

Confusion

Sémiologie neurologique

- <https://www.cen-neurologie.fr/videotheque>

Définition

= atteinte de la conscience avec troubles de l'attention accompagnés par des troubles cognitifs et sensoriels et qui se développe en un court laps de temps (heures à jours) et fluctue au cours de la journée

Critères diagnostiques de la confusion mentale (*delirium*) du DSM IV-TR

Perturbation de la conscience

(c'est-à-dire baisse d'une prise de conscience claire de l'environnement), avec diminution de la capacité à diriger, focaliser, soutenir ou mobiliser l'attention.

Modification du fonctionnement cognitif

(telle qu'un déficit de la mémoire, une désorientation, une perturbation du langage), ou bien survenue d'une perturbation des perceptions, qui n'est pas mieux expliquée par une démence préexistante, stabilisée ou en évolution.

La perturbation s'installe en un temps très court

(habituellement quelques heures ou quelques jours) et tend à avoir une évolution fluctuante tout au long de la journée.

Tableau clinique

- troubles de la vigilance : souvent intermittents (obnubilation, instuporation)
- trouble de la perception ou trouble verbal (malade incohérent sans aphasie)
- trouble veille/sommeil
- activité soit ralentie, soit exagérée
- baisse de l'efficacité intellectuelle
- perplexité anxieuse
- désorientation temporo-spatiale
- troubles de la mémoire
- hallucinations, délire onirique
- installation rapide : en quelques heures à jours

3 formes cliniques

- **Forme stuporeuse ou délirium hypoactif**
(«**encéphalopathie** »): le plus fréquent mais de moins bon pronostic, souvent méconnu : apathie, léthargie, peu d'interactivité, repli sur soi.
- **Forme confuso-onirique ou délirium hyperactif**
(«**psychose** »): plus rare et de meilleur pronostic : agitation, labilité émotionnelle, arrachage des cathéters
- **forme mixte** : alternant les deux formes précédentes

Confusion assessment method

1 Apparition aiguë et symptomatologie fluctuante

Ce critère est habituellement obtenu auprès d'un membre de la famille ou de l'infirmière. Il est rempli en cas de réponse positive à chacune des 2 questions suivantes : *Y a-t-il eu un changement brutal des fonctions cognitives du patient par rapport à l'état de base ? Existe-t-il un comportement anormal fluctuant dans la journée, apparaissant puis disparaissant, ou bien croissant ou décroissant en sévérité ?*

2 Inattention

Ce critère est présent en cas de réponse positive à la question suivante : *Le patient a-t-il des difficultés pour se concentrer, est-il par exemple facilement distrait ou a-t-il des problèmes pour garder le fil de la conversation ?*

3 Pensée désorganisée

Ce critère est présent en cas de réponse positive à la question suivante : *Le patient pense-t-il de manière désorganisée et incohérente, a-t-il eu une conversation improductive ou décousue, des idées peu claires ou illogiques, ou passe-t-il de manière imprévisible d'un sujet à l'autre ?*

4 Altération du niveau de conscience

Ce critère est présent pour toute réponse autre que « normal » à la question suivante : *Comment évaluez-vous le niveau de conscience du patient ?*

Diagnostic de confusion : critères 1+ 2, associés au critère 3 ou 4.

ICU Delirium Screening Checklist

1) *état de conscience*

- pas de réponse : pas de délirium (coma confirmé)
- réponse à des stimulations intenses et répétées non spécifiques (bruits, douleurs) : pas de délirium (instuporation, coma somnolent)
- réponse à des stimulations spécifiques : 1
- éveil normal : 0
- réponse exagérée à une stimulation normale : 1

2) *inattention* : 0 ou 1

3) *désorientation* : 0 ou 1

4) *hallucinations, psychose* : 0 ou 1

5) *agitation psychomotrice ou ralentissement* : 0 ou 1

6) *troubles du cycle éveil/ sommeil* : 0 ou 1

7) *paroles ou humeur inappropriée* : 0 ou 1

8) *fluctuation des symptômes* : 0 ou 1

Total : 0 à 8

délirium si score ≥ 4 .

