

Dysfonctions cognitives postopératoires

Olivier Langeron

Département anesthésie réanimation – Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)

Les troubles cognitifs ou dysfonctions cognitives post-opératoires (POCD), les délires et les confusions sont des symptômes souvent décrits chez les patients après chirurgie. Les dysfonctions cognitives peuvent parfois persister des mois, voire des années et semblent être un facteur important de morbidité et de mortalité. Le déclin cognitif post-opératoire est associé à une diminution de la qualité de vie des patients et à des répercussions sociales et financières importantes pour ces patients et leur famille. Les différentes études réalisées par le groupe ISPOCD (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction) ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risques pouvant être à l'origine de ces différents troubles.

1. Données épidémiologiques

L'existence de dysfonctions cognitives post-opératoires est un phénomène connu depuis longtemps notamment après chirurgie cardiaque. Les POCD sont ainsi retrouvées dans 29.2 % des cas à trois mois et dans 33.6 % des cas à 1 an [1]. Différentes hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques de cette complication dans ce contexte de chirurgie cardiaque ont été évoquées comme : la survenue de microembolies, l'hypoperfusion cérébrale, la technique chirurgicale (avec ou sans CEC), l'existence de phénomènes inflammatoires importants induits par la chirurgie et la CEC, avec un terrain naturellement à risque d'accident vasculaire cérébral. En effet, dans les différentes études évaluant les POCD après chirurgie cardiaque, les définitions et les méthodologies employées peuvent parfois expliquer la forte incidence de POCD retrouvée dans cette population très particulière [2]. Ainsi, pour plus de clarté, nous excluons les POCD retrouvées au décours de la chirurgie cardiaque, en raison de facteurs très spécifiques (CEC par exemple) influençant les POCD dans ce contexte.

Différentes études de la littérature concernant la chirurgie non cardiaque (majeure ou mineure) sont présentées dans le [tableau I](#), pour tenter de faire la part entre les différents facteurs de risques des POCD notamment liées au patient ou à l'acte opératoire. Le groupe de travail ISPOCD a permis d'homogénéiser les études sur les troubles cognitifs post-opératoires, que ce soit en termes d'inclusion des patients, mais surtout en donnant une définition précise de POCD, avec une

méthodologie et une évaluation neuropsychologique rigoureuse tenant compte en particulier des phénomènes d'apprentissage. Par exemple, un même résultat pour un test neuropsychologique donné effectué à deux temps différents n'est pas neutre, mais traduit bien la survenue d'une détérioration cognitive qui a gommé le bénéfice de l'effet de l'apprentissage. Ainsi, grâce à cette approche, il est possible actuellement de dégager une approche épidémiologique de ces POCD.

Dans la première étude ISPOCD, réalisée en 1998 [3], l'anesthésie et la chirurgie (non cardiaque) s'accompagnaient de POCD en particulier chez les personnes âgées. Une semaine après l'intervention 23 % des patients âgés de 60 à 69 ans avaient des dysfonctions cognitives post-opératoires contre 29 % des patients de plus de 70 ans. Ces troubles semblaient persister puisqu'ils étaient encore retrouvés chez 7 % des personnes entre 60 et 69 ans *versus* 14 % chez des personnes de plus de 70 ans, au troisième mois. Les facteurs de risques retenus dans la survenue de cet événement indésirable étaient : l'âge croissant, la durée de l'anesthésie et les complications post-opératoires, notamment infectieuses. Les facteurs de risques pour les POCD précoces retrouvées étaient : l'âge croissant (en particulier au-delà de 70 ans), la durée de l'anesthésie, le niveau socio-économique bas, les infections post-opératoires et les complications respiratoires. Pour les POCD tardives après 3 mois, seul l'âge élevé était retenu comme facteur de risque (Odds ratio : 2.1). L'incidence des POCD semblait donc augmenter avec l'âge, toutes chirurgies confondues. Un âge supérieur à 70 ans représente un facteur important à prendre en considération. Une corrélation entre les POCD précoces et les dysfonctions cognitives tardives a de même été mise en évidence.

La deuxième étude ISPOCD [6] s'intéressait à la recherche de ces dysfonctions cognitives dans une classe d'âge de 40 à 60 ans. Dans cet échantillon de population, l'incidence des POCD était de 19.2 % à une semaine et 6.2 % à trois mois. La résolution de ces dysfonctions cognitives s'effectuait ainsi dans les trois mois, mais avait tout de même comme conséquence une diminution de l'activité de ces personnes au cours de cette période.

