TRoubles COGNITIFS POSTOPÉRATOIRES

Jean Mantz

Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale Hôpital Beaujon,
100 boulevard du Général Leclerc 92110 Clichy. E-mail: jean.mantz@
bjn.aphp.fr

INTRODUCTION

Il est assez fréquent que des patients, souvent âgés, rapportent des troubles des fonctions cognitives sous forme d'asthénie, de difficultés de concentration, de troubles mnésiques ou de difficultés d'élocution à distance d'une intervention chirurgicale. Ces symptômes semblent atteindre particulièrement les sujets âgés et amènent parfois ces patients à extérioriser leur crainte devant la réalisation d'un nouvel acte anesthésique et opératoire. La phase de réveil post-anesthésique s'accompagne inévitablement d'une période de dysfonction cérébrale passagère qui coïncide avec le temps nécessaire à la disparition des effets des agents anesthésiques. Certaines de ces altérations cognitives postopératoires immédiates comme l'amnésie peuvent être parfois souhaitables, voire recherchées. Toute nouvelle détérioration des fonctions cognitives après restitution ad integrum ou tout retard à la récupération de fonctions de relations optimales constitue les troubles du comportement postopératoires que l'on peut schématiquement classer en deux entités :

- La confusion ou le délire postopératoire, avec ou sans agitation, qui survient relativement précocement après l'intervention, de façon aiguë, avec ou sans intervalle libre. Elle touche avec prédilection les sujets âgés et doit faire rechercher de principe une cause organique.
- La dysfonction cognitive postopératoire persistante qui, elle aussi, touche avec prédilection les sujets âgés et s'installe ou perdure de façon insidieuse pendant des mois, voire des années, avec des conséquences socio-économiques importantes.

L'atteinte élective des patients âgés fait du problème des troubles cognitifs postopératoires un véritable enjeu de santé publique comme en atteste la multiplication des publications récentes dans ce domaine [1-6]. C'est donc un euphémisme de dire que la maîtrise de cette pathologie constitue l'un des objectifs les plus importants de notre spécialité à l'heure actuelle. Dans cette revue, nous examinerons successivement les aspects épidémiologiques, diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques des dysfonctions cognitives postopératoires.

1. EPIDÉMIOLOGIE, DIAGNOSTIC

Chiffrer avec précision l'incidence des dysfonctions cognitives postopératoires persistantes nécessite l'utilisation d'outils diagnostiques faciles à utiliser, sensibles et spécifiques. De tels outils ont été développés récemment pour le diagnostic de délire, en médecine interne et en réanimation. De nombreux tests cognitifs ont été développés pour le diagnostic des dysfonctions cognitives. Le problème est qu'aucun d'entre eux ne permet d'établir un diagnostic de façon sensible et spécifique. Certains auteurs suggèrent d'ailleurs de parler plutôt d'un monitoring des fonctions cognitives plutôt que d'établir des critères arbitraires de dysfonctions cognitives [1].

Certains aspects méthodologiques sont très importants à prendre en compte dans le diagnostic des dysfonctions cognitives postopératoires. En effet, il existe une extrême variabilité dans les tests utilisés, les moments auxquels ont été réalisés ces tests, les objectifs primaires analysés, les méthodologies statistiques et la définition des déficits cognitifs, ce qui ne facilite pas les comparaisons des travaux dans ce domaine. Les tests diagnostiques devraient associer une très bonne sensibilité et spécificité dans le contexte postopératoire. Il est très important de contrôler leurs conditions de reproductibilité et d'être conscient du biais induit par l'effet d'apprentissage. Ceci rend nécessaire l'utilisation d'une population contrôle de sujets de préférence hospitalisés (ce qui n'est pas toujours le cas même dans les essais de bon niveau) et ne subissant pas d'acte chirurgical sous anesthésie générale ou locorégionale.

Le suivi des patients est essentiel, les perdus de vue correspondant volontiers aux sujets qui présentent la plus haute incidence de troubles cognitifs postopératoires. Enfin, il est fondamental de retester l'ensemble des populations étudiées, pas seulement celles ayant présenté une dysfonction cognitive précoce en postopératoire, afin d'éliminer un effet dû à une variation au hasard (amélioration ou détérioration) des fonctions cognitives à distance de l'acte chirurgical.

Le test cognitif le plus simple d'utilisation est le Mini-Mental-State (Tableau I) qui permet de diagnostiquer rapidement des troubles majeurs des grandes fonctions cognitives (orientation, mémorisation, calcul, attention et langage). Il est de réalisation facile au lit du patient. En revanche, il ne permet pas de détecter des troubles cognitifs fins à distance d'une intervention chirurgicale. Les travaux princeps de la littérature récente qui ont permis de chiffrer l'incidence des dysfonctions cognitives postopératoires ont utilisé une batterie de tests complémentaires, ce qui rend la procédure plus performante dans la détection des troubles cognitifs subtils, mais beaucoup plus difficile à utiliser en routine.

Ainsi, le groupe ISPOCD a utilisé, dans toutes ses études, l'association d'un test de mémorisation verbale (visual verbal learning test), d'un test d'interférence entre mots et couleurs (stroop color word interference) très robuste et examinant l'attention et la concentration, un test de codage (Digit symbol substitution task) qui explore l'attention et la mémoire à court terme, et d'un test de déplacement conceptuel (trail making test) très sensible aux dysfonctions cognitives. La dysfonction cognitive postopératoire a été exprimée par un score, le Z score, qui intégrait les performances des patients aux tests cognitifs mais aussi la variabilité importante associée à la pratique de ces tests (test-retest correlation) et de l'effet d'apprentissage au cours de l'utilisation répétée d'un même test. La puissance de l'étude était élevée eu égard à l'effectif utilisé et cette étude

est incontestablement celle qui donne une incidence crédible de la dysfonction cognitive postopératoire [7].

Tableau I

Le Mini-mental State.

Orientation	
1	Quelle est la date d'aujourd'hui (année, saison, jour, date, mois) ? (/5, un point par item)
2	Où sommes-nous maintenant (pays, région, ville, hôpital, étage, numéro de chambre) ? (/5, un point par item)
Mémorisation	
1	Répétez après moi ces trois mots : LIVRE, PLANTE, POISSON (/3, un point par mot)
Calcul et attention	
1	A partir de 100, pouvez-vous décompter par paliers de 7 ? (Arrêter le patient à 65) (/5)
2	Epelez à l'envers le mot ARBRE. (/5, un point par lettre correcte)
Remémorisation	
1	Demander au patient s'il se rappelle les trois mots qu'il devait répéter auparavant (dans le désordre) (/3, un point par mot)
Langage	
1	Montrez au patient une montre et un stylo et demandez-lui : Qu'est-ce que ceci ? Et ceci ? (/2, un point par réponse correcte)
2	Répétez après moi : « Ni si, ni mais, ni non ». (/1, un point si l'exercice est correct)
3	Donner au patient un papier et demandez-lui de faire la chose suivante : « Prenez cette feuille de papier dans votre main droite, pliez-la en deux et mettez-la sur vos genoux ». (/3, un point par geste correctement effectué)
4	Lisez ceci et faites ce qui est écrit. Tenir la feuille de papier où est inscrit « FERMEZ LES YEUX » (/1, un point si l'exercice est correctement effectué).
5	Pouvez-vous écrire une phrase, n'importe laquelle ? (Ne dictez pas) /1).
6	Pouvez-vous recopier ce schéma ? (/1). Montrez au patient un schéma représentant l'intersection de deux pentagones. Les dix angles doivent être représentés et les deux pentagones doivent se chevaucher. Si oui, donnez un point.

2. IMPORTANCE DU CONTEXTE CHIRURGICAL

Le contexte chirurgical est déterminant dans l'incidence des dysfonctions cognitives postopératoires persistantes. Il importe de distinguer la chirurgie cardiaque de la chirurgie non cardiaque. La grande surprise de l'étude ISPOCD 1 est l'incidence extrêmement élevée de la dysfonction cognitive persistante en chirurgie non cardiaque, de 25,8 % à 7 jours et de 9,9 % à trois mois pour les 1 218 patients inclus, par rapport à une incidence de 3,4 % et de 2,8 % à 7 jours et 3 mois respectivement pour la population contrôle. Il est possible que l'extrême sensibilité des tests cognitifs utilisés majore artificiellement l'incidence réelle des troubles cognitifs. Il faut déjà soustraire de ces valeurs l'incidence des troubles cognitifs persistants des sujets contrôles, qui donne une valeur par défaut des

faux positifs pour les tests utilisés. En effet, une étude ultérieure du groupe ISPOCD suggère que cette incidence très élevée à 3 mois diminue de façon très importante par la suite : ainsi, la sous-population de sujets âgés (69 ans de moyenne d'âge) ayant subi une chirurgie non cardiaque de l'étude ISPOCD 1 a été réévaluée 2 ans après l'intervention. La majorité des patients présentant une dysfonction cognitive postopératoire à 3 mois (9,9 %) avaient récupéré à 2 ans, mais celle-ci persistait, selon les critères choisis, chez seulement 1 % des patients. Une étude récente du même groupe utilisant la même méthodologie (Z score) confirme que chez les sujets âgés de 40 à 60 ans ayant subi une chirurgie non cardiaque, cette dysfonction cognitive d'incidence élevée à la première semaine postopératoire n'est pas différente de celle d'une population contrôle à 3 mois. La gêne dans la vie quotidienne véhiculée par cette pathologie dans les suites immédiates d'une chirurgie non cardiaque est donc très vraisemblablement fugace chez le sujet de moins de 60 ans.

La chirurgie cardiaque valvulaire ou coronarienne constitue un facteur de risque bien documenté de troubles cognitifs postopératoires [8]. Le mécanisme embolique a été considéré comme le principal facteur pourvoyeur d'accidents vasculaires cérébraux induisant des troubles comportementaux au cours de cette chirurgie, alors que l'hypoperfusion cérébrale, notamment per-CEC, ou l'inflammation, ne joue probablement qu'un rôle mineur. Cette hypothèse n'a fait que se renforcer à la lumière de la littérature récente. Le rôle délétère des accidents emboliques et de la fibrillation auriculaire en matière de dysfonction cognitive a été souligné [9]. Enfin, une place à part doit être réservée à la chirurgie carotidienne qui s'accompagne d'une incidence importante de troubles cognitifs postopératoires, au moins à court terme. Ces données confirment la relation physiopathologique forte entre accident vasculaire cérébral focalisé et trouble cognitif postopératoire persistant dans certains types de chirurgie à haut risque emboligène.

3. NOUVEAUX ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

En chirurgie cardiaque, une abondante littérature récente renforce encore l'hypothèse des mécanismes emboliques dans le développement des dysfonctions cognitives persistantes au détriment d'autres hypothèses, notamment l'hypoperfusion cérébrale durant la circulation extracorporelle. L'existence d'une fibrillation auriculaire postopératoire est associée à une diminution des performances cognitives après pontage. Une étude prospective contrôlée d'imagerie par IRM couplée à une évaluation des performances cognitives de patients de plus de 60 ans ayant subi un pontage aorto-coronaire a montré l'existence de novo d'infarctus cérébraux asymptomatiques dans 7 % des cas. Dans cette étude, 25 % du collectif de patients présentant des infarctus cérébraux multiples en postopératoire présentait des troubles cognitifs persistants. Les facteurs prédictifs indépendants d'infarctus cérébraux multiples ou importants étaient un antécédent de pathologie vasculaire cérébrale, une insuffisance rénale et un déficit cognitif préopératoire. La détérioration cognitive postopératoire est d'autant plus importante que le niveau d'éducation est bas [10]. Le rôle de la CEC en tant que tel reste débattu : dans une étude comparant l'incidence de la dysfonction cognitive après pontage aorto-coronaire, aucune différence n'a été notée entre les groupes de patients ayant eu ou non une CEC. Les modifications du débit sanguin cérébral au cours et au décours de cette chirurgie, la tempé-

rature de perfusion ne semblent pas être corrélées à la survenue de troubles cognitifs. En revanche, la CEC pourrait jouer un rôle aggravant dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux à l'origine de troubles cognitifs persistants par le biais de microembols ou d'une dé saturation du sang veineux mêlé jugulaire. Le rôle aggravant d'un réchauffement trop rapide après CEC hypothermique et de l'hyperthermie postopératoire a été bien montré. Des éléments récents suggèrent toutefois que l'inflammation pourrait favoriser la détérioration des performances cognitives après pontage aorto-coronaire [11].

En chirurgie non cardiaque, dans l'étude princeps du Lancet en 1998, les auteurs ont identifié l'âge élevé comme seul facteur prédictif indépendant de la survenue d'une dysfonction cognitive postopératoire 3 mois après la chirurgie [7]. La prise de benzodiazépines était un deuxième facteur retrouvé à une semaine, mais pas à 3 mois, ce que semblent corroborer des données récentes [7]. Cependant, à l'inverse de la chirurgie cardiaque où le mécanisme embolique est déterminant, ce phénomène est exceptionnel en chirurgie non cardiaque. D'autres mécanismes physiopathologiques semblent donc intervenir, notamment médicamenteux ou génétiques comme la présence de l'allèle APOE4 [6]. De façon inattendue, les épisodes d'hypoxémie ou d'hypotension sévères n'ont pas été identifiés comme facteurs de risque significatifs dans l'étude ISPOCD 1. Ceci est peut-être dû à la brièveté des épisodes, le critère de sélection étant une durée supérieure à 2 minutes. En revanche, le type d'anesthésie (générale ou locorégionale) n'est pas un facteur de dysfonction cognitive postopératoire persistante [12]. En revanche, certaines pathologies comme la comitialité n'augmentent pas le risque de dysfonctions cognitives postopératoires persistantes. Aucun marqueur plasmatique n'a fait ses preuves en termes de diagnostic ou de pronostic des dysfonctions cognitives postopératoires.

Des études récentes dans le domaine, il émerge un concept intéressant qui est celui de réserve cognitive [13]. Tout ce qui est à même d'amputer les circuits synaptiques dont dispose un individu, notamment à un âge où la régénération neuronale est devenue impossible, est susceptible de détériorer les performances cognitives postopératoires. La destruction de ces circuits par des agressions péri-opératoires multiples peut induire des limitations fonctionnelles si elle touche des zones du cerveau qui sont le siège de fonctions exécutives ou de la mémoire [3]. L'hypothèse d'une toxicité neuronale par des phénomènes inflammatoires péri-opératoires reprend de la vigueur [4, 5, 10]. Le fait que les anesthésiques induisent par eux-mêmes des troubles des performances cognitives, notamment mnésiques, reste controversé [14]. Cette vision est susceptible de changer dans les années à venir, car les anesthésiques possèdent des actions neurobiologiques susceptibles d'affecter le fonctionnement à plus long terme du cerveau. Ainsi, l'isoflurane a une action pro-apoptotique dans certains modèles expérimentaux et augmente la production de la substance bêta-amyloïde qui fait le lit de la maladie d'Alzheimer [15]. Certaines données expérimentales récentes montrent, l'anesthésie semble induire en elle-même des perturbations du rythme nyctéméral postopératoire. D'autres données suggèrent que les agonistes alpha2-adrenergiques induiraient moins de confusion que les benzodiazépines lors d'un séjour en réanimation [16, 17]. Expérimentalement, des données récentes montrent que la dexmedetomidine atténue les perturbations des animaux induits par l'isoflurane dans des tests comportementaux [18].

4. PRISE EN CHARGE

À ce stade, aucune thérapeutique médicamenteuse spécifique ne peut être recommandée car les hypothèses physiopathologiques (inflammatoires) demandent confirmation. En chirurgie non cardiaque, toute l'attention doit être portée sur la prise en charge péri-opératoire des sujets âgés, très susceptibles au développement de troubles comportementaux péri-opératoires, et chez qui les dysfonctions cognitives sont susceptibles de persister au-delà de 2 ans avec les conséquences sociales que l'on imagine. Lors de la consultation d'anesthésie, une réponse « à la demande » peut être suggérée : les troubles du comportement postopératoires sont assez fréquents, mais fugaces dans l'immense majorité des cas. Aucune technique d'anesthésie ne peut être particulièrement recommandée, mais le maintien de l'adéquation de l'apport d'oxygène au cerveau en fonction de sa demande par une hémodynamique et d'une oxygénation optimales ou la correction d'une anémie sont certainement des facteurs importants. Des programmes de réhabilitation postopératoires précoces ne peuvent que favoriser le devenir de ces patients.

En chirurgie cardiaque où le mécanisme embolique reste prédominant, les matériaux visant à réduire la survenue d'accidents vasculaires cérébraux peropératoires (filtres artériels) se sont avérés peu efficaces. En revanche, un réchauffement pas trop rapide lors de l'utilisation d'une CEC normothermique, le contrôle de la température postopératoire avec l'utilisation systématique d'antipyrétiques, le traitement immédiat voire la prévention d'épisodes d'arythmie complète par fibrillation auriculaire, sont autant de recommandations que l'on peut formuler.

CONCLUSION

Les dysfonctions cognitives postopératoires constituent un réel problème de santé publique dont les conséquences commencent à être bien identifiées [19] et auquel les anesthésistes réanimateurs vont être confrontés de façon croissante avec le vieillissement de la population.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review *Anesthesiology* 2007;106:572-90
- [2] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, Van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18-30.
- [3] Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:8-17
- [4] Maze M, Cibelli M, Grocott H. Taking the lead in research into postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2008;108:1-2
- [5] Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007;106:436-43
- [6] Leung J, Sands L, Wang Y, Poon A, Kwok P, Kane JP, Pullinger C. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2007;107:406-11

- [7] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD 1 study. *Lancet* 1998;351:857-61
- [8] Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reeves JG. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-400
- [9] Vermeer S, Prins N, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22
- [10] Elkins JS, Longstreth WT, Manolio TA, Newman AB, Bhadelia RA, Johnston SC. Education and the cognitive decline associated with MRI-defined brain infarct. *Neurology* 2006;67:435-40
- [11] Kalman J, Bogats G, Babik B, Rimanoczy A, Janka Z, Penke B, Palotas A. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are predictors of cognitive decline. *Neurochem Int* 2006;48:177-80
- [12] Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM for the ISPOCD 2 investigators. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;260-6
- [13] Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the cognitive research concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:48-60
- [14] Culley D, Baxter MG, Yukhananov R, Crosby G. Long-term impairment of acquisition of spatial memory task following isoflurane-nitrous oxide anesthesia in rats. *Anesthesiology* 2004;100:309-14
- [15] Xe Z, Dong Y, Maeda U, Alfille P, Culley D, Crosby G, Tarzi RE. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid β Protein levels. *Anesthesiology* 2006;104:988-94
- [16] Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard T, Miller R, Shintani AK, Thompson JL, Jackson J, Deppen S, Stiles RA, Dittus R, Berard G, Ely WE. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients. *JAMA* 2007;298:2644-53.
- [17] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM et al: Dexmedetomidine versus midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99
- [18] Sanders RD, Wu J, Januszewski A, Halder S, Fidalgo A, Sun P, Hossain M, Ma D, Maze M. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 2009;110:1077-85
- [19] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen L and the ISPOCD group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009;110:548-55