Diagnostic différentiel

- Aphasie (surtout sensorielle)
- Syndrome de Korsakoff
- Ictus amnésique
- Démences
- Certains états de mal épileptiques
- Affections psychiatriques (dont accès maniaques) : diagnostic par défaut

Common Risk Factors for Delirium

Predisposing

- Advanced age
- Preexisting dementia
- History of stroke
- Parkinson disease
- Multiple comorbid conditions
- Impaired vision
- Impaired hearing
- Functional impairment
- Male sex
- History of alcohol abuse

Precipitating

- New acute medical problem
- Exacerbation of chronic medical problem
- Surgery/anesthesia
- New psychoactive medication
- Acute stroke
- Pain
- Environmental change
- Urine retention/fecal impaction
- Electrolyte disturbances
- Dehydration
- Sepsis

Principales étiologies

s'inspirer de la *présence de fièvre* et de *signes neurologiques focaux*

1. Syndrome confusionnel fébrile

- Choc septique
- Toute fièvre du vieillard (ex. infection courante)
- Delirium tremens
- Méningite, encéphalite
- Embolie pulmonaire grave (hypoxie)
- Endocardite infectieuse
- État de mal épileptique et phase post-critique
- Hématomes intracrâniens

2. Syndrome confusionnel avec signes neurologiques localisés

- Hypoglycémie
- Bas débit cérébral : troubles du rythme cardiaque, choc, infarctus myocardique
- Épilepsie (état de mal partiel)
- HTIC : métastases cérébrales, tumeur cérébrale
- AVC
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
- Encéphalopathie de Gayet-Wernicke (carence en vitamine B1) : signes oculaires
- Méningoencéphalite
- Hyperviscosité sanguine : leucostase, Vaquez, myélome multiple
- Endocardite marastique, anémie microangiopathique, syndrome hémolyse-urémie, CIVD

3. Encéphalopathie métabolique

- Sevrage en psychotropes
- Médicaments : analgésies morphiniques et codéine, neuroleptiques, psychotropes (benzodiazépines, tricycliques), digoxine, ifosfamide, 5FU, cisplatine, corticostéroïdes, MTX, VCR, AraC,...
- Radiothérapie cérébrale
- Ivresse ou sevrage alcoolique
- Hypoglycémie
- Hyperglycémie
- Hyponatrémie (SIADH)
- Hypernatrémie
- Hypocalcémie
- Hypercalcémie
- État de déshydratation
- Toute hypoxie
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Encéphalopathie hypercapnique
- Coma myxoedémateux
- Crise thyrotoxique
- Crise addisonienne
- Hypothermie

Table 2. Drugs That May Cause Delirium and Potential Substitutes

<i>Agent</i>	<i>Potential Mechanism Leading to Delirium</i>	<i>Potential Substitute (Reference)</i>	<i>Notes</i>
Benzodiazepines, especially long-acting, including diazepam, flurazepam, chlordiazepoxide	Central nervous system sedation	Nonpharmacologic sleep management, intermediate agents (lorazepam); dexmedetomidine can be used as a sedative in the intensive care unit (40)	Associated with delirium in medical, surgical, and intensive care unit patients
Benzodiazepines: ultra-short-acting, including triazolam, alprazolam, midazolam	Central nervous system sedation and withdrawal	Nonpharmacologic sleep management, intermediate agents (lorazepam) (21)	Associated with delirium in case reports and series
Barbiturates	Severe withdrawal syndrome	Avoid inadvertent discontinuation, or substitute benzodiazepine	
Choral hydrate	Central nervous system sedation	Nonpharmacologic sleep protocol (21)	No better for delirium than benzodiazepines
Alcohol	Central nervous system sedation; withdrawal syndrome	If history of heavy intake, carefully monitor and use benzodiazepines if withdrawal symptoms occur	Alcohol history is imperative
Antidepressants, especially the tertiary amine tricyclic agents: amitriptyline, imipramine, doxepin	Anticholinergic toxicity	Secondary amine tricyclics: nortriptyline, desipramine. Selective serotonin reuptake inhibitors or other agents.	Secondary amines as good as tertiary for adjuvant treatment of chronic pain
Antihistamines, including diphenhydramine	Anticholinergic toxicity	Nonpharmacologic protocol for sleep (21); decongestants for colds	Obtain history of over-the-counter drug use
Anticholinergics: oxybutynin, other bladder antispasmodics	Anticholinergic toxicity	Lower dose, behavioral measures	Even newer agents may have central nervous system side effects
Opioid analgesics, especially meperidine	Anticholinergic toxicity; central nervous system sedation; fecal impaction	Consider using local, regional, and nonopioid analgesics as opioid-sparing strategies. Use scheduled rather than PRN dosing when possible. Use prophylactic strategies to prevent opioid side effects, such as fecal impaction.	Higher risk in patients with renal insufficiency. Must balance the risks from opioid use against the risks from pain.
Antipsychotics, especially low-potency agents	Anticholinergic toxicity; central nervous system sedation	Eliminate, or if necessary use low-dose, high-potency agents	
Anticonvulsants, especially primidone (Mysoline), phenobarbital, phenytoin	Mysoline is converted to phenobarbital, which is a sedating long-acting barbiturate	Consider alternative agent	Toxic reactions can occur despite "therapeutic" drug levels
Histamine-2 blocking agents	Anticholinergic toxicity	Lower dosage. Consider antacids or proton-pump inhibitors.	Usually seen with high-dose and/or intravenous use
Antiparkinsonian agents: levodopa-carbidopa, dopamine agonists, amantadine	Dopaminergic toxicity	Lower dose. Adjust dosing schedule.	Usually with end-stage disease and high doses.
Antiarrhythmics	Interfere with neuronal metabolic physiology	Lower dose; consider need for alternative agent	Highly lipophilic and cross blood-brain barrier
Almost any medication if time course is appropriate		Consider risks and benefits of all medications in the elderly	

