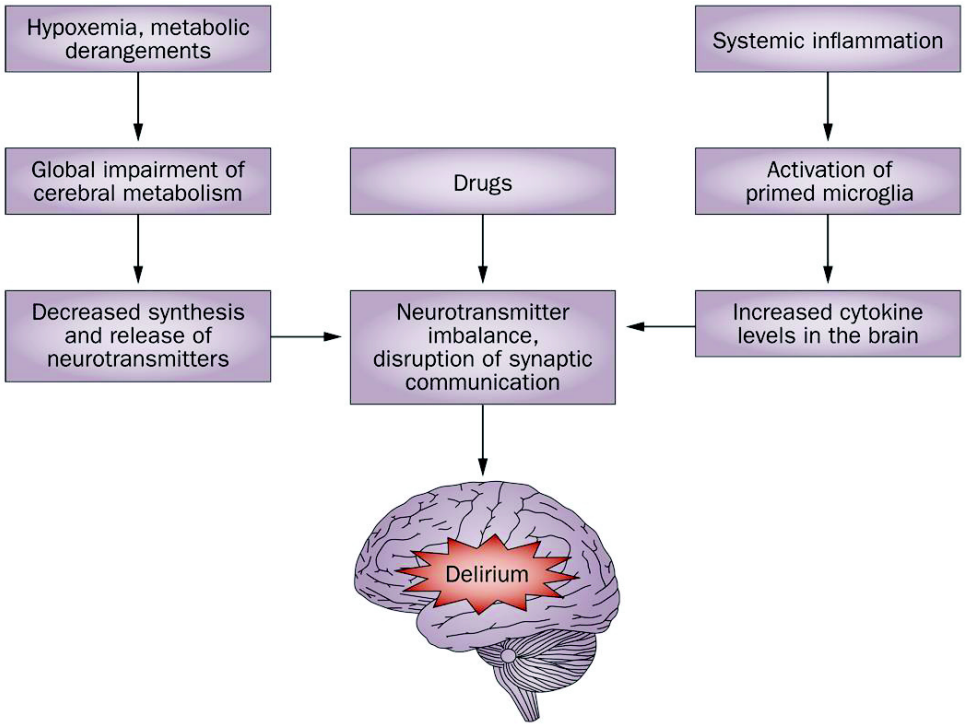


Schéma issu de l'article : FONG TG, TULEBAEV SR, INOUYE SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. Nat Rev Neurol. avr 2009;5(4):210-20.

DISCUSSION

9 DISCUSSION

9.1 Le syndrome confusionnel : une entité cohérente

Malgré une clinique réputée hétérogène et des étiologies diverses, le syndrome confusionnel apparaît au travers de la littérature, comme un objet médical pertinent à bien des points de vue.

Tout d'abord, ce diagnostic a un **sens d'un point de vue épidémiologique**, de par sa prévalence élevée et parce qu'il a un mauvais pronostic, même en service de psychiatrie (69). Le delirium est pourvoyeur d'une plus grande mortalité/morbidité, il augmente la durée moyenne de séjour, entraîne une institutionnalisation plus importante à la sortie d'hospitalisation en raison d'une dépendance fonctionnelle accrue et du risque majeur d'évolution démentielle (18) (19) (64). Ce trouble représente donc un problème de santé publique d'une importance certaine.

Deuxièmement, le delirium apparaît dans la littérature comme **un objet cliniquement pertinent,** reconnu dans les classifications internationales telles que le DSM 5 et la CIM-10. Des échelles validées, couramment employées dans les études existent pour dépister ce trouble et apprécier sa sévérité. Elles sont la base d'une littérature abondante. Comme nous l'avons développé, les plus connues sont la « confusion assessment method » (CAM) (115) destinée aux professionnels médicaux et paramédicaux et la « delirium rating scale revisited 98 » (DRS-R98) réservée aux psychiatres et autres cliniciens (10).

Troisièmement**, sur le plan paraclinique**, malgré la difficulté à distinguer les signes propres à la confusion et ceux propres à son étiologie, l'unité de ce diagnostic peut être soutenue également à travers certains examens complémentaires même s'il n'existe pas de signe pathognomonique : anomalies de la substance blanche au scanner cérébral (18) (19), anomalies de la connectivité neuronale objectivée grâce à l'IRM cérébrale fonctionnelle (53) et un ralentissement diffus du tracé et une diminution de voltage à l'électro-encéphalogramme (58) (59).

Les avancées actuelles neurobiologiques concernant le delirium permettent de dégager des biomarqueurs du delirium (neurotransmetteurs, hormones ...) (40), dont certains se démarquent de par leur pertinence : la CRP permet de prévoir l'incidence et la sévérité du delirium dans un certain nombre d'études (33) (34) ; l'activité anticholinergique du sérum pourrait permettre de dépister le delirium ; et un bas niveau d'hémoglobine semble favoriser le delirium en post-opératoire (35).

Quatrièmement, la littérature est en faveur de **l'efficacité de certains traitements sur le delirium, indépendamment des facteurs étiologiques (80) (84) (89).** Les antipsychotiques de première, deuxième et troisième générations, de par leurs effets anti D2 ou agoniste dopaminergique partiel pour l'aripiprazole, constituent une possibilité thérapeutique intéressante, **même dans un contexte non « psychiatrique »**. L'halopéridol entraînerait moins d'effets indésirables anticholinergiques (6) mais les antipsychotiques de deuxième génération seraient moins pourvoyeurs d'effets secondaires extrapyramidaux, les études montrant qu'il n'existe pas de différence significative dans leur efficacité respective sur le delirium (84). Les agonistes mélatoninergiques, de par leur innocuité d'utilisation et parce qu'ils luttent contre les altérations du rythme circadien, semblent constituer une piste prometteuse (95) (96) (97). Les autres thérapeutiques bien que potentiellement utiles dans certains cas (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (78) (98) (99) (100), électroconvulsivothérapie (107), utilisation d'antiépileptiques (102)) nécessitent d'autres investigations avant d'être généralisées.

Cinquièmement et enfin, des arguments cohérents émergent en faveur d'une certaine **unité du delirium sur le plan physiopathologique.** L'électrophysiologie suggère l'existence d'un dysfonctionnement cérébral spécifique à la confusion, et l'IRM de diffusion semble orienter vers l'implication de modifications microstructurelles dans le cervelet, l'hippocampe, et le thalamus (53), **suggérant une anatomie spécifique au delirium, indépendante d'un facteur de risque qui est la démence.**
Mais surtout la littérature s'oriente vers l'existence d'une probable voie métabolique finale commune (« The final common pathway » des anglosaxons) à toutes les étiologies (109) (110). Elle serait de physiopathologie complexe faisant intervenir de multiples neurotransmetteurs (essentiellement hyperdopaminergie / hyperglutamatergie déficit en acéthylcholine, augmentation ou diminution de la sérotonine et du GABA), et de multiples hormones (déficit en mélatonine, excès de cortisol).