L'équipe ISPOCD a confirmé ainsi l'implication du facteur âge dans l'incidence des POCD, puisque l'incidence des POCD est plus faible dans un groupe de patients plus jeunes (40-60 ans) recrutés au cours d'une chirurgie majeure.

L'étude des POCD chez les personnes âgées lorsque la chirurgie était « mineure » a permis d'identifier l'âge (> 70 ans ; OR : 3.8) et la durée de

l'hospitalisation (chirurgie non ambulatoire) (OR : 2.8) [7] comme facteurs de risque. La différence observée entre le type de chirurgie et l'incidence des POCD n'était finalement pas significative à trois mois.

Les troubles cognitifs ressentis et objectivés en post-opératoire immédiat (la première semaine) seraient probablement responsables de la persistance de plaintes à 6 mois [4]. Une des solutions proposées serait d'informer ces patients de la survenue de POCD précoces après une intervention chirurgicale, mais de les rassurer quant à la récupération de ces troubles dans les mois suivants. Ceci permettrait de diminuer l'incidence des POCD « subjectives » ne traduisant que l'angoisse résiduelle des patients quant à une détérioration possible de leurs fonctions supérieures.

Aucune différence dans l'incidence des POCD en fonction de la technique anesthésique réalisée (anesthésie générale *versus* anesthésie locorégionale) n'a pu être mise en évidence [8]. Néanmoins deux principales limites peuvent éventuellement expliquer ce résultat : difficulté de randomisation (échantillon étudié trop faible) et non-respect de la randomisation (anesthésie générale *versus* anesthésie locorégionale).

Ces différentes études multicentriques randomisées, essentiellement issues du groupe ISPOCD ont permis ainsi de mieux définir et décrire les POCD. Il semble donc, au vue de ces différents travaux que l'âge croissant soit un facteur important reconnu à prendre en considération, quel que soit le type de chirurgie réalisée, pour lequel un devoir d'information semble s'imposer avec les précautions d'usage sur la pérennité de ce trouble.

2. Facteurs de risques liés au patient

Le facteur identifié principalement dans la genèse des POCD est sans aucun doute l'âge, au vu des différentes données de la littérature. Un sous-groupe de personnes âgées de plus de 70 ans a pu ainsi être défini, comme étant le plus enclin à développer ces troubles cognitifs observés en post-opératoire.

Un niveau d'éducation bas semble aussi prédictif de POCD. En effet, les sujets ayant un niveau d'éducation élevé auraient de meilleures performances dans

les tests utilisant la composante d'apprentissage (langage et mémoire) que dans des tests à composante attentionnelle (mémoire implicite et analyse visio-spatiale).

A l'inverse, un déclin cognitif récent, en préopératoire, s'avère probablement un facteur de risque important de POCD. Cependant, ce facteur de risque putatif est peu étudié, car la plupart des études considère un déclin cognitif préalable comme un critère d'exclusion. Les états confusionnels post-opératoires semblent également liés à l'état cognitif préopératoire, puisque l'existence d'un état cognitif préalablement altéré augmenterait l'incidence des confusions aiguës post-opératoires observées chez des patients âgés de plus de 60 ans, et ce dans un contexte de chirurgie orthopédique [11].

L'altération cognitive observée en post-opératoire touche essentiellement les mémoires implicites et secondaires, les tâches linguistiques et visuo-spatiales. Ces différentes perturbations cognitives apparaissent être plus sensibles que des tâches impliquant les phénomènes attentionnels, la mémoire primaire et les habiletés psychomotrices. Les aires cérébrales liées au domaine sémantique ou verbal (correspondant aux lobes temporaux ou frontaux) semblent plus sensibles aux dysfonctions cognitives post-opératoires observées que les aires cérébrales liées au domaine visuel ou auditif.

Les personnes âgées de plus de 60 ans ayant des médicaments anticholinergiques dans leur traitement habituel, présenteraient plus de dysfonctions cognitives qu'une population contrôle [12]. Quant aux troubles de l'humeur tels que l'anxiété ou la dépression, ils semblent intervenir essentiellement sur les plaintes subjectives des patients (« POCD subjectives ») sans pour autant perturber les tests cognitifs [4].

3. Facteurs de risques liés à la procédure

D'autres facteurs secondaires ont été retrouvés tels que la durée de la chirurgie ou de l'anesthésie [3].