4. Confusion de cause neurologique pouvant ne pas comporter de signe focalisé

- Hémorragie méningée
- État post-critique
- Épilepsie partielle complexe
- AVC temporal
- Méningite carcinomateuse
- Encéphalopathie de Gayet-Wernicke
- Migraine

5. Causes diverses pouvant ne pas s'accompagner de signe focalisé

- Toute hypoxie (y compris intoxication au CO)
- Globe vésical et fécalome (vieillard)
- Bas débit cérébral
- Anémie
- Hyperviscosité sanguine
- Hématomes intracrâniens
- Pancréatite aiguë
- Syndrome douloureux (infarctus myocardique)

En pratique

- Anamnèse
- examen clinique complet
- Puis

éliminer en urgence

- Hypoglycémie
- Choc
- Troubles du rythme et de la conduction
- Hypoxie
- Infarctus myocardique
- Rétention d'urine
- Intoxication au CO
- Hématomes et hémorragies CNS
- Méningite
- Hypothermie

examens complémentaires

systematiques :

- Glucométrie
- Biologie
- ECG
- RX thorax
- Gazométrie

selon l'orientation clinique :

- IRM ou TDM cerveau
- EEG
- PL
- Hémocultures
- ...

Caractéristiques du liquide céphalo-rachidien

	Normal	Méningite bactérienne	Méningite virale	Méningite tuberculeuse
Aspect	Eau de roche	Purulent	clair ou trouble	Clair ou trouble
APression (cmH2O)	10-20	↑↑	Normale ou ↑	↑
Cytologie (/mm ³)	0-2	↑↑ PNN	↑↑ Lymphocytes	↑↑ Lymphocytes
Protéine (g/L)	0,2-0,5	↑↑	↑ mais < 1 g/L	↑↑ > 1 g/L
Glucose (mmol/L)	2,5-4,4	↓	Normal	↓
Chlore (mmol/L)	120-130	Normal ou ↑	Normal	↓↓
Lactate (mmol/L)	1,5-1,9	↑↑	Normal ou ↑	↑

Méningite purulente

Présentation clinique

- syndrome méningé
- choc septique
- convulsions
- œdème cérébral responsable d'ischémie cérébrale
- signes focaux

Bilan

- hémoculture
- la TDM ne doit pas retarder l'antibiothérapie et ne prédit pas l'engagement suite à la PL (risque faible si à l'aiguille fine et en position couchée)

Principaux pathogènes

- pneumocoque (le plus fréquent), méningocoque, Haemophilus influenzae, Listeria

Facteurs de risque

- pneumocoque : alcoolisme, immunodépression, cancer, SIDA,...
- méningocoque : adolescence
- Listeria monocytogenes : sujet âgé, immunodépression, traitement par anti-TNF

Traitement de première intention pour la méningite à pneumocoque

- ceftriaxone 4g en 1 à 2x/j
- amoxicilline 12g en 4x/j
- si pneumocoque de sensibilité réduite : ajouter vancomycine (40 à 60 mg/kg en iv continu après dose de charge ou 30 à 45 mg/kg en 2 à 3x)
- durée du traitement : 7 à 10 j (méningocoque), 10-14 j (pneumocoque), 14-21j (Listeria)
- si pneumocoque : corticothérapie précoce (dexaméthasone 10mg 4x/j pendant 2 à 4j)
- si immunodéprimé : céphalosporine de 3ème génération + amoxicilline + vancomycine

Méningite aseptique

Inflammation méningée avec des cultures bactériennes de routine négatives

Tableau clinique

1. **Méningite** : fièvre, céphalées, troubles de la conscience, vomissements, raideur de nuque, photophobie, éventuellement convulsions
2. **Méningo-encéphalite** (atteinte cérébrale associée) : troubles des fonctions cérébrales associées avec déficits moteurs ou sensitifs, troubles du comportement, troubles du langage, convulsions,...