9.2 Confusion et psychiatrie : des liens privilégiés

Notre revue de littérature a mis en évidence les liens multiples entre confusion et troubles psychiatriques. Nous pouvons ainsi lister :

- **Des facteurs de risque communs,** les antécédents de dépression et l'existence d'une comorbidité dépressive faisant partie des facteurs de risques de confusion (18) (19), sans que cependant la dépression ne ressorte comme facteur précipitant principal dans les études.
- **Une clinique commune** avec les hallucinations, le délire, l'agitation, la fluctuation symptomatique, la comorbidité dépressive, voire l'apathie…(18) (22) (24). Ces éléments sont d'ailleurs souvent mis en avant pour orienter le patient vers une prise en charge psychiatrique.
- **Une thérapeutique commune** avec l'utilisation des neuroleptiques (84) (89) (91).
- **Une physiopathologie commune :** Comme nous venons de le rappeler, la physiopathologie du delirium serait caractérisée principalement par une hyperdopaminergie. Cela n'est pas sans évoquer les formes productives de schizophrénie. Mais d'autres rapprochements sont possibles. En effet, la physiopathologie de la confusion impliquerait aussi une hyperglutamatergie, des phénomènes inflammatoires, oxydatifs et neuro-endocriniens liés au stress, potentiellement neurotoxiques (109) (110). Or, dans des pathologies psychiatriques caractérisées, des phénomènes inflammatoires ont également été mis récemment en évidence (augmentation de la CRP dans la schizophrénie (116) ou dans l'état dépressif majeur, constituant un biomarqueur du suicide (117)), et l'hyperglutamatergie pourrait expliquer la toxicité cognitive des épisodes dépressifs récurrents. Cela suggère de grandes similitudes physiopathologiques entre ces troubles et le delirium, et renforce l'idée d'un syndrome de chevauchement biologique parallèlement au syndrome de chevauchement clinique, évoqué précédemment au 4.4. De ce point de vue, le delirium ne semble pas être une entité totalement autonome.

- **Et surtout une génétique commune** avec la mise en évidence d'une susceptibilité héréditaire liée à des gènes impliqués dans le système dopaminergique (DRD2 et SLC6A3) (112) (113) et dont certaines variantes favoriseraient l'apparition de pathologies mentales telles que le trouble hyperactif avec déficit de l'attention, la schizophrénie, l'addiction à l'alcool et le trouble bipolaire**;** ce qui ramène le delirium dans le champ de la psychiatrie actuelle, qui connaît des avancées considérables en terme de neurosciences.

Au-delà de ce constat, la littérature actuelle est décevante concernant la question des liens entre confusion et psychiatrie. Les manuels de psychiatrie décrivent des troubles psychiatriques s'accompagnant de confusion (27) (23) (31), mais il est difficile de trouver des études récentes qui éclaireraient cette problématique. Nous n'avons ainsi **pas trouvé d'étude clinique s'intéressant à ce qui fait la distinction sémiologique entre « confusion psychiatrique » et « confusion non psychiatrique »**. La seule donnée que nous avons sur le sujet est le travail réalisé dans le cadre de mon mémoire de D.E.S de psychiatrie : l'étude rétrospective de 49 patients confus passés aux urgences psychiatriques du Centre Hospitalier du Rouvray (UNACOR) semble établir l'existence de syndromes confusionnels **où le facteur précipitant principal serait d'origine psychiatrique (dépression essentiellement),** ce ayant été déterminé par un jury médical d'experts composé d'un neurologue, d'un médecin urgentiste, d'un généraliste et de deux psychiatres.

En prenant l'exemple de la dépression, **les troubles psychiatriques pourraient s'intégrer dans un modèle de vulnérabilité globale au delirium** (18) (19) (28), modèle déjà décrit par Henri Ey (26). En effet, des troubles cognitifs existent entre les épisodes thymiques. L'intensité de ceux-ci dépend du nombre d'épisodes dépressifs. Un mécanisme de neurotoxicité hyperglutamatergique pourrait être impliqué (118). Plus il existerait d'épisodes dépressifs majeurs, moins grande serait la réserve cognitive, moins grande serait la résistance à un stress cérébral, plus facile serait la survenue d'un délirium dans ces conditions. En suivant ce raisonnement, beaucoup de pathologies psychiatriques caractérisées pourraient être incluses (au même titre que d'autres facteurs de risque) dans ce modèle de vulnérabilité.

Mais si la confusion est au moins partiellement un objet « psychiatrique », quelle doit être sa place concrète dans la pratique médicale quotidienne ?

Là encore, la littérature est peu informative sur le sujet. Comme nous l'avons signalé, une unité de gériatrie a été « psychiatrisée » mais n'a pas donné de résultats optimaux par rapport à des soins conventionnels (108). Aucune étude, à l'heure actuelle, ne compare la prise en charge des patients confus en psychiatrie à la prise en charge dans des unités de soins conventionnelles telles que la gériatrie ou la médecine interne. Nous en sommes réduits à des conjectures.

Certains éléments plaident en faveur d'une implication psychiatrique dans la prise en charge des confus : le psychiatre est familier des neuroleptiques, il a l'habitude des anamnèses complexes, des symptomatologies psychotiques et fluctuantes. Il semble donc fait pour la confusion. Mais le psychiatre est à priori moins à l'aise pour réaliser le bilan étiologique du delirium et pour prendre en charge un éventuel facteur précipitant non psychiatrique. Notre propre étude retrouve un taux minimal de 65% de facteurs précipitants non psychiatriques parmi des confus vus en service de psychiatrie. L'hypothèse psychiatrique semble donc devoir rester un diagnostic d'élimination, et la place du psychiatre ne semble pouvoir se concevoir que dans une étroite collaboration avec les médecins des autres disciplines intéressées par le problème.

9.3 Les classifications internationales et la confusion

Au vu de ce qui précède, l'exclusion de la confusion mentale du champ de la psychiatrie apparaît de plus en plus artificielle et pose la question de la pertinence des classifications internationales de ce point de vue. La distinction sur une base étiologique comme elles le pratiquent, ne semble plus pouvoir se justifier au regard, entre autres, des traitements spécifiques et de la probable voie métabolique finale commune « The final common pathway » dans laquelle pourraient s'intégrer les troubles psychiatriques. Par ailleurs, comme vu plus haut, la littérature n'établit pas clairement que les confusions « psychiatriques » aient une symptomatologie différente des autres types de confusion.

Cette distinction entre confusion psychiatrique et non psychiatrique qui caractérise le DSM et plus encore la CIM, a probablement pour effet de biaiser les travaux de recherches en excluant arbitrairement certains facteurs de risque précipitants et en sélectionnant sans s'en rendre compte des sous-groupes de patients non représentatifs ; complexifiant ainsi l'étude de la confusion et l'ensemble du phénomène qu'elle recouvre. La problématique générée par la confusion met en évidence que plusieurs réalités se chevauchent, reflétant notre incertitude à attribuer l'imputabilité des différents facteurs précipitants/prédisposants dans le tableau clinique observé, le plus souvent d'origine multifactorielle.

De façon plus quotidienne, cette distinction excessive pourrait aussi amener à répartir de manière trop rigide les patients confus entre les services de psychiatrie et les autres, là où une certaine interdisciplinarité serait la bienvenue au regard d'un modèle de vulnérabilité qui engloberait les troubles psychiatriques.

CONCLUSION

CONCLUSION

Comme nous l'avons vu, le délirium est un trouble transnosographique relativement fréquent, et de pronostic souvent médiocre. Des outils standardisés existent, permettant une démarche diagnostique rationnelle. Les appréciations cliniques et paracliniques doivent être rigoureuses afin d'identifier les étiologies sous-jacentes. Les biomarqueurs du délirium sont toutefois peu spécifiques et se confondent souvent avec ceux de l'étiologie. Une démarche thérapeutique efficace est possible avec l'utilisation des neuroleptiques et peut-être de la mélatonine, et ce indépendamment des étiologies impliquées.

Donc, aux termes de cette revue de littérature, le délirium apparaît avoir une consistance diagnostique certaine, tant sur le plan clinique et métrologique, que sur le plan épidémiologique, neurobiologique, thérapeutique, voire génétique. Cette unité apparente semble exister malgré les variations liées aux étiologies et à la profondeur de ce trouble qui va de l'obnubilation à la stupeur.

Nous avons vu en introduction, que la confusion entretient des relations historiques ambiguës avec la psychiatrie, et que cela explique peut-être une partie du malentendu interdisciplinaire que connaît encore ce trouble. Notre travail ne lève pas cette ambiguïté et, d'une certaine façon, il la renforce en soulignant d'une part les éléments cliniques, physiopathologiques, thérapeutiques et génétiques qui ramènent le délirium dans le champ de la psychiatrie actuelle, et en proposant d'autre part, contre les classifications internationales, d'intégrer les troubles psychiatriques au modèle général de vulnérabilité de la confusion.

Cependant, aucune étude ne semble prouver jusqu'à maintenant la supériorité d'une prise en charge psychiatrique (notamment hospitalière) par rapport à d'autres types de prises en charge. Même si les psychiatres sont familiers des symptômes et des traitements de la confusion, il n'en demeure pas moins que la question étiologique reste incontournable, et sort bien souvent du champ de compétence des psychiatres. En effet, l'étiologie détermine une bonne partie de la prise en charge du patient et se révèle bien souvent non-psychiatrique. Ce constat, qui pour moi coïncide avec mon expérience de terrain, doit amener à renforcer la collaboration interdisciplinaire autour des patients confus.

De plus, comme le souligne régulièrement la littérature internationale, le syndrome confusionnel est généralement sous diagnostiqué. Cela s'explique très probablement par la nature même du trouble, par ses fluctuations symptomatiques habituelles, par la variété de ses formes, par la diversité de ses facteurs précipitants, et par la difficile distinction entre les effets du trouble en lui-même et ceux des étiologies. Mon expérience de terrain m'amène aussi à penser que les traitements spécifiques de la confusion (indispensables au regard de la gravité du pronostic) sont peu utilisés même quand le diagnostic est correctement posé. Il semble donc souhaitable qu'une meilleure connaissance du trouble se diffuse dans le corps médical.

Enfin, cette revue de littérature a permis de mesurer l'ignorance qui entoure le délirium : elle ne peut pas répondre sur la base de publications actualisées et de première main sur l'existence, ou non, de confusion réellement psychiatrique et sur l'intérêt d'une prise en charge psychiatrique comme souligné plus haut. Il n'existe pas, en effet à ce jour, d'études analysant spécifiquement l'utilisation des antipsychotiques en service de psychiatrie ; ce type de traitement est employé actuellement en consultation de liaison psychiatrique à l'hôpital général.

Le delirium demeurera très certainement une entité complexe pourvoyeuse d'erreurs concernant le diagnostic étiologique et dans la prise en charge, car reflétant notre incertitude à hiérarchiser les multiples étiologies impliquées, avec une confusion s'exerçant à plusieurs niveaux : confusion entre les étiologies impliquées, confusion entre les causes du delirium et ses conséquences, confusion entre le pronostic de l'étiologie et celui du delirium lui-même ; d'autant plus que le débat historique considérant le delirium comme une entité distincte ou un syndrome accessoire est encore d'actualité dans la littérature. Ce qui souligne le caractère transnosographique et transdisciplinaire de ce trouble.

Cependant, le mystère enveloppant la confusion se lève peu à peu et la question de la prise en charge psychiatrique reste donc ouverte. La complexité du delirium pourrait même justifier l'utilisation d'unités spécialisées à l'instar de celles utilisées par les anglo-saxons : les « delirium unit » disposant d'une chambre consacrée au delirium : les « delirium rooms », ce qui reste à démontrer.
Ces inconnues ouvrent donc le champ à un vaste travail scientifique de défrichage, dont l'utilité directe pour les patients semble incontestable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Goodrick S. The hinterland of delirium. Lancet Neurol. août 2015;14(8):792.

2. Georget EJ, Baillarger J, Delasiauve L, Ey H (cités par Brémaud N. La confusion mentale : sa place dans l'histoire de la psychiatrie en France). LÉvolution Psychiatr [Internet]. [cité 15 févr 2016]; Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014385515000699

3. Chaslin P.(cité par Picamoles.R, Arbousse-Bastide.J.C, Abekhzer.H La confusion mentale primitive :une confuse histoire de confusions-Psychogériatrie T .I-N°4-1989.

4. Engel GL, Romano J. Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. J Chronic Dis. mars 1959;9(3):260‑77.

5. Recondo J de. Sémiologie du système nerveux: Du symptôme au diagnostic. 2ème édition. Flammarion médecine-sciences; 2004. 606 p.

6. Yudofsky SC, Hales RE. Clinical Manual of Neuropsychiatry. American Psychiatric Pub; 2012. 450 p.

7. Meagher DJ, Morandi A, Inouye SK, Ely W, Adamis D, Maclullich AJ, et al. Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. BMC Med. 2014;12:164.

8. Publishing AP. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson; 2015. 1275 p.

9. ICD-10 Version:2016 [Internet]. [cité 12 août 2016]. Disponible sur: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F00-F09

10. Hospital Elder Life Program | Hospital Elder Life Program [Internet]. [cité 16 févr 2016]. Disponible sur: http://www.hospitalelderlifeprogram.org/

11. Inouye SK, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Puelle MR, Saczynski JS, et al. The CAM-S: development and validation of a new scoring system for delirium severity in 2 cohorts. Ann Intern Med. 15 avr 2014;160(8):526‑33.

12. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Kanary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001;13(2):229‑42.

13. Grover S, Kate N. Assessment scales for delirium: A review. World J Psychiatry. 22 août 2012;2(4):58‑70.

14. Bellelli G, Morandi A, Davis DHJ, Mazzola P, Turco R, Gentile S, et al. Corrigendum to « Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people ». Age Ageing. janv 2015;44(1):175.

15. Hart RP, Best AM, Sessler CN, Levenson JL. Abbreviated cognitive test for delirium. J Psychosom Res. oct 1997;43(4):417‑23.

16. Mitchell AJ, Shukla D, Ajumal HA, Stubbs B, Tahir TA. The Mini-Mental State Examination as a diagnostic and screening test for delirium: systematic review and meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry. déc 2014;36(6):627‑33.

17. de Lange E, Verhaak PFM, van der Meer K. Prevalence, presentation and prognosis of delirium in older people in the population, at home and in long term care: a review. Int J Geriatr Psychiatry. févr 2013;28(2):127‑34.

18. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. Nat Rev Neurol. avr 2009;5(4):210‑20.

19. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet Lond Engl. 8 mars 2014;383(9920):911‑22.

20. Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. sept 2012;26(3):277‑87.

21. Bredthauer D, Becker C, Eichner B, Koczy P, Nikolaus T. Factors relating to the use of physical restraints in psychogeriatric care: a paradigm for elder abuse. Z Für Gerontol Geriatr. févr 2005;38(1):10‑8.

22. Gabriel Franco J, Santesteban O, Trzepacz P, Bernal C, Valencia C, Ocampo MV, et al. MMSE items that predict incident delirium and hypoactive subtype in older medical inpatients. Psychiatry Res. 30 déc 2014;220(3):975‑81.

23. Lempérière T, Féline A. Psychiatrie de l'adulte. 2ème édition. Elsevier Masson; 2006. 580 p.

24. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: frequency and stability during episodes. J Psychosom Res. mars 2012;72(3):236‑41.

25. Haute Autorité de Santé - Recherche [Internet]. [cité 16 févr 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&text=confusion+aigue+chez+la+personne+agee&opSearch=&lang=fr

26. Ey.H, Bernard.P, Brisset.CH. Manuel de psychiatrie. 6ème édition. Masson; 2001.

27. Tribolet S, Shahidi M. Nouveau précis de sémiologie des troubles psychiques. Heures de France; 2005. 484 p.

28. Nelson S, Rustad JK, Catalano G, Stern TA, Kozel FA. Depressive Symptoms Before, During, and After Delirium: A Literature Review. Psychosomatics. avr 2016;57(2):131‑41.

29. Olofsson B, Lundström M, Borssén B, Nyberg L, Gustafson Y. Delirium is associated with poor rehabilitation outcome in elderly patients treated for femoral neck fractures. Scand J Caring Sci. juin 2005;19(2):119‑27.

30. O'Sullivan R, Inouye SK, Meagher D. Delirium and depression: inter-relationship and clinical overlap in elderly people. Lancet Psychiatry. sept 2014;1(4):303‑11.