Dans l'étude ISPOCD 1, la durée de l'anesthésie était un facteur de risque significatif de POCD observé à une semaine. Dans cette étude, la durée moyenne de l'anesthésie était de 190 min et l'incidence des POCD à une semaine était de 18 %

lorsque la durée de l'anesthésie était inférieure à deux heures et 27 % lorsque celle-ci était plus longue. Dans l'étude ISPOCD 2, la durée moyenne de l'anesthésie était de 33 min, ce qui n'entraînait pas de facteur de risque surajouté à l'incidence des POCD. Ainsi, il semble que le risque de POCD augmente si la durée de la chirurgie est supérieure à une heure. Par ailleurs, les différentes conséquences inflammatoires ou humorales associées, sont probablement les facteurs qui interviennent plutôt que la durée « propre » de l'anesthésie.

Dans l'étude ISPOCD 1, la durée moyenne d'hospitalisation était de neuf jours. Dans l'étude ISPOCD 2, les patients hospitalisés une nuit en pré et en post-opératoire immédiat après une chirurgie mineure, ont une incidence de POCD de 9.7% (*versus* 25.8% dans l'étude ISPOCD1) et de 3.5% lorsque l'acte est réalisé en ambulatoire. Cette différence est d'autant plus importante chez les patients âgés de plus de 75 ans, à la fin de la première semaine (18% chez les patients hospitalisés *versus* 0% chez les patients ambulatoires). Chez les personnes âgées de plus de 70 ans, la durée de l'hospitalisation semble ainsi augmenter fortement la survenue de ces POCD [7]. Mais là encore, on peut se poser la question de savoir si c'est la durée d'hospitalisation ou l'importance de l'acte opératoire réalisé, facteur déterminant indirectement la durée d'hospitalisation.

4. Problématique actuelle et à venir

Les données de la littérature ont permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs de risques impliqués dans l'apparition de ces dysfonctions cognitives post-opératoires. Une des difficultés de l'analyse de ces données était de définir clairement les POCD et par les moyens de les évaluer. Les études réalisées par le groupe ISPOCD sont importantes car elles utilisent la même définition des POCD, la même base méthodologique, que ce soit pour le recrutement des patients mais également pour les différents tests neuropsychologiques permettant d'identifier les POCD. Le groupe ISPOCD a publié des recommandations afin d'homogénéiser les différentes études, facilitant ainsi la comparaison des différentes données de la littérature [13]. Une autre difficulté est de faire la différence entre les POCD objectivées par des tests neuropsychologiques et les plaintes somatiques des

patients telles que « je ne suis plus le même depuis l'intervention » qui peuvent être alors considérées comme des POCD « subjectives » [4]. Les POCD sont définies par rapport à des tests neuropsychologiques réalisés en préopératoire, après correction du facteur d'apprentissage des tests, en utilisant des groupes contrôles évalués de la même manière. Mais la grande difficulté qui persiste est l'exclusion de ces études des patients ayant des troubles cognitifs en préopératoire. Cette pratique constitue un biais de sélection pour évaluer l'incidence des POCD. Ainsi, il est difficile d'extrapoler à la pratique courante, ces données épidémiologiques, qui ne concernent finalement que les sujets âgés, n'ayant pas d'altération cognitive préalable.

De plus, les études cliniques n'ont pu déterminer le rôle propre de l'anesthésie dans l'émergence des POCD, modification du régime de pression artérielle ou défaut d'oxygénation péri-opératoire ou par rapport aux effets physiologiques (réponse inflammatoire et/ou réponse neuro-endocrinienne) et psychologiques de l'acte chirurgical.

5. Hypothèses physiopathologiques des POCD chez le sujet âgé

Les agents anesthésiques ont ainsi des effets à long terme sur le fonctionnement cérébral (non expliqué par la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de ces produits). Mais, chez les sujets jeunes comme chez les sujets âgés, de nombreux aspects vont être modifiés tels que la distribution et la quantité de neurotransmetteurs, les fonctions métaboliques et les phénomènes de plasticité. Or, les POCD sont observés de manière préférentielle chez les personnes âgées par rapport aux personnes plus jeunes. Dans ce contexte de cerveau âgé, la question qui reste actuellement sans réponse est celle de savoir si l'anesthésie réalisée chez ces sujets âgés entraîne des modifications cognitives plus importantes du fait d'effets délétères majorés sur un cerveau âgé.