Bilan

1. **Examen du LCR** (à éventuellement répéter)
 - glucose : si $<40\text{mg/dl}$, penser à méningite bactérienne (avant tout), tuberculose, fongique, virales.
 - protéines :
 - * si $>500\text{mg/dl}$: penser à méningite bactérienne (avant tout) et tuberculose
 - * si 50 à 500mg/dl : penser à méningite virale, maladie de Lyme.
 - leucocytes :
 - * si $>1000/\text{mm}^3$: méningite bactérienne (avant tout), oreillons
 - * si 100 à $1000/\text{mm}^3$: méningite bactérienne ou virale (lymphocytes), encéphalite
 - * 5 à $100/\text{mm}^3$: méningite bactérienne au stade précoce, méningite virale (lymphocytes), BK
 - cultures bactériennes, virale et tuberculose
 - PCR virale (HSV, entérovirus, ...)
2. **imagerie** (TDM ou mieux, IRM)
3. **tests biologiques** : sérologies syphilitiques, SIDA, Lyme, virales (précoces et tardives)

Attitude

- au moindre doute de méningite bactérienne : couvrir par antibiothérapie empirique
- en cas de suspicion d'encéphalite herpétique : couvrir d'emblée par acyclovir

	Fréquent	Moins fréquent
Infections virales	<ul style="list-style-type: none"> - entérovirus (écho, coxsackie,...) - HIV (présentation initiale SIDA) - herpès simplex 1 (encéphalite) et 2 (éventuellement récidivante = méningite de Mollaret) - virus (arénavirus) de la méningite choriolymphocytaire - oreillons (parotidite) 	<ul style="list-style-type: none"> - CMV - EBV - herpès zoster - adénovirus - HV6
Infections bactériennes	<ul style="list-style-type: none"> - borréliose (maladie de Lyme) - infections para-méningées (abcès épidual ou sous-dural) - méningite décapitée - tuberculose - endocardite bactérienne 	<ul style="list-style-type: none"> - syphilis - mycoplasme - brucellose - chlamydia - listeria monocytogenes - nocardia - actinomycose
Infections fongiques		<ul style="list-style-type: none"> - cryptocoque - candida - aspergillus
Infections parasitaires		<ul style="list-style-type: none"> - toxoplasmose
Infections néoplasiques	<ul style="list-style-type: none"> - méningite carcinomateuse 	
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> - AINS (Ibuprofen) 	<ul style="list-style-type: none"> - Co-trimoxazole - azathioprine - Ig IV
Maladies auto-immunes		<ul style="list-style-type: none"> - sarcoïdose - maladie de Behcet - LED

(Méningo)encéphalite

Tableau clinique

- signes neurologiques centraux d'installation aiguë : troubles de la conscience, crises épileptiques, signes focaux, troubles psychiques, céphalées
- signes infectieux : fièvre, syndrome méningé (moins fréquent)

Germes en cause

- non déterminé dans 60% des cas
- virus : le plus souvent ; HSV (encéphalite herpétique), VZV, VIH, entérovirus, CMV, EBV, adénovirus, HHV6, M. influenzae, virus JC, leucoencéphalite aiguë disséminée
- bactéries : beaucoup plus rarement : Mycoplasma pneumoniae, tuberculose, puis chlamydia, borréliose de Lyme, bartonellose, coxiellose, Rickettsiose, T. Whipplei

Bilan

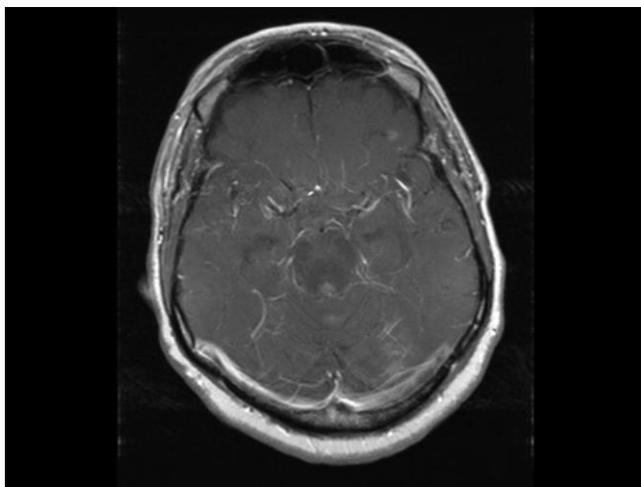
- