

## Confusion et agitation en réanimation — Prise en charge

### Confusion and agitation in the intensive care unit — Management

R. Sonnevile

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

#### Introduction

Le syndrome confusionnel (ou *delirium*, chez les Anglo-saxons) est fréquemment observé chez les malades de réanimation, avec une incidence pouvant atteindre 80 % chez les patients sous ventilation mécanique [1]. Le *delirium* survient le plus souvent sur un terrain prédisposant et a une origine multifactorielle. Le *delirium* en réanimation est un événement grave, associé à des complications à court terme (autoextubation, désinsertion de cathéters, infections nosocomiales) [2], à une surmortalité à six mois et à des séquelles cognitives sévères chez plus de 30 % des survivants [1,3]. Enfin, le *delirium* est associé à un surcoût et à un séjour prolongé en réanimation et à l'hôpital [4,5]. Le diagnostic de *delirium* en réanimation repose avant tout sur l'examen clinique. Les troubles s'installent de manière aiguë ou rapidement progressive et fluctuent au cours de la journée. Ils associent fluctuation de vigilance, troubles attentionnels et du jugement, désorientation temporelle et spatiale, troubles du cycle veille-sommeil, ralentissement et/ou agitation psychomotrice. Si l'agitation ne pose en général aucun problème diagnostique, la forme dite « hypoactive » du *delirium* peut passer inaperçue. Aussi, plusieurs échelles diagnostiques ont été développées en réanimation, telles la Confusion Assessment Method for the ICU (CAM)-ICU et l'échelle Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [4,6]. Les facteurs de risque de *delirium* sont connus, et des mesures préventives doivent être mises en place dès l'admission du malade. L'objectif de cet enseignement supérieur de réanimation est de faire le point sur la prise en charge du *delirium* et de l'agitation en réanimation.

#### Mesures préventives

La prise en charge du *delirium* débute dès l'admission du malade et repose tout d'abord sur l'identification des

malades à risque. Plusieurs essais randomisés ont montré que des mesures pharmacologiques et non pharmacologiques peuvent diminuer l'incidence du *delirium* chez ces patients.

#### Identification des patients à risque

Les patients âgés de plus de 75 ans, aux antécédents de troubles cognitifs, d'hypertension artérielle, de troubles visuels ou auditifs, les patients alcoolotabagiques et les usagers de drogues psychotropes sont particulièrement à risque de développer un *delirium* en réanimation [7]. Le *delirium* et l'agitation sont fréquemment observés au cours du sepsis, dans les suites d'une intervention chirurgicale et chez le patient d'oncologie [8-10].

#### Utilisation d'échelles validées

L'utilisation systématique d'une échelle standardisée validée en réanimation, telles les échelles CAM-ICU ou ICDSC, permet d'évaluer de manière simple et reproductible l'état de vigilance du patient et son niveau de sédation éventuel, ainsi que la présence ou l'absence de signes cliniques de *delirium* [4,6].

#### Mesures pharmacologiques, choix du sédatif

L'utilisation de benzodiazépines (agents GABA<sub>A</sub>-agonistes) constitue un facteur de risque de *delirium* chez les malades de réanimation, la probabilité de survenue du *delirium* étant corrélée à la dose reçue par le malade dans les 24 heures précédentes [11,12]. Il apparaît donc logique d'utiliser un protocole, consistant en l'arrêt quotidien systématique de la sédation, pour minimiser l'exposition aux benzodiazépines. Plusieurs essais randomisés ont montré que l'utilisation d'un tel protocole s'accompagnait d'une réduction de l'exposition aux benzodiazépines, ainsi que d'une diminution de la durée de ventilation mécanique et de celle du séjour en réanimation, et ce, sans compromettre le confort du patient. Par ailleurs, plusieurs études récentes ont souligné l'intérêt de la dexmédétomidine (Dex), agent alpha-2 agoniste, comme

R. Sonnevile (✉)

Service de réanimation médicale et des maladies infectieuses,  
46, rue Henri-Huchard, F-75877 Paris cedex, France  
e-mail : rsonnevile@gmail.com

une alternative efficace aux benzodiazépines pour la sédation du patient de réanimation.