31. Guelfi J-D, Consoli S, Boyer P, Olivier-Martin R. Psychiatrie. Paris: Presses Universitaires de France - PUF; 2002. 932 p.

32. Hölttä EH, Laakkonen M-L, Laurila JV, Strandberg TE, Tilvis RS, Pitkälä KH. Psychotic symptoms of dementia, their relationship with delirium and prognostic value. Eur Geriatr Med. juin 2015;6(3):257‑61.

33. Zhang Z, Pan L, Deng H, Ni H, Xu X. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. J Crit Care. févr 2014;29(1):88‑92.

34. Macdonald A, Adamis D, Treloar A, Martin F. C-reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. Age Ageing. mars 2007;36(2):222‑5.

35. Chen Y-L, Lin H-C, Lin K-H, Lin L-S, Hsieh C-E, Ko C-J, et al. Low hemoglobin level is associated with the development of delirium after hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients. PloS One. 2015;10(3):e0119199.

36. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. Front Aging Neurosci [Internet]. 9 juin 2015 [cité 17 févr 2016];7. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460425/

37. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. Ann Intern Med. 15 sept 1993;119(6):474‑81.

38. O'Keeffe ST, Lavan JN. Predicting delirium in elderly patients: development and validation of a risk-stratification model. Age Ageing. juill 1996;25(4):317‑21.

39. Carrasco MP, Villarroel L, Andrade M, Calderón J, González M. Development and validation of a delirium predictive score in older people. Age Ageing. mai 2014;43(3):346‑51.

40. Khan BA, Zawahiri M, Campbell NL, Boustani MA. Biomarkers for delirium--a review. J Am Geriatr Soc. nov 2011;59 Suppl 2:S256-261.

41. Grandi C, Tomasi CD, Fernandes K, Stertz L, Kapczinski F, Quevedo J, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neuron-specific enolase, but not S100β, levels are associated to the occurrence of delirium in intensive care unit patients. J Crit Care. avr 2011;26(2):133‑7.

42. Oldenbeuving AW, de Kort PLM, Kappelle LJ, van Duijn CM, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke and the role of the apolipoprotein E gene. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. oct 2013;21(10):935‑7.

43. Pearson A, de Vries A, Middleton SD, Gillies F, White TO, Armstrong IR, et al. Cerebrospinal fluid cortisol levels are higher in patients with delirium versus controls. BMC Res Notes. 2010;3:33.

44. Balan S, Leibovitz A, Zila SO, Ruth M, Chana W, Yassica B, et al. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2003;15(3):363‑6.

45. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M, et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. Am J Surg. nov 2001;182(5):449‑54.

46. Hall RJ, Shenkin SD, Maclullich AMJ. A systematic literature review of cerebrospinal fluid biomarkers in delirium. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;32(2):79‑93.

47. Hov KR, Berg JP, Frihagen F, Ræder J, Hall R, Wyller TB, et al. Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier Integrity in Delirium Determined by Q-Albumin. Dement Geriatr Cogn Disord. 2016;41(3‑4):192‑8.

48. 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. juill 2008;63(7):764‑72.

49. Ramirez-Bermudez J, Ruiz-Chow A, Perez-Neri I, Soto-Hernandez JL, Flores-Hernandez R, Nente F, et al. Cerebrospinal fluid homovanillic acid is correlated to psychotic features in neurological patients with delirium. Gen Hosp Psychiatry. août 2008;30(4):337‑43.

50. Globus MY, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of ischemia on the in vivo release of striatal dopamine, glutamate, and gamma-aminobutyric acid studied by intracerebral microdialysis. J Neurochem. nov 1988;51(5):1455‑64.

51. Cavallari M, Hshieh TT, Guttmann CRG, Ngo LH, Meier DS, Schmitt EM, et al. Brain atrophy and white-matter hyperintensities are not significantly associated with incidence and severity of postoperative delirium in older persons without dementia. Neurobiol Aging. juin 2015;36(6):2122‑9.

52. Alsop DC, Fearing MA, Johnson K, Sperling R, Fong TG, Inouye SK. The role of neuroimaging in elucidating delirium pathophysiology. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. déc 2006;61(12):1287‑93.

53. Cavallari M, Dai W, Guttmann CRG, Meier DS, Ngo LH, Hshieh TT, et al. Neural substrates of vulnerability to postsurgical delirium as revealed by presurgical diffusion MRI. Brain J Neurol. 26 févr 2016;

54. Caeiro L, Menger C, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in acute subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2005;19(1):31‑8.

55. Yokota H, Ogawa S, Kurokawa A, Yamamoto Y. Regional cerebral blood flow in delirium patients. Psychiatry Clin Neurosci. juin 2003;57(3):337‑9.

56. Bogousslavsky J, Ferrazzini M, Regli F, Assal G, Tanabe H, Delaloye-Bischof A. Manic delirium and frontal-like syndrome with paramedian infarction of the right thalamus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. janv 1988;51(1):116‑9.

57. Caplan GA, Lan Z, Newton L, Kvelde T, McVeigh C, Hill MA. Transcranial Doppler to measure cerebral blood flow in delirium superimposed on dementia. A cohort study. J Am Med Dir Assoc. mai 2014;15(5):355‑60.

58. van der Kooi AW, Slooter AJC, van Het Klooster MA, Leijten FSS. EEG in delirium: Increased spectral variability and decreased complexity. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. oct 2014;125(10):2137‑9.

59. Naeije G, Depondt C, Meeus C, Korpak K, Pepersack T, Legros B. EEG patterns compatible with nonconvulsive status epilepticus are common in elderly patients with delirium: a prospective study with continuous EEG monitoring. Epilepsy Behav EB. juill 2014;36:18‑21.

60. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Odawara T, Takeuchi T, Shiganami T, et al. Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients: a prospective observational study. Int J Geriatr Psychiatry. mars 2014;29(3):253‑62.

61. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Zhong L. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. Age Ageing. janv 2009;38(1):19‑26.

62. Davis DHJ, Skelly DT, Murray C, Hennessy E, Bowen J, Norton S, et al. Worsening cognitive impairment and neurodegenerative pathology progressively increase risk for delirium. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. avr 2015;23(4):403‑15.

63. Rahkonen T, Luukkainen-Markkula R, Paanila S, Sivenius J, Sulkava R. Delirium episode as a sign of undetected dementia among community dwelling elderly subjects: a 2 year follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 2000;69(4):519‑21.

64. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. Age Ageing. oct 1999;28(6):551‑6.

65. Huai J, Ye X. A meta-analysis of critically ill patients reveals several potential risk factors for delirium. Gen Hosp Psychiatry. oct 2014;36(5):488‑96.

66. McCusker J, Cole MG, Dendukuri N, Belzile E. Does Delirium Increase Hospital Stay? J Am Geriatr Soc. 1 nov 2003;51(11):1539‑46.

67. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. J Gen Intern Med. avr 1998;13(4):234‑42.

68. Inouye SK. Delirium in older persons. N Engl J Med. 16 mars 2006;354(11):1157‑65.

69. Lundberg AS, Gustafsson LN, Meagher D, Munk-Jørgensen P. Delirium during psychiatric admission increases mortality in psychiatric patients during and after hospitalization. A nationwide study from 1995 through 2012. J Psychosom Res. sept 2014;77(3):226‑31.

70. González M, Martínez G, Calderón J, Villarroel L, Yuri F, Rojas C, et al. Impact of delirium on short-term mortality in elderly inpatients: a prospective cohort study. Psychosomatics. juin 2009;50(3):234‑8.

71. Rivosecchi RM, Smithburger PL, Svec S, Campbell S, Kane-Gill SL. Nonpharmacological interventions to prevent delirium: an evidence-based systematic review. Crit Care Nurse. févr 2015;35(1):39‑50; quiz 51.

