

CONFUSION EN RÉANIMATION

Guy Moneger, Tarek Sharshar

service de réanimation médico-chirurgicale, Hôpital Raymond Poincaré,
104 Boulevard Raymond Poincaré 92380, Garches. E-mail : Tarek.shars-
har@rpc.aphp.fr

INTRODUCTION

Le syndrome confusionnel (ou delirium pour les auteurs anglo Saxons) associe des troubles de la vigilance, des troubles cognitifs et du comportement d'installation aiguë avec des fluctuations de l'ensemble des symptômes [1]. Il peut s'agir d'un état d'hypovigilance allant d'un simple ralentissement psychomoteur au coma, ou d'une augmentation de la vigilance avec une agitation et hyperréactivité aux stimuli environnementaux. L'altération des fonctions cognitives se manifeste par un trouble majeur de l'attention avec déficit de la mémoire antérograde et désorientation temporo-spatiale. L'inversion du rythme nyctéméral est un signe constant avec une fragmentation et une réduction du sommeil, associant le plus souvent une hypersomnie diurne et une insomnie et une agitation nocturnes. Les troubles du comportement sont également fréquents avec des anomalies perceptives (illusions ou hallucinations non critiquées, des propos délirants), et des perturbations affectives en particulier à type d'anxiété. L'ensemble des symptômes n'est pas nécessaire pour porter le diagnostic et leur intensité est très variable selon les patients. Les syndromes confusionnels se déclinent en trois catégories motrices : hyperactif, hypo-actif, ou mixte.

La confusion constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Les étiologies des confusions sont nombreuses. La confusion est généralement déclenchée soit par une maladie générale (en particulier septique ou métabolique), une intoxication médicamenteuse ou une prise de toxique, un syndrome de sevrage, soit par une atteinte cérébrale. Elle est très souvent multifactorielle. Elle impose un examen neurologique et général rigoureux avant que de décider des examens complémentaires, notamment d'une imagerie cérébrale, d'un électroencéphalogramme (EEG) et d'une ponction lombaire (PL).

On peut distinguer au sein des syndromes confusionnels quelques entités, comme l'encéphalopathie septique, le syndrome de sevrage en alcool, l'encéphalopathie de Gayet Wernicke ou l'encéphalopathie hépatique.

1. EPIDÉMIOLOGIE

Son incidence est élevée en réanimation allant de 20 à 80 % notamment chez les patients ventilés [2], contre 20 % chez les patients non intubés [3]. La disparité des incidences rapportées dans la littérature s'explique par les différences de sévérité de la pathologie de réanimation, de score diagnostiques et de la prise en compte des patients sédatisés.

Le syndrome confusionnel est le plus souvent hypo-actif ou mixte [4]. La forme hypo-active semble plus fréquente chez le sujet âgé et associée à un pronostic plus mauvais avec 32 % de mortalité à 6 mois contre 8,7 % dans les autres formes motrices [5].

Les facteurs de risque se répartissent en facteurs liés aux antécédents du patient (âge, état prédéméntiel ou démentiel, maladie du système nerveux central, intoxication alcoolique chronique ou tabagique, hypertension artérielle) ; à sa pathologie (sepsis, défaillance respiratoire, rénale, hépatique), aux traitements (benzodiazépine, morphinique, anticholinergique, antibiotiques etc..) et à l'environnement de réanimation (bruits, altérations du sommeil...) ou à la iatrogénie (troubles hydro-électrolytiques, surdosage médicamenteux...). La connaissance de ces facteurs de risque est très utile à la prise en charge du delirium et à la hiérarchisation des diagnostics. Il peut être dommageable de rapporter une confusion à une démence sans avoir éliminé des causes potentiellement graves telle qu'une neurotoxicité médicamenteuse ou à l'inverse une cause aussi simple que l'oubli d'apporter ses lunettes ou son sonotone à un patient.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

2.1. STRUCTURES CÉRÉBRALES IMPLIQUÉES

Les structures cérébrales impliquées sont les cortex préfrontal, pariétal postérieur de l'hémisphère mineur, temporal interne et le système limbique. Le rôle du tronc cérébral et des noyaux sous corticaux doit également être souligné.

2.2. ALTÉRATION DE LA NEUROTRANSMISSION

Une perturbation de la neurotransmission est une hypothèse solide. Contrôlant le fonctionnement harmonieux des structures corticales et sous-corticales, les neurotransmetteurs appartiennent aux systèmes à projections diffuses (acétylcholine, dopamine, sérotonine, noradrénaline...) et au système excitateur inhibiteur (glutamate/GABA). Tout déséquilibre entre les systèmes de neurotransmission peut être à l'origine d'un syndrome confusionnel. Une diminution de l'activité cholinergique est particulièrement incriminée [6]. Cette hypothèse est étayée par le fait que les traitements anticholinergiques sont de grands pourvoyeurs de confusion et que les patients confus présentent une activité anticholinergique plus élevée dans le sang. Toutefois, les traitements pro-cholinergiques sont confusiogènes. Une hyperactivité du système dopaminergique ou des modifications du système sérotoninergique (hyperactivité déficit relatif en sérotonine) sont également proposées.

2.3. AUTRES MÉCANISMES IMPLIQUÉS

Les mécanismes responsables de la confusion sont multiples et partiellement compris : les désordres métaboliques, les modifications globales ou focales du flux sanguin cérébral, les altérations de l'électrogenèse cérébrale.

Chez les sujets âgés ou atteints d'une maladie neurodégénérative, les cellules microgliales auraient une sensibilité accrue aux médiateurs de l'inflammation et amplifieraient un processus neuro-inflammatoire neurotoxique.

Un facteur génétique a été recherché. Chez l'homme, trente polymorphismes dont au moins huit facilitants ont été décrits.

2.4. CAS DE L'ENCÉPHALOPATHIE SEPTIQUE

Les mécanismes de l'encéphalopathie associée au sepsis [7] incluent à la fois un processus neuro-inflammatoire (résultant d'une activation endothéliale et d'un dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique et du passage de médiateurs de l'inflammation et de substances neurotoxiques) et ischémique (résultant d'anomalies de la régulation du débit sanguin cérébral, altérations microcirculatoires, anomalies de la coagulation). L'élément clé du processus neuro-inflammatoire est la cellule microgliale qui activée peut agir sur le fonctionnement et la viabilité des cellules astrocytaires et neuronales.

2.5. CAS DE L'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

Elle résulterait de l'action de substances neurotoxiques issues du tube digestif favorisée par l'insuffisance hépatique et les shunts porto-systémiques. L'ammoniémie joue un rôle central dans l'encéphalopathie hépatique. Celle-ci est produite par divers organes (rein, muscle) mais surtout par l'activité uréase des bactéries coliques et du métabolisme de la glutamine dans l'intestin grêle. L'ammoniaque franchit la barrière hémato-encéphalique a un effet neurotoxique direct et crée un déséquilibre osmotique consécutif à son métabolisme accru au sein des astrocytes, altérant la neurotransmission cérébrale [8]. D'autres mécanismes sont impliqués comme la production endogène de substances apparentées aux benzodiazépines, un processus neuro-inflammatoire ou une surcharge en manganèse. Il faut souligner qu'un sepsis est souvent à l'origine d'une encéphalopathie hépatique chez un patient cirrhotique, notamment, soulignant l'intrication entre ces deux encéphalopathies. Ce commentaire s'applique également aux encéphalopathies carencielles.

Les explorations électrophysiologiques et la neuro-imagerie permettront peut-être de mettre en évidence des spécificités étiologiques, cliniques ou pharmacologiques.

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES

La confusion se caractérise par un mode aigu de survenue et des fluctuations des troubles de la conscience. Les manifestations cliniques peuvent être classées en symptômes cognitifs comprenant une désorientation temporo-spatiale, des troubles de l'attention, des troubles de la mémoire à court terme, des troubles visuo-spatiaux, une diminution du niveau de conscience, des persévérations ; et en troubles du comportement avec des perturbations du cycle nyctéméral, irritabilité, hallucination et délire.

La symptomatologie clinique peut varier de manière très importante selon les patients. Certains patients présentant une somnolence voire un coma, d'autres une anxiété, une agitation, voire un état combatif. De ce fait, il est classique de décliner les syndromes confusionnels en trois catégories motrices : hyperactif, hypo-actif, ou mixte.

Les manifestations cliniques varient également en fonction de l'étiologie sous-jacente. Ainsi, une bactériémie s'accompagne-t-elle plutôt d'une confusion « hypo-active », alors qu'un syndrome de sevrage en alcool se caractérise par une hyperactivité du système sympathique du système nerveux central avec agitation, insomnie, tremblement, tachycardie, et hypertension.

4. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il s'agit de certaines affections neurologiques et psychiatriques. Bien que peu probable dans le contexte de réanimation, avoir à l'esprit ces diagnostics n'est pas inutile. L'aphasie de Wernicke peut facilement faire évoquer le diagnostic de confusion si l'on n'est pas attentif à la présence de troubles du langage. Les syndromes amnésiques aigus ou subaigus comme l'ictus amnésique ou le syndrome de Korsakoff ne posent généralement peu de problème diagnostique. Les syndromes démentiels caractérisés par une atteinte cognitive pure, chronique et irréversible sont un diagnostic différentiel délicat car ils favorisent aussi l'émergence d'authentiques syndromes confusionnels (qui peut être même son mode de révélation). Les bouffées délirantes aiguës, les psychoses hallucinatoires chroniques, la manie et la mélancolie stuporeuse nécessitent en cas de doute, un avis psychiatrique.

5. DÉTECTION DE LA CONFUSION

De nombreuses échelles sont disponibles pour détecter la confusion en réanimation. L'importance de l'utilisation de ces échelles réside dans le fait que la plupart des syndromes confusionnels peuvent passer « inaperçus ». Si la reconnaissance de la confusion dans les formes hyperactives est aisée, elle est en effet beaucoup plus difficile dans les formes hypo-actives, qui sont plus fréquentes en réanimation. C'est pour cette raison que des échelles ont été développées, notamment la CAM-ICU (Confusion Assesment Method For The intensive Care Unit) [9] ou ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) [10].

Le score le plus utilisé est la CAM ICU, celui-ci a été développé pour détecter la confusion chez les patients ventilés ne pouvant communiquer verbalement. Cette échelle explore quatre axes le début aigu ou la fluctuation des troubles, les troubles attentionnels, la désorganisation de la pensée et l'altération du niveau de conscience. A notre avis, l'ICDSC est une échelle qui se rapproche plus de la définition « neurologique » du syndrome confusionnel. Il a été montré que la corrélation entre ces échelles était acceptable. Elles peuvent être utilisées par tout soignant et chez les patients ventilés.

6. PRONOSTIC

La confusion en réanimation fait augmenter la iatrogénie (auto-extubation, désinsertion de cathéter...) [11]. Elle est associée à une surmortalité jusqu'à 6 mois [12], et une augmentation de la durée du séjour hospitalier [9] et favoriserait les séquelles cognitives à long terme [13].

7. IDENTIFICATION DES PATIENTS À RISQUES

De nombreux facteurs de risque sont identifiés. Les patients âgés de plus de 65 ans, aux antécédents de troubles cognitifs, de troubles visuels ou auditifs,

d'hypertension artérielle, les patients alcoolo-tabagiques et les usagers de drogues psychotropes sont particulièrement à risque de développer un delirium en réanimation [14]. Le delirium et l'agitation sont fréquemment observés dans les suites d'une intervention chirurgicale, chez le patient d'onco-hématologie, ou au cours du sepsis [15].

La reconnaissance de ces facteurs de risques doit faire mettre en œuvre des mesures préventives.

8. MESURES PRÉVENTIVES

8.1. MESURE D'OPTIMISATION DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

8.1.1. LIMITATIONS DES TRAITEMENTS

Les traitements médicamenteux sont un facteur de risque important de confusion en particulier chez les sujets âgés. Les classes médicamenteuses le plus souvent responsables sont les médicaments anticholinergiques, les benzodiazépines, et la morphine.

8.1.2. CHOIX DE LA DROGUE SÉDATIVE

Les sédations peuvent potentiellement induire la confusion. Les benzodiazépines semblent plus pourvoyeuses de confusion que la morphine, le propofol ou plus récemment la dexmédétomidine.

L'utilisation de benzodiazépines (agents GABA_A-agonistes) est un facteur de risque de delirium chez les malades de réanimation, en effet la probabilité de survenue du delirium dépend de la dose reçue par le patient dans les 24 heures précédentes [16]. Les benzodiazépines restent cependant indiquées dans le syndrome de sevrage en alcool.

La dexmédétomidine (DEX) est proposée comme une alternative efficace aux benzodiazépines pour la sédation du patient de réanimation. La dexmédétomidine (DEX) est un agoniste des récepteurs α_2 adrénergiques qui permettrait d'obtenir une sédation avec préservation de la vigilance et de la conscience du patient sans effet dépresseur respiratoire. Elle entraîne en revanche une bradycardie. Elle pourrait être la sédation de choix chez les patients intubés ventilés agités ou confus chez qui l'extubation est envisagée.

L'étude MENDS a comparé la DEX au lorazepam chez 106 patients. Les patients dans le groupe DEX étaient vivants 4 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 vs 3 jours, $p < 0,001$) [17].

L'essai (SEDCOM) comparant la DEX au midazolam chez 375 patients a montré une efficacité similaire de la DEX par rapport au midazolam en termes d'objectifs de sédation et une réduction significative de la prévalence du delirium (54 % vs 76 %, $p < 0,001$) en réanimation [18].

Dans les 2 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]. Il est toutefois à noter que l'incidence du delirium demeure élevée chez les patients traités par Dexmédétomidine, indiquant que le caractère pluri-factoriel du delirium, non réductible au choix de l'agent sédatif.

8.1.3. STRATÉGIE DE DIMINUTION DES DOSES DE SÉDATIONS

L'effet délétère d'une sédation prolongée par benzodiazépine étant prouvé, l'utilisation de protocole consistant en l'arrêt quotidien systématique de la sédation, minimisant ainsi l'exposition aux benzodiazépines est justifiée. 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.

Dans une étude conduite par Girard et al. en 2008, une intervention comparant Spontaneous Awakening Trial 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 1 an (réduction relative de 32 %, $p = 0,01$) [20]. Il est toutefois à noter que le choix de l'arrêt quotidien ne s'accompagnait pas d'une réduction de la prévalence du delirium [21]. Cette observation complexifie les liens entre sédation et delirium. Nous avons montré que l'abolition du réflexe oculocéphalogyre chez les patients sédatisés augmentait le risque de delirium à l'arrêt de la sédation. L'hypothèse serait que ce réflexe serait un marqueur de trop grande dépression de la substance réticulée activatrice ascendante, qui contrôle le réveil.

8.2. MESURES NON MÉDICAMENTEUSES

Les traitements non pharmacologiques ont un rôle important dans la prévention et le traitement de la confusion. Ils comprennent l'ensemble des mesures visant à réassurer et réorienter le patient. Voici quelques exemples de mesures à mettre en œuvre : limiter le nombre de soignants en charge du patient, favoriser l'autonomie, éviter les contraintes physiques, améliorer la vue et l'audition, favoriser la normalisation du rythme veille-sommeil en luttant contre le bruit, la lumière et les interruptions de sommeil nocturnes, recourir à des techniques de massages et de relaxation.

Le bruit en réanimation perturbe le sommeil, l'utilisation de bouchon d'oreille la nuit pourrait aboutir à un sommeil de meilleure qualité et à moins de confusion.

Dans une étude, portant sur 852 patients âgés de plus de 65 ans admis à l'hôpital, une stratégie de prévention de la confusion conduit à une réduction de 40 % du risque de confusion. Celle-ci consistait en la prévention de la déshydratation, de l'insomnie, les mobilisations précoces, la prise en charge des troubles neuro-sensoriels, la réorientation [22].

Plus récemment une stratégie combinant Spontaneous Awakening Trial (SAT) et mobilisation précoce des patients ventilés en réanimation a montré une réduction significative de la durée du delirium par comparaison à la stratégie SAT isolée (2 vs 4 jours en médiane, $p = 0,02$) [23]. Ces mesures de mobilisation, débutées dès l'admission 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 mètres 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].

9. TRAITEMENTS

9.1. TRAITEMENTS ÉTIOLOGIQUES

Si l'origine de la confusion est le plus souvent multifactorielle elle peut être le témoin d'une pathologie aiguë et non contrôlée. La mise en évidence d'une confusion en réanimation doit faire réaliser des explorations à la recherche d'une cause neurologique, en particulier en présence de signes de localisation, ou extra-neurologique, avec en priorité les causes iatrogènes (Tableau I).

Tableau I

Liste non exhaustive des étiologies d'une confusion

Causes extra neurologiques	Causes neurologiques
Surdosage médicamenteux <ul style="list-style-type: none"> • traitement antibiotiques (fluoroquinolone, isoniazide, betalactamine) • traitement anticholinergique • syndrome sérotoninergique • surdosage en psychotrope, lithium, antiépileptique • traitement morphinique • théophylline 	Causes cérébrovasculaires <ul style="list-style-type: none"> • hématome intracrânien, • accident vasculaire cérébral ischémique en particulier temporal droit, • hémorragie méningée, • encéphalopathie hypertensive, embolie gazeuse ou graisseuse, • vascularite, • encéphalopathie postérieure réversible
Intoxication <ul style="list-style-type: none"> • intoxication au CO • intoxication alcoolique aiguë • cocaïne, amphétamine, LSD 	Causes tumorales <ul style="list-style-type: none"> • tumeur cérébrale primitive • tumeur cérébrale secondaire
Syndrome de sevrage <ul style="list-style-type: none"> • sevrage en benzodiazépine • sevrage en alcool 	Causes traumatiques <ul style="list-style-type: none"> • rechercher un traumatisme crânien méconnu • hématome sous dural
Troubles hydroélectrolytiques <ul style="list-style-type: none"> • hypoglycémie • hypercalcémie • hyponatrémie • hypernatrémie • hypercapnie • hypoxémie • hyperosmolarité 	Cause infectieuse <ul style="list-style-type: none"> • méningoencéphalite herpétique • endocardite infectieuse
Encéphalopathie métabolique <ul style="list-style-type: none"> • encéphalopathie hépatique • encéphalopathie urémique 	Cause épileptique <ul style="list-style-type: none"> • état de mal non convulsif • phase post critique
Contexte postopératoire <ul style="list-style-type: none"> • morphinique • infection du site opératoire 	Cause démentielle <ul style="list-style-type: none"> • démence sous-jacente décompensée type alzheimer
Endocrinopathie <ul style="list-style-type: none"> • thyrotoxicose • insuffisance surrénale • hypothyroïdie • insuffisance antéhypophysaire • Maladie d'Addison 	
Encéphalopathie septique	
Encéphalopathie carentielle <ul style="list-style-type: none"> • encéphalopathie de Gayet Wernicke • pseudo pellagre alcoolique 	
Globe / fécalome	

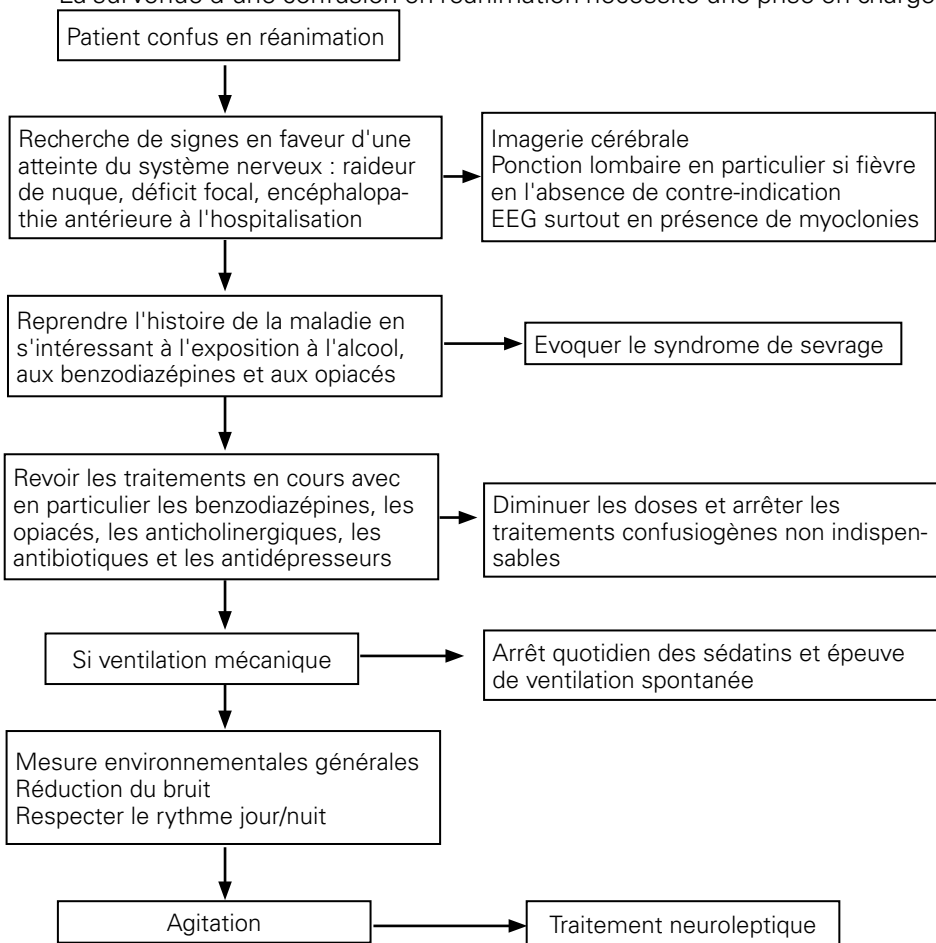
Douleurs non contrôlées

La confusion postopératoire est très fréquente. L'âge, la chirurgie cardiaque, la gravité de l'intervention estimée par les pertes sanguines, et la douleur postopératoire constituent des facteurs de risque plus importants que le type ou les modalités d'anesthésie. Elle doit faire rechercher en particulier une infection du site opératoire.

Une carence en B1 doit être recherchée et systématiquement substituée par voie intraveineuse chez les patients alcooliques dénutris et les femmes enceintes présentant des vomissements. En effet ils sont particulièrement à risques de développer une encéphalopathie de Gayet Wernicke.

L'état de mal non convulsif est une cause classique de confusion, il est parfois retrouvé chez des sujets âgés en sevrage des benzodiazépines et justifie la réalisation systématique d'un EEG devant une confusion.

La survenue d'une confusion en réanimation nécessite une prise en charge



étiologique et thérapeutique active qui doit être systématique (Figure 1).

Figure 1 : Proposition d'arbre décisionnel pour l'exploration et la prise en charge d'une confusion en réanimation

9.2. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Lorsque les mesures non-pharmacologiques sont insuffisantes un traitement médicamenteux s'avère nécessaire afin de prévenir l'agitation des patients et toutes les complications qui peuvent en découler.

La société Américaine de Réanimation (SCCM) recommande l'utilisation de neuroleptiques dans la prise en charge du patient agité. Le neuroleptique classiquement proposé est l'halopéridol, un neuroleptique antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2, à la posologie de 2 mg IVL, 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 4 à 6 heures) et progressivement réduites sur quelques jours [25].

Les sociétés de réanimations recommandent également 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).

Plusieurs études suggèrent la bonne tolérance des neuroleptiques utilisés en réanimation à court terme et leur possible efficacité, cependant la survenue de complications tardives n'a jamais été évaluée chez le malade en réanimation [26].

La DEX a été proposée en alternative à l'halopéridol dans la prise en charge du patient agité, cette molécule permettrait une réduction de la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation [27], elle n'a cependant pas encore l'AMM en France.

CONCLUSION

La confusion, ou delirium, est fréquent en réanimation mais insuffisamment diagnostiqué. L'utilisation d'outils est nécessaire afin de la rechercher systématiquement. En effet celle-ci peut témoigner d'une cause à traiter spécifiquement, doit être prévenue par un ensemble de mesure, expose à de nombreuses complications, avec un risque de décès et de séquelle cognitive à long terme. Les approches non pharmacologiques physiques et occupationnelles doivent être mises en œuvre. L'approche médicamenteuse classique consiste en un traitement par neuroleptique type halopéridol. De nouvelles thérapeutiques sont actuellement à l'étude comme la dexmédomidine.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Anonyme. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association ; 2000
- [2] Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama* 2004 ;291:1753-1762

- [3] Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Elseviers M, Bossaert L. A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM Confusion Scale in intensive care delirium assessment: an observational study in non-intubated patients. *Crit Care* 2008;12(1):R16
- [4] Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(3):479-484
- [5] Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg* 2011;146(3):295-300
- [6] 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* 2008;63(7):764-772
- [7] Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med*, 2007;Jun;33(6):941-50
- [8] Bleibel w, Ai-Osaimi AM. Hepatic encephalopathy. *Saudi J Gastroenterol*. 2012 Sept-Oct;18(5):301-9
- [9] Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001;27:1892-1900
- [10] Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001;27:859-864
- [11] Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:66-73
- [12] Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291(14):1753-1762
- [13] Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 2010;38:1513-1520
- [14] Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest* 2007;132:624-636
- [15] Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009;37:S331-336.
- [16] Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-26
- [17] Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *Jama* 2007;298:2644-2653.
- [18] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama* 2009;301:489-499
- [19] Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R38
- [20] Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. 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* 2008;371:126-134
- [21] Mehta S, Burry L, Cook D; SLEAP Investigators. Sedation interruption for mechanically ventilated patients-reply. *JAMA* 2013;309(10):982-3
- [22] Inouye SK, Bogardus ST, Jr., 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* 1999;340:669-676
- [23] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-1882
- [24] Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2010;38(11):2089-94

- [25] Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-141
- [26] Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010;38:428-437
- [27] Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmédétomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75