### Protocole de sédation

L'étude princeps de Kress et al., publiée en 2000, a démontré qu'une intervention simple, consistant en un arrêt quotidien de la sédation (ultérieurement appelée *spontaneous awakening trial*, SAT), s'accompagnait d'une réduction significative de la durée de ventilation mécanique (2,4 jours) et du séjour (3,5 jours) en réanimation [13]. De manière intéressante, malgré la réduction du temps passé sédaté en réanimation, l'incidence du syndrome de stress post-traumatique (*post-traumatic stress disorder*, PTSD) était diminuée de manière significative dans le bras interventionnel [14]. Dans une étude plus récente, conduite par Girard et al. en 2008, une intervention comparant SAT et épreuve de respiration spontanée (*spontaneous breathing trial*, SBT) versus SBT seule s'accompagnait d'une réduction significative de la durée de ventilation (3 jours), de la durée de séjour en réanimation (4 jours) et de la mortalité à un an (réduction relative de 32 % ;  $p = 0,01$ ) [15]. Comme dans l'étude de Kress et al., on ne notait pas de différence significative dans la survenue de séquelles neurocognitives (dépression, PTSD) à un an dans les deux bras [16]. Il apparaît donc que l'utilisation d'un protocole permet de réduire l'exposition aux agents de la sédation (notamment aux benzodiazépines), qui constituent un facteur de risque modifiable important de *delirium* en réanimation, tout en réduisant la durée de séjour du patient en réanimation et à l'hôpital, et sans augmentation du risque de PTSD chez les survivants.

### Alpha-2 agonistes

La Dex est un agent de la sédation ciblant les récepteurs alpha-2 adrénergiques situés au niveau du locus coeruleus, noyau noradrénergique du tronc cérébral impliqué dans le contrôle de la vigilance. Plusieurs études récentes ont évalué l'intérêt de la Dex comme agent de la sédation en alternative aux benzodiazépines. L'étude MENDS, publiée par Pandharipande et al. en 2007, a comparé la Dex au lorazepam chez 106 patients. Les patients dans le groupe Dex étaient vivants quatre jours de plus en réanimation en l'absence de *delirium* ou coma par rapport aux patients du groupe lorazepam (*delirium or coma-free days*, médiane 7 versus 3 jours,  $p < 0,001$ ) [17]. En 2009, Riker et al. ont publié un essai Sedcom comparant la Dex au midazolam chez 375 patients. La Dex a montré une efficacité similaire au midazolam en termes d'objectifs de sédation et une réduction significative de la prévalence du *delirium* (54 versus 76 % ;  $p < 0,001$ ) en réanimation [18]. Dans les deux études MENDS et SEDCOM, la Dex, utilisée en alternative aux benzodiazépines, a montré une réduction de l'incidence du *delirium*. L'étude

SEDCOM a montré une réduction significative de la durée de ventilation mécanique dans le bras interventionnel. Dans l'étude MENDS, l'effet bénéfique de la Dex sur la survenue du *delirium* était essentiellement noté chez les patients présentant un sepsis [19].

En résumé, ces études suggèrent qu'une stratégie visant à diminuer l'utilisation des benzodiazépines est réalisable en réanimation. Par ailleurs, les alpha-2 agonistes (Dex) constituent une alternative séduisante aux benzodiazépines pour la sédation et ont montré une réduction significative de l'incidence du *delirium* en réanimation. La Dex n'a pas, à ce jour, d'autorisation de mise sur le marché en France.

### Mesures non pharmacologiques

En 1999, Inouye et al. ont publié un essai chez 852 patients hospitalisés en service de médecine, visant à évaluer une stratégie « multifacette » de prévention du *delirium* chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Les résultats ont montré que l'application de plusieurs mesures non pharmacologiques préventives dès l'admission à l'hôpital s'accompagnait d'une réduction significative de l'incidence du *delirium* après sept jours d'hospitalisation (9,9 % dans le bras interventionnel versus 15 % dans le groupe témoin) [20]. Ces mesures associaient réorientation temporo-spatiale, lutte contre l'insomnie, prise en charge des troubles visuels et auditifs, mobilisation précoce et réhydratation. Cette stratégie a été confirmée dans des études randomisées réalisées en postopératoire et en gériatrie [21,22]. Plus récemment, Schweickert et al. ont montré qu'une stratégie combinant SAT et mobilisation précoce des patients ventilés en réanimation s'accompagnait d'une réduction significative de la durée du *delirium* par comparaison à la stratégie SAT isolée (2 versus 4 jours en médiane ;  $p = 0,02$ ) [23]. Ces mesures de mobilisation, débutées dès l'admission (médiane = 1,5 jour [1,2] après l'intubation) et en l'absence de contre-indication, associaient, en fonction de la tolérance et de l'éveil du malade, mobilisation et station assise au bord du lit (69 % des patients), transfert lit-fauteuil (33 %), station debout (33 %) et marche (15 %, 5 m par séance en médiane). Seulement 4 % des séances ont été interrompues du fait de la survenue d'effets secondaires indésirables (agitation, asynchronie patient-ventilateur) [24].