72. 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. 4 mars 1999;340(9):669‑76.

73. Flaherty JH, Steele DK, Chibnall JT, Vasudevan VN, Bassil N, Vegi S. An ACE unit with a delirium room may improve function and equalize length of stay among older delirious medical inpatients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. déc 2010;65(12):1387‑92.

74. Ram D, Eiman N, Gowdappa B. Multimodal Hallucination (Audio-visual, Kinaesthetic and Scenic) Associated with the Use of Zolpidem. Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol. 31 août 2015;13(2):215‑7.

75. Bushe CJ, Falk D, Anand E, Casillas M, Perrin E, Chhabra-Khanna R, et al. Olanzapine long-acting injection: a review of first experiences of post-injection delirium/sedation syndrome in routine clinical practice. BMC Psychiatry. 2015;15:65.

76. Park J-I. Delirium associated with olanzapine use in the elderly. Psychogeriatrics. 1 juin 2016;n/a-n/a.

77. Khanra S, Sethy RR, Munda SK, Khess CRJ. An Unusual Case of Delirium after Restarting Clozapine. Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol. 29 févr 2016;14(1):107‑8.

78. Ford AH, Almeida OP. Pharmacological interventions for preventing delirium in the elderly. Maturitas. juin 2015;81(2):287‑92.

79. Wang W, Li H-L, Wang D-X, Zhu X, Li S-L, Yao G-Q, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial*. Crit Care Med. mars 2012;40(3):731‑9.

80. Hua H, Wei D, Hui Y, Yu L. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation. 2006;188‑90.

81. 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. févr 2010;38(2):419‑27.

82. Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. J Psychosom Res. nov 2010;69(5):485‑90.

83. Schrijver EJM, de Graaf K, de Vries OJ, Maier AB, Nanayakkara PWB. Efficacy and safety of haloperidol for in-hospital delirium prevention and treatment: A systematic review of current evidence. Eur J Intern Med. janv 2016;27:14‑23.

84. Wang HR, Woo YS, Bahk W-M. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. Psychiatry Clin Neurosci. juill 2013;67(5):323‑31.

85. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Intensive Care Med. mars 2004;30(3):444‑9.

86. Han C-S, Kim Y-K. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. Psychosomatics. août 2004;45(4):297‑301.

87. Lee K-U, Won W-Y, Lee H-K, Kweon Y-S, Lee CT, Pae C-U, et al. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. Int Clin Psychopharmacol. nov 2005;20(6):311‑4.

88. Kim S-W, Yoo J-A, Lee S-Y, Kim S-Y, Bae K-Y, Yang S-J, et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. Hum Psychopharmacol. juill 2010;25(4):298‑302.

89. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. J Psychosom Res. oct 2011;71(4):277‑81.

90. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, Chittawatanarat K. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. Drug Des Devel Ther. 2013;7:657‑67.

91. Yoon H-J, Park K-M, Choi W-J, Choi S-H, Park J-Y, Kim J-J, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. BMC Psychiatry. 2013;13:240.

92. Kirino E. Use of aripiprazole for delirium in the elderly: a short review. Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc. mars 2015;15(1):75‑84.

93. Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR. Aripiprazole in the treatment of delirium. Psychosomatics. oct 2006;47(5):385‑91.

94. Boettger S, Breitbart W. An open trial of aripiprazole for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. Palliat Support Care. déc 2011;9(4):351‑7.

95. Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. JAMA Psychiatry. avr 2014;71(4):397‑403.

96. Artemiou P, Bily B, Bilecova-Rabajdova M, Sabol F, Torok P, Kolarcik P, et al. Melatonin treatment in the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients. Kardiochirurgia Torakochirurgia Pol Pol J Cardio-Thorac Surg. juin 2015;12(2):126‑33.

97. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry. juill 2011;26(7):687‑94.

98. Dawson AH, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium - theory, evidence and practice. Br J Clin Pharmacol. 21 nov 2015;

99. Schneir AB, Offerman SR, Ly BT, Davis JM, Baldwin RT, Williams SR, et al. Complications of diagnostic physostigmine administration to emergency department patients. Ann Emerg Med. juill 2003;42(1):14‑9.

100. Tampi RR, Tampi DJ, Ghori AK. Acetylcholinesterase Inhibitors for Delirium in Older Adults. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 8 déc 2015;

101. van Eijk MMJ, Roes KCB, Honing MLH, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. Lancet Lond Engl. 27 nov 2010;376(9755):1829‑37.

102. Sher Y, Miller Cramer AC, Ament A, Lolak S, Maldonado JR. Valproic Acid for Treatment of Hyperactive or Mixed Delirium: Rationale and Literature Review. Psychosomatics. déc 2015;56(6):615‑25.

103. Sher Y, Miller AC, Lolak S, Ament A, Maldonado JR. Adjunctive Valproic Acid in Management-Refractory Hyperactive Delirium: A Case Series and Rationale. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 24 mars 2015;27(4):365‑70.

104. Bourgeois JA, Koike AK, Simmons JE, Telles S, Eggleston C. Adjunctive valproic acid for delirium and/or agitation on a consultation-liaison service: a report of six cases. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2005;17(2):232‑8.

105. Dixit S, Namdeo M, Azad S. Valproate Induced Delirium due to Hyperammonemia in a Case of Acute Mania: A Diagnostic Dilemma. J Clin Diagn Res JCDR. avr 2015;9(4):VD01-VD02.

106. Neerland BE, Hov KR, Bruun Wyller V, Qvigstad E, Skovlund E, MacLullich AMJ, et al. The protocol of the Oslo Study of Clonidine in Elderly Patients with Delirium; LUCID: a randomised placebo-controlled trial. BMC Geriatr. 2015;15:7.

107. Nielsen RM, Olsen KS, Lauritsen AO, Boesen HC. Electroconvulsive therapy as a treatment for protracted refractory delirium in the intensive care unit--five cases and a review. J Crit Care. oct 2014;29(5):881.e1-6.

108. Goldberg SE, Bradshaw LE, Kearney FC, Russell C, Whittamore KH, Foster PER, et al. Care in specialist medical and mental health unit compared with standard care for older people with cognitive impairment admitted to general hospital: randomised controlled trial (NIHR TEAM trial). BMJ. 2013;347:f4132.

109. Maclullich AMJ, Anand A, Davis DHJ, Jackson T, Barugh AJ, Hall RJ, et al. New horizons in the pathogenesis, assessment and management of delirium. Age Ageing. nov 2013;42(6):667‑74.

110. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. déc 2013;21(12):1190‑222.

111. Stoicea N, McVicker S, Quinones A, Agbenyefia P, Bergese SD. Delirium-biomarkers and genetic variance. Front Pharmacol. 2014;5:75.

112. van Munster BC, Aronica E, Zwinderman AH, Eikelenboom P, Cunningham C, de Rooij SEJ. Neuroinflammation in Delirium: A Postmortem Case-Control Study. Rejuvenation Res. déc 2011;14(6):615‑22.

113. van Munster BC, de Rooij SEJA, Yazdanpanah M, Tienari PJ, Pitkälä KH, Osse RJ, et al. The association of the dopamine transporter gene and the dopamine receptor 2 gene with delirium, a meta-analysis. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet. 5 mars 2010;153B(2):648‑55.

114. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. J Am Geriatr Soc. avr 2012;60(4):669‑75.

115. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method (CAM): A Systematic Review of Current Usage. J Am Geriatr Soc. mai 2008;56(5):823‑30.

116. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein H-G, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. Mol Psychiatry. avr 2016;21(4):554‑64.

117. Courtet P, Jaussent I, Genty C, Dupuy AM, Guillaume S, Ducasse D, et al. Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. oct 2015;25(10):1824‑31.

118. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. Psychol Bull. janv 2013;139(1):81‑132.

ABREVIATIONS

ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMPc : AMP cyclique, second messager intervenant dans la transduction du signal

APO-E : Apolipoprotéine E

4AT : 4 Assessment test for delirium

5-HTP : 5 hydroxy-tryptophane

BDNF : Brain derived neurotrophic factor (facteur neurotrophique issu du cerveau)

BOLD : Blood oxygen level dependent

BUN : Blood urea nitrogen

CAM : Confusion assessment method

CAM-ICU : Confusion assessment method-intensive care unit (version spéciale de la CAM pour les unites de soins intensifs)

CGI : Clinical global impression (échelle d'évaluation clinique globale en 7 points)

CIM 10 : classification international des maladies, 10 ème edition

COMT : catechol-o-méthyl transférase (enzyme impliquée dans la dégradation de la dopamine)

CTD : Cognitive test for delirium

CRP : C-réactive-proteine

DI : Delirium interview (échelle d'évaluation clinique du delirium)

DMS : Durée moyenne de séjour

DRD2 : Dopamin Receptor D2 (récepteur D2 à la dopamine)

DSM5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5ème édition.)

DRS: Delirium ratind scale

DRS-R-98: Delirium rating scale revised revised 98

DSD: Delirium superposé à une démence pré-existante

EEG : Electro-encéphalogramme

GABA: Acide γ-aminobutyrique

HAS: Haute Autorité de Santé

HELLP SYNDROM : Hemolysis Elevated Liver Enzyms Low Platelet Count (associe une hémolyse, une cytolyse hépatique et une thrombopénie

HELP : Hospital Elder Life Program

HVA : Acide homo-vanillique (métabolite de la dopamine)

IED : Interictal epileptiform discharges (décharges épileptiques inter-critiques)

IGF-1 : Insulin growth factor 1 (facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline, encore appelé Somatomédine C)

MDAS : Memorial delirium assessment scale

MMSE : Mini mental state examination

NCSE : Non convulsive status epilepticus (état épileptique non convulsif)

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique (dérivé d'acide aminé) qui se comporte en agoniste spécifique sur les récepteurs NMDA, et imite donc au niveau de ces récepteurs, l'action d'un neurotransmetteur, le glutamate.

NSE : Neuron specific enolase

SAA : Activité anticholinergique du serum

SPECT : Single photon emission computed tomography (tomographie d'émission monophotonique)

TDM : tomodensitométrie

THADA : Trouble hyperactif avec déficit de l'attention

TNFα : Tumor necrosis factor alpha (facteur de nécrose tumorale)

USI : Unité de soins intensifs

VIH : Virus d'immunodéficience humaine acquise

ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE I : CAM VERSION COURTE

MÉTHODE D'ÉVALUATION DE LA CONFUSION (CAM)
FEUILLE DE CALCUL VERSION ABRÉGÉE

		CASE 1	
I. APPARITION SOUDAINE ET FLUCTUATIONS AU FIL DU TEMPS			
a) Est-ce qu'il existe des signes d'un changement soudain de l'état cognitif du patient par rapport à l'état initial ?	Non___	Oui___	Incertain___
b) Est-ce que le comportement (anormal) a varié pendant la journée, c'est-à-dire qu'il a tendance à apparaître et disparaître ou à augmenter ou diminuer en intensité ?	Non___	Oui___	Incertain___
II. INATTENTION			
Est-ce que le patient a eu de la difficulté à focaliser son attention ? Par exemple, était-il facilement distrait ou a-t-il eu du mal à suivre le fil de la conversation ?	Non___	Oui___	Incertain___

		CASE 2	
III. DÉSORGANISATION DE LA PENSÉE			
Est-ce que les pensées du patient ont été désorganisées ou incohérentes, autrement dit, avez-vous constaté des divagations, des propos non pertinents, un manque de clarté ou de logique dans le cours de sa pensée, ou le fait de passer sans raison d'un sujet à un autre ?	Non___	Oui___	Incertain___
IV. ALTÉRATION DU NIVEAU DE CONSCIENCE			
Dans l'ensemble, comment évalueriez-vous le niveau de conscience du patient ? - - Alerte (normal) - - Vigilant (hyperalerte) - - Léthargique (somnolent, facile à réveiller) - - Stupeur (difficile à réveiller) - - Coma (impossible à réveiller) - - Incertain			
Est-ce qu'une réponse autre qu'Alerte ou Incertain a été indiquée ci-dessus ?	Non___	Oui___	

Remarque : Si tous les éléments de la CASE 1 et au moins l'un des éléments de la CASE 2 ont été cochés, cela peut évoquer un diagnostic d'état confusionnel aigu.

Copyright © Adapté d'après Inouye SK et al, Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. A New Method for Detection of Delirium. Ann Intern Med. 1990; 113:941-8. Copyright 2003, Hospital Elder Life Program, LLC. Reproduction interdite sans autorisation.

ANNEXE II : CAM VERSION LONGUE

CONFUSION ASSESSMENT METHOD (CAM) LONG FORM

OBSERVATIONS BY INTERVIEWER

Interviewer: Immediately after completing the interview, please answer the following questions based on what you observed during the interview, Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) (Pg 25 of the training manual), and Digit Span Test.

ACUTE ONSET

1. a. Is there evidence of an acute change in mental status from the patient's baseline?

Yes	- 1
No	- 2
Uncertain	- 8

b. (IF YES) Please describe change and source of information:

_____

_____

INATTENTION

2. a. Did the patient have difficulty focusing attention, for example being easily distractible, or having difficulty keeping track of what was being said?

Not present at any time during interview	- 1
Present at some time during interview, but in mild form	- 2
Present at some time during interview, in marked form	- 3
Uncertain	- 8

b. (IF PRESENT) Did this behavior fluctuate during the interview, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity?

Yes	- 1
No	- 2
Uncertain	- 8
Not Applicable (NA)	- 9

c. (IF PRESENT) Please describe this behavior:

DISORGANIZED THINKING

3. a. Was the patient's thinking disorganized or incoherent, such as rambling or irrelevant conversation, unclear or illogical flow or of ideas, unpredictable switching from subject to subject?

Not present at any time during interview	- 1
Present at some time during interview, but in mild form	- 2
Present at some time during interview, in marked form	- 3
Uncertain	- 8

b. (IF PRESENT) Did this behavior fluctuate during the interview, that is, tend to come and go or increase or decrease in severity?

Yes	- 1
No	- 2
Uncertain	- 8
NA	- 9

c. (IF PRESENT) Please describe this behavior:

_____

_____

_____

ALTERED LEVEL OF CONSCIOUSNESS

4. a. Overall, how would you rate this patient's level of consciousness?

GO TO Q5 ←	Alert (Normal)	- 1
	Vigilant (Hyperalert, overly sensitive to environmental stimuli, startled very easily	- 2
	Lethargic (Drowsy, easily aroused)	- 3
	Stupor (Difficult to arouse)	- 4
	Coma (Unarousable)	- 5
	Uncertain	- 8

b. (IF OTHER THAN ALERT) Did this behavior fluctuate during the interview, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity?

Yes	- 1
No	- 2
Uncertain	- 8
NA	- 9

c. (IF OTHER THAN ALERT) Please describe this behavior:

_____

_____

_____

DISORIENTATION

5. a. Was the patient disoriented at any time during the interview, such as thinking he/she was somewhere other than the hospital, using the wrong bed, or misjudging the time of day?

Not present at any time during interview	- 1
Present at some time during interview, but in mild form	- 2
Present at some time during interview, in marked form	- 3
Uncertain	- 8

b. (IF PRESENT) Did this behavior fluctuate during the interview, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity?

Yes	- 1
No	- 2
Uncertain	- 8
NA	- 9

c. (IF PRESENT) Please describe this behavior:

_____

_____

MEMORY IMPAIRMENT

6. a. Did the patient demonstrate any memory problems during the interview, such as inability to remember events in the hospital or difficulty remembering instructions?

Not present at any time during interview	- 1
Present at some time during interview, but in mild form	- 2
Present at some time during interview, in marked form	- 3
Uncertain	- 8

b. (IF PRESENT) Did this behavior fluctuate during the interview, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity?

Yes	- 1
No	- 2
Uncertain	- 8
NA	- 9

c. (IF PRESENT) Please describe this behavior:

_____

_____

_____

PERCEPTUAL DISTURBANCES

7. a. Did the patient have any evidence of perceptual disturbances, for example, hallucinations, illusions, or misinterpretations (such as thinking something was moving when it was not)?

Not present at any time during interview	- 1
Present at some time during interview, but in mild form	- 2
Present at some time during interview, in marked form	- 3
Uncertain	- 8

b. (IF PRESENT) Did this behavior fluctuate during the interview, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity?

Yes	- 1
No	- 2
Uncertain	- 8
NA	- 9

c. (IF PRESENT) Please describe these perceptual changes:

_____

_____

_____

PSYCHOMOTOR AGITATION

8. a. (Part 1) At any time during the interview, did the patient have an unusually increased level of motor activity, such as restlessness, picking at bedclothes, tapping fingers, or making frequent sudden changes of position?

Not present at any time during interview	- 1
Present at some time during interview, but in mild form	- 2
Present at some time during interview, in marked form	- 3
Uncertain	- 8

b. (IF PRESENT) Did this behavior fluctuate during the interview, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity?

Yes	- 1
No	- 2
Uncertain	- 8
NA	- 9

c. (IF PRESENT) Please describe this behavior:

_____

_____

_____

PSYCHOMOTOR RETARDATION

8. a. (Part 2) At any time during the interview, did the patient have an unusually decreased level of motor activity, such as sluggishness, staring into space, staying in one position for a long time, or moving very slowly?

Not present at any time during interview	- 1
Present at some time during interview, but in mild form	- 2
Present at some time during interview, in marked form	- 3
Uncertain	- 8

b. (IF PRESENT) Did this behavior fluctuate during the interview, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity?

Yes	- 1
No	- 2
Uncertain	- 8
NA	- 9

c. (IF PRESENT) Please describe this behavior:

_____

_____

_____

ALTERED SLEEP-WAKE CYCLE

9. a. Did the patient have evidence of disturbance of the sleep-wake cycle, such as excessive daytime sleepiness with insomnia at night?

Yes	- 1
No	- 2
Uncertain	- 8

b. (IF YES) Please describe the disturbance:

_____

_____

_____

Confusion Assessment Method. © 1988, 2003, Hospital Elder Life Program. Not to be reproduced without permission. Adapted from: Inouye SK et al. Ann Intern Med. 1990; 113:941-8

Copyright © 1988, 2003 Hospital Elder Life Program. All rights reserved.

ANNEXE III : DRS-R 98

DELIRIUM RATING SCALE-REVISED-98

DRS-R-98 SCORESHEET

Name of patient: _____ **Date:** ___/___/___ **Time:** _____

Name of Rater: _____

SEVERITY SCORE: [ ] **TOTAL SCORE:** [ ]

Severity Item	Item Score				Optional Information
Sleep-wake cycle	0	1	2	3	Naps Nocturnal disturbance only Day-night reversal
Perceptual disturbances	0	1	2	3	Sensory type of illusion or hallucination: auditory visual olfactory tactile Format of illusion or hallucination: simple complex
Delusions	0	1	2	3	Type of delusion: persecutory Nature: poorly formed systematized
Lability of affect	0	1	2	3	Type: angry anxious dysphoric elated irritable
Language	0	1	2	3	Check here if intubated, mute, etc.
Thought process	0	1	2	3	Check here if intubated, mute, etc.
Motor agitation	0	1	2	3	Check here if restrained *Type of restraints:*
Motor retardation	0	1	2	3	Check here if restrained *Type of restraints:*
Orientation	0	1	2	3	Date: Place: Person:
Attention	0	1	2	3	
Short-term memory	0	1	2	3	Record # of trials for registration of items: Check here if category cueing helped
Long-term memory	0	1	2	3	Check here if category cueing helped
Visuospatial ability	0	1	2	3	Check here if unable to use hands
Diagnostic Item	**Item Score**				**Optional Information**
Temporal onset of symptoms	0	1	2	3	Check here if symptoms appeared on a background of other psychopathology
Fluctuation of symptom severity	0	1	2		Check here if symptoms only appear during the night

ANNEXE IV : MDAS

Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) ©1996

INSTRUCTIONS: Rate the severity of the following symptoms of delirium based on current interaction with subject or assessment of his/her behavior or experience over past several hours (as indicated in each item.)

ITEM 1-REDUCED LEVEL OF CONSCIOUSNESS (AWARENESS): Rate the patient's current awareness of and interaction with the environment (interviewer, other people/objects in the room; for example, ask patients to describe their surroundings).

- ☐ 0: none (patient spontaneously fully aware of environment and interacts appropriately)
- ☐ 1: mild (patient is unaware of some elements in the environment, or not spontaneously interacting appropriately with the interviewer; becomes fully aware and appropriately interactive when prodded strongly; interview is prolonged but not seriously disrupted)
- ☐ 2: moderate (patient is unaware of some or all elements in the environment, or not spontaneously interacting with the interviewer; becomes incompletely aware and inappropriately interactive when prodded strongly; interview is prolonged but not seriously disrupted)
- ☐ 3: severe (patient is unaware of all elements in the environment with no spontaneous interaction or awareness of the interviewer, so that the interview is difficult-to-impossible, even with maximal prodding)

ITEM 2-DISORIENTATION: Rate current state by asking the following 10 orientation items: date, month, day, year, season, floor, name of hospital, city, state, and country.

- ☐ 0: none (patient knows 9-10 items)
- ☐ 1: mild (patient knows 7-8 items)
- ☐ 2: moderate (patient knows 5-6 items)
- ☐ 3: severe (patient knows no more than 4 items)

ITEM 3-SHORT-TERM MEMORY IMPAIRMENT: Rate current state by using repetition and delayed recall of 3 words [patient must immediately repeat and recall words 5 min later after an intervening task. Use alternate sets of 3 words for successive evaluations (for example, apple, table, tomorrow, sky, cigar, justice)].

- ☐ 0: none (all 3 words repeated and recalled)
- ☐ 1: mild (all 3 repeated, patient fails to recall 1)
- ☐ 2: moderate (all 3 repeated, patient fails to recall 2-3)
- ☐ 3: severe (patient fails to repeat 1 or more words)

ITEM 4-IMPAIRED DIGIT SPAN: Rate current performance by asking subjects to repeat first 3, 4, then 5 digits forward and then 3, then 4 backwards; continue to the next step only if patient succeeds at the previous one.

- ☐ 0: none (patient can do at least 5 numbers forward and 4 backward)
- ☐ 1: mild (patient can do at least 5 numbers forward, 3 backward)
- ☐ 2: moderate (patient can do 4-5 numbers forward, cannot do 3 backward)
- ☐ 3: severe (patient can do no more than 3 numbers forward)

Breitbart W et al. The Memorial Delirium Assessment Scale. J Pain Symptom Manage. 1997 Mar; 13(3): 128-37.

ITEM 5-REDUCED ABILITY TO MAINTAIN AND SHIFT ATTENTION: As indicated during the interview by questions needing to be rephrased and/or repeated because patient's attention wanders, patient loses track, patient is distracted by outside stimuli or over-absorbed in a task.

- ☐ 0: none (none of the above; patient maintains and shifts attention normally)
- ☐ 1: mild (above attentional problems occur once or twice without prolonging the interview)
- ☐ 2: moderate (above attentional problems occur often, prolonging the interview without seriously disrupting it)
- ☐ 3: severe (above attentional problems occur constantly, disrupting and making the interview difficult-to-impossible)

ITEM 6-DISORGANIZED THINKING: As indicated during the interview by rambling, irrelevant, or incoherent speech, or by tangential, circumstantial, or faulty reasoning. Ask patient a somewhat complex question (for example, "Describe your current medical condition.").

- ☐ 0: none (patient's speech is coherent and goal-directed)
- ☐ 1: mild (patient's speech is slightly difficult to follow; responses to questions are slightly off target but not so much as to prolong the interview)
- ☐ 2: moderate (disorganized thoughts or speech are clearly present, such that interview is prolonged but not disrupted)
- ☐ 3: severe (examination is very difficult or impossible due to disorganized thinking or speech)

ITEM 7-PERCEPTUAL DISTURBANCE: Misperceptions, illusions, hallucinations inferred from inappropriate behavior during the interview or admitted by subject, as well as those elicited from nurse/family/chart accounts of the past several hours or of the time since last examination.

- ☐ 0: none (no misperceptions, illusions, or hallucinations)
- ☐ 1: mild (misperceptions or illusions related to sleep, fleeting hallucinations on 1-2 occasions without inappropriate behavior)
- ☐ 2: moderate (hallucinations or frequent illusions on several occasions with minimal inappropriate behavior that does not disrupt the interview)
- ☐ 3: severe (frequent or intense illusions or hallucinations with persistent inappropriate behavior that disrupts the interview or interferes with medical care)

ITEM 8-DELUSIONS: Rate delusions inferred from inappropriate behavior during the interview or admitted by the patient, as well as delusions elicited from nurse/family/chart accounts of the past several hours or of the time since the previous examination.

- ☐ 0: none (no evidence of misinterpretations or delusions)
- ☐ 1: mild (misinterpretations or suspiciousness without clear delusional ideas or inappropriate behavior)
- ☐ 2: moderate (delusions admitted by the patient or evidenced by his/her behavior that do not or only marginally disrupt the interview or interfere with medical care)
- ☐ 3: severe (persistent and/or intense delusions resulting in inappropriate behavior, disrupting the interview or seriously interfering with medical care)

ITEM 9-DECREASED OR INCREASED PSYCHOMOTOR ACTIVITY: Rate activity over past several hours, as well as activity during interview, by circling (a) hypoactive, (b) hyperactive, or (c) elements of both present.

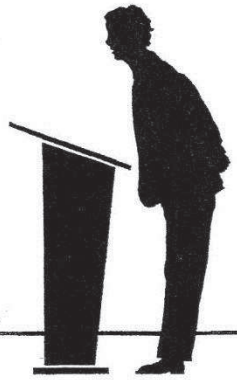
☐ 0: none	(normal psychomotor activity)
☐ a b c 1: mild	(hypoactivity is barely noticeable, expressed as slightly slowing of movement. Hyperactivity is barely noticeable or appears as simple restlessness.)
☐ a b c 2: moderate	(hypoactivity is undeniable, with marked reduction in the number of movements or marked slowness of movement; subject rarely spontaneously moves or speaks. Hyperactivity is undeniable, subject moves almost constantly; in both cases, exam is prolonged as a consequence.)
☐ a b c 3: severe	(hypoactivity is severe; patient does not move or speak without prodding or is catatonic. Hyperactivity is severe; patient is constantly moving, overreacts to stimuli, requires surveillance and/or restraint; getting through the exam is difficult or impossible.)

ITEM 10-SLEEP-WAKE CYCLE DISTURBANCE (DISORDER OF AROUSAL): Rate patient's ability to either sleep or stay awake at the appropriate times. Utilize direct observation during the interview, as well as reports from nurses, family, patient, or charts describing sleep-wake cycle disturbance over the past several hours or since last examination. Use observations of the previous night for morning evaluations only.

☐ 0: none	(at night, sleeps well; during the day, has no trouble staying awake)
☐ 1: mild	(mild deviation from appropriate sleepfulness and wakefulness states: at night, difficulty falling asleep or transient night awakenings, needs medication to sleep well; during the day, reports periods of drowsiness or, during the interview, is drowsy but can easily fully awaken him/herself)
☐ 2: moderate	(moderate deviations from appropriate sleepfulness and wakefulness states: at night, repeated and prolonged night awakening; during the day, reports of frequent and prolonged napping or, during the interview, can only be roused to complete wakefulness by strong stimuli)
☐ 3: severe	(severe deviations from appropriate sleepfulness and wakefulness states: at night, sleeplessness; during the day, patient spends most of the time sleeping or, during the interview, cannot be roused to full wakefulness by any stimuli)

UNIVERSITÉ DE ROUEN

FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dansl'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

RÉSUMÉ

Ce travail est une revue de littérature sur la place du délirium en psychiatrie.

Le delirium (ou confusion ou syndrome confusionnel) est une affection neuropsychiatrique reconnue dans le DSM5 et la CIM-10. Il est caractérisé par une apparition brutale, une fluctuation clinique importante, des troubles de la cognition et de la vigilance. Selon le degré d'excitation psychomotrice, différentes formes de syndrome confusionnel sont distinguées dans la littérature actuelle : hypoactive, hyperactive ou mixte. Le trouble affecte préférentiellement les sujets âgés, vulnérables du fait d'un grand nombre de facteurs de risque prédisposants. Il est fréquemment sous diagnostiqué, touchant 14 à 24% de la population générale hospitalière au moment de son admission. Il est associé à un mauvais pronostic, évoluant fréquemment vers la démence, avec une mortalité élevée. Son étude est compliquée par sa fluctuation symptomatique, la variété de ses formes, la diversité de ses facteurs précipitants, et la difficile distinction entre les effets du trouble en lui-même et ceux de ses étiologies. Malgré cela, des outils standardisés (comme la CAM) existent permettant une démarche diagnostique rationnelle. Des biomarqueurs tels que la CRP et l'hémoglobinémie pourraient participer à l'évaluation du trouble mais ils sont cependant non spécifiques.

Le délirium semble pouvoir bénéficier d'un traitement qui lui est propre : outre les mesures de prévention non-médicamenteuses, les neuroleptiques à dose relativement faibles, et peut être la mélatonine, pourraient être efficaces quelle que soit l'étiologie.

La physiopathologie du délirium est complexe mais semble caractérisée par une voie métabolique finale commune associant le plus souvent et principalement une hyperdopaminergie, un déficit en acéthyl-choline et une hyperglutamatergie. Ce dernier mécanisme pourrait expliquer la neurotoxicité du syndrome confusionnel et son pronostic médiocre sur le plan cognitif. D'autres phénomènes, inflammatoires ou neuroendocriniens, pourraient être aussi impliqués.

Cette revue de littérature amène à différentes conclusions et constatations :

- Le délirium malgré sa complexité clinique, est une entité certes transnosographique, mais qui a une réelle cohérence, tant sur le plan sémiologique, que neurobiologique ou bien encore génétique.
- Le délirium se rattache aux pathologies habituellement prises en charge en psychiatrie, par sa clinique, ses traitements, sa physiopathologie, sa génétique, mais il s'en distingue par ses facteurs précipitants.
- La littérature scientifique actuelle n'apporte que peu d'éléments sur la réalité de « confusions psychiatriques » et sur l'intérêt d'une prise en charge psychiatrique de la confusion.
- Les troubles psychiatriques pourraient être intégrés au modèle général de vulnérabilité du délirium.

Loin de lever l'ambiguïté qui associe historiquement le syndrome confusionnel à la psychiatrie, ce travail amène à souhaiter sur le sujet, une meilleure diffusion dans le corps médical des connaissances, et un renforcement de l'interdisciplinarité des soins.

Cette revue de la littérature a ouvert la voie à d'autres études qui pourraient par exemple comparer l'impact pronostic des patients confus en psychiatrie et en services conventionnels de soins.

Mots clés : confusion, délirium, transnosographique, psychiatrie, « common final pathway », neuroleptiques, paraclinique