Plusieurs auteurs ont suggéré que des processus neurodégénératifs impliqués dans la maladie d'Alzheimer pourraient être aggravés par l'anesthésie et/ou la chirurgie [14]. La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative liée à

l'âge, caractérisée par une perte progressive de la mémoire et la détérioration des fonctions cognitives. Le cerveau d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer contient des plaques extracellulaires de protéine A β cytotoxique et des fuseaux neurofibrillaires intracellulaires qui contiennent une protéine tau hyperphosphorylée. L'extension des processus neurodégénératifs observés dans la maladie d'Alzheimer est augmentée lorsqu'il coexiste chez le même patient une hypoxémie cellulaire. Par ailleurs, l'incidence de la maladie d'Alzheimer est significativement augmentée chez des patients qui présentent dans leurs antécédents des épisodes hypoxiques ou ischémiques prolongés. Les phénomènes hypoxiques entraînent des processus apoptotiques et potentialisent l'effet cytotoxique de la protéine A β , impliquée dans la maladie d'Alzheimer. Les larges études multicentriques ISPOCD ne retiennent pas comme facteur de risque l'hypoxie et/ou l'hypoxémie cérébrale dans la genèse des POCD [3]. Cependant, aucune étude épidémiologique, à ce jour, n'a porté sur des patients ayant au préalable un processus neurodégénératif pour déterminer les facteurs de risques spécifiques de POCD au sein de cette population.

L'apolipoprotéine E a également joué un rôle important dans divers processus physiopathologiques. Il existe trois différentes isoformes de l'apolipoprotéine E, codée par trois allèles différentes (ξ 2, ξ 3, ξ 4). L'allèle ξ 4 est ainsi associé à des risques élevés d'athérosclérose, de maladie d'Alzheimer, de diminution de la croissance neuronale et de mauvais pronostic après traumatisme crânien [10]. L'étude du groupe ISPOCD sur 976 patients n'a pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence des POCD chez les patients porteurs de l'allèle ApoE ξ 4. Cependant, les auteurs eux-mêmes insistent sur le manque de puissance statistique de leur étude [10]. Ainsi, de plus larges études épidémiologiques sont nécessaires pour infirmer ou confirmer une prédisposition génétique possible à l'apparition de POCD.

L'acétylcholine est un neurotransmetteur largement distribué dans le système nerveux central, impliqué dans de nombreuses fonctions telles que le développement cortical au niveau cérébral, le contrôle du flux sanguin cérébral, les cycles veille sommeil et la modulation des performances cognitives (mémoire et apprentissage). Les neurones cholinergiques du cerveau antérieur sont atteints au cours du vieillissement, entraînant une dysfonction cholinergique pouvant expliquer les dysfonctions mnésiques observées au cours du vieillissement non pathologique [15]. Ces dysfonctions cholinergiques sont également retrouvées au cours de la maladie d'Alzheimer, expliquant, du moins en partie, les troubles cognitifs observés. La

perturbation de la neurotransmission cholinergique au niveau cortical, contribue à l'oligomérisation de protéine A β et à l'augmentation de la phosphorylation de la protéine tau, principal composant des fuseaux neurofibrillaires retrouvés au niveau cérébral au cours de la maladie d'Alzheimer. Une relation entre cette dysfonction cholinergique et les déficits cognitifs observés au cours de la maladie d'Alzheimer a ainsi été établie. A l'heure actuelle, le rôle de cette dysfonction cholinergique reste encore discuté, notamment en ce qui concerne la chronologie de son apparition (est-ce un événement déclencheur ou bien serait-ce le résultat des modifications morphopathologiques de cette maladie ?).

L'interaction entre le système cholinergique et l'anesthésie semble avoir un rôle important, non seulement pour expliquer les états induits par ces agents anesthésiques mais également pour comprendre les différences observées lors de nos pratiques cliniques entre les sujets jeunes et les sujets âgés. Au cours d'une anesthésie générale, la diminution de libération d'acétylcholine au niveau cérébral entraîne des effets comportementaux nécessaires pour la chirurgie, tels que la perte de conscience, la diminution de la douleur, la relaxation musculaire et l'amnésie. Du fait de l'association entre le vieillissement non pathologique, qui entraîne une dysfonction cholinergique et l'anesthésie générale qui diminue globalement la libération d'acétylcholine, se pose alors la question de l'interaction synergique possible entre le système cholinergique et les POCD, notamment chez les personnes âgées.

6. Conclusion

Les progrès réalisés dans les techniques chirurgicales et anesthésiques ont diminué les taux de morbidité et de mortalité chez des patients bénéficiant de chirurgie majeure ou mineure. Cependant, les POCD restent une complication non négligeable, à prendre en considération, en particulier chez les personnes âgées. Ces POCD entraînent des prolongations de la durée d'hospitalisation, accroissent la morbidité et la mortalité, augmentant ainsi le coût de la prise en charge de ces patients, tout en diminuant leur qualité de vie. L'anesthésie et/ou la chirurgie sont-elles responsables de la survenue de POCD ou révèlent-elles des troubles cognitifs

latents notamment chez le sujet âgé ? Les données de la littérature ne permettent pas de conclure clairement. La conduite à tenir qui peut être proposée à l'heure actuelle, au vue des données récentes de la littérature, est une stratégie de prévention et d'information de la survenue de ces POCD, en tenant compte des différents facteurs de risques issus de ces différentes publications.

Bibliographie

- [1] Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *Jama* 2002; 287: 1405-12.
- [2] Keizer AM, Hijman R, Kalkman CJ et al. The incidence of cognitive decline after (not) undergoing coronary artery bypass grafting: the impact of a controlled definition. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1232-5.
- [3] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857-61.
- [4] Dijkstra JB, Houx PJ, Jolles J. Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. *Br J Anaesth* 1999; 82: 867-74.
- [5] Rasmussen LS, Steentoft A, Rasmussen H et al. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD Group. International Study of Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 1999; 83:585-9.
- [6] Johnson T, Monk T, Rasmussen LS et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351-7.
- [7] Canet J, Raeder J, Rasmussen LS et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1204-10.
- [8] Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional *versus* general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260-6.
- [9] Rentowl P, Hanning CD. Odour identification as a marker for postoperative cognitive dysfunction : a pilot study. *Anaesthesia* 2004; 59:337-43.
- [10] Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD et al. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 855-61.
- [11] Galanakis P, Bickel H, Gradinger R et al. Acute confusional state in the elderly following hip surgery: incidence, risk factors and complications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 349-55.
- [12] Ancelin ML, Artero S, Portet F et al. Non degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs : longitudinal cohort study. *BMJ* 2006 ;25 :455-59.
- [13] Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 315-30.
- [14] Mandal PK, Pettegrew JW, Mc Keag DW et al. Alzheimer's disease: halothane induces Abeta peptide to oligomeric form--solution NMR studies. *Neurochem Res* 2006; 31: 883-90.
- [15] Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2006; 113: 1625-44.

Tableau I

Différents facteurs de risques des POCD notamment liées au patient ou à l'acte opératoire

	POCD 1 semaine	POCD 3 mois	Facteurs de risques	Auteurs
60-69 ans > 70 ans Chirurgie majeure	23% 29%	7% 14%	Age, durée de l'anesthésie, bas niveau socio-économique, complications infectieuses, complications respiratoires Absence d'effet de l'hypoxie ou de l'hypotension	Moller et al, 1998 ISPOCD 1 (réf 3)
> 60 ans Chirurgie majeure	27 %	8 %	Dépression (POCD subjectif)	Dijkstra et al, 1999 ISPOCD (réf 4)
> 60 ans Chirurgie majeure	48.6 %		Age, durée de l'anesthésie, niveau éducationnel, deuxième intervention, infection post-opératoire et complications respiratoires. Absence de corrélation avec BZD (diazepam)	Rasmussen et al, 1999 (réf 5)
40-60 ans Chirurgie majeure	19.2 %	6.2 %	Analgésie péridurale (?), sevrage alcoolique, dépression	Johnson et al, 2002 ISPOCD 2 (réf 6)
> 60 ans Chirurgie mineure	6.8 %	6.6 %	Age>70ans, chirurgie non ambulatoire	Canet et al, 2003 ISPOCD 2 (réf 7)
> 60 ans Chirurgie majeure	19.7 % AG 12.5 % ALR	14.3 % AG 13.9 % ALR	Non-respect de la randomisation Echantillon étudié trop faible Mortalité plus grande après AG	Rasmussen et al, 2003 ISPOCD2 (réf 8)
> 60 ans Chirurgie majeure	8.1 %	11.8 %	Pas de corrélation avec l'allèle Apolipoprotéine ξ_4	Rentowl et al, 2004 (réf 9) ISPOCD
> 40 ans Chirurgie majeure et mineure	11.7 % ξ_4+ 9.9 %	10.3 % ξ_4+ 8.3 %	Pas de corrélation avec l'allèle Apolipoprotéine ξ_4	Abildstrom et al, 2004 ISPOCD (réf 10)

[Retour au texte](#)