### Prise en charge du patient confus ou agité

#### Traitement étiologique

Si l'origine du *delirium* en réanimation est le plus souvent multifactorielle, sa survenue ou sa persistance peuvent être le signe d'une pathologie aiguë non contrôlée [7]. L'utilisation d'examen complémentaires doit rester large, de manière à

éliminer formellement une pathologie aiguë du système nerveux central. Devant une confusion inexplicée en réanimation, il est logique d'envisager d'abord les causes fréquentes et immédiatement accessibles à un traitement : traitement d'une douleur, correction d'un trouble métabolique (hypoglycémie, hyponatrémie ou hypernatrémie, hypercapnie...), arrêt d'un médicament dans le cadre d'un surdosage, diagnostic et prise en charge d'un sepsis non contrôlé, d'un syndrome de sevrage (alcool, opiacés, benzodiazépines). Chez le patient alcoolique, dénutri et chez la femme enceinte présentant des vomissements répétés, une carence en vitamine B1 (thiamine), réalisant à l'extrême un tableau typique d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (confusion, ataxie, diplopie), doit être systématiquement considérée et traitée par administration parentérale de vitamine B1. L'état de mal non convulsif, diagnostiqué par l'électroencéphalographie, peut aussi réaliser un tableau de confusion inexplicée. Il survient essentiellement chez le sujet âgé dans le cadre d'un sevrage en benzodiazépines [8].

### Mesures non pharmacologiques

Les mesures non pharmacologiques visant à réassurer et réorienter le patient doivent être privilégiées. L'utilisation de contention doit être en règle évitée et doit être réservée au malade agité constituant un danger imminent pour lui-même ou son entourage. D'autres mesures visant à favoriser le sommeil doivent être mises en œuvre (environnement calme, lumière faible la nuit). Si ces mesures reposent en pratique sur un niveau de preuve faible en termes d'études réalisées chez le malade en réanimation, elles sont recommandées du fait de leur effet bénéfique probable, de leur faible coût et de leur absence d'effets secondaires [25,26].

### Mesures pharmacologiques

Les mesures non pharmacologiques peuvent être insuffisantes, et l'agitation en réanimation peut nécessiter une prise en charge pharmacologique. La société américaine de réanimation (SCCM) recommande l'utilisation de neuroleptiques dans la prise en charge du patient agité. L'halopéridol, un neuroleptique antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2, est proposé à la posologie de 2 mg i.v. lente, à doses répétées toutes les 15 à 20 minutes en cas d'agitation persistante. Une fois l'agitation contrôlée, les doses peuvent être espacées (toutes les quatre à six heures) et progressivement réduites sur quelques jours [27]. La société de réanimation de langue française recommande l'utilisation d'un neuroleptique dans la prise en charge de l'agitation, en association avec un alpha-2 agoniste (clonidine) dans les orages neurovégétatifs et dans les syndromes de sevrage (conférence de consensus sédation et analgésie en réanimation, 2007). Dans tous les cas, l'utilisation de neuroleptiques doit être réservée

à la forme « agitée » du *delirium*. Les neuroleptiques doivent être utilisés à la dose minimale nécessaire et pour une durée la plus courte possible. Par ailleurs, leur prescription implique une surveillance étroite de l'apparition éventuelle d'effets secondaires (allongement du QT, dystonie aiguë, hypotension) [28]. Si plusieurs études pilotes récentes réalisées en réanimation suggèrent une tolérance satisfaisante de différents neuroleptiques à court terme (halopéridol, loxapine, quetiapine, ziprasidone) ainsi qu'une possible efficacité (réduction de l'incidence ou de la durée de l'agitation) dans la prise en charge du patient agité, les effets secondaires « tardifs » n'ont jamais été évalués [29–31]. Une étude récente a suggéré l'intérêt potentiel de la Dex en alternative à l'halopéridol dans la prise en charge du patient agité, en montrant une réduction de la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation [32]. Ces études préliminaires doivent être confirmées par des essais multicentriques [33].

### Cas particulier des syndromes de sevrage

Si les benzodiazépines constituent un facteur de risque indépendant de survenue du *delirium*, elles restent néanmoins indiquées dans la prise en charge des syndromes de sevrage alcooliques, du fait de leur effet préventif sur les convulsions [34,35]. Le syndrome de sevrage tabagique est associé à la survenue d'une agitation en réanimation [36]. Il est possible que l'utilisation de patches de nicotine diminue l'incidence du *delirium* chez les patients fumeurs. L'étude Nicoréa, ayant pour objectif d'évaluer l'intérêt d'une substitution nicotinique chez les fumeurs hospitalisés en réanimation, devrait prochainement apporter des éléments de réponse (<http://nicorea.org/>).

### Conclusion

Le *delirium* est un événement fréquent et grave chez les patients en réanimation. Les facteurs favorisant sa survenue sont connus, et la prise en charge repose d'abord sur l'application de mesures préventives dès l'admission des patients à risque. Le traitement de la confusion et de l'agitation est avant tout étiologique et nécessite d'éliminer une pathologie aiguë non contrôlée. Le traitement symptomatique comporte des mesures non pharmacologiques simples et peut nécessiter un traitement ponctuel par neuroleptiques, éventuellement en association aux alpha-2 agonistes (clonidine) dans les syndromes de sevrages. Le syndrome de sevrage alcoolique justifie l'utilisation de benzodiazépines. Il est possible que l'utilisation d'une substitution nicotinique chez les fumeurs réduise l'incidence du *delirium*.

**Conflit d'intérêt :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Ely EW, Shintani A, Truman B, et al (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291:1753–62
- Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y (2007) Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 33:66–73
- Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al (2010) Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 38:1513–20
- Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al (2001) The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 27:1892–900
- Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al (2004) Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 32:955–62
- Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al (2001) Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 27:859–64
- Pun BT, Ely EW (2007) The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest* 132:624–36
- Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, et al (2009) Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 37:S331–S6
- Jaber S, Chanques G, Altairac C, et al (2005) A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. *Chest* 128:2749–57
- Caraceni A, Simonetti F (2009) Palliating delirium in patients with cancer. *Lancet Oncol* 10:164–72
- Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al (2008) Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 65:34–41
- Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al (2006) Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 104:21–6
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–7
- Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al (2003) The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1457–61
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:126–34
- Jackson JC, Girard TD, Gordon SM, et al (2010) Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:183–91
- Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al (2007) Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 298:2644–53
- Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al (2009) Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 301:489–99
- Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al (2010) Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 14:R38
- Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al (1999) A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 340:669–76
- Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM (2001) Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 49:516–22
- Lundstrom M, Olofsson B, Stenvall M, et al (2007) Postoperative delirium in old patients with femoral neck fracture: a randomized intervention study. *Aging Clin Exp Res* 19:178–86
- Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373:1874–82
- Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, et al (2010) Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med*
- no authors] (1999) Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 156:1–20
- Meagher DJ (2001) Delirium: optimising management. *BMJ* 322:144–9
- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30:119–41
- Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK (2009) Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 5:210–20
- Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al (2010) Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 38:419–27
- Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al (2010) Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 38:428–37
- Sztrymf B, Chevrel G, Bertrand F, et al (2010) Beneficial effects of loxapine on agitation and breathing patterns during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care* 14(3):R86
- Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, et al (2009) Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 13(3):R75
- Qassem Z, Milbrandt EB (2010) Clearing up the confusion: The results of two pilot studies of antipsychotics for ICU delirium. *Crit Care* 14:316
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M (2010) Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD005063
- Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, et al (2004) Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 164:1405–12
- Lucidarme O, Seguin A, Daubin C, et al (2010) Nicotine withdrawal and agitation in ventilated critically ill patients. *Crit Care* 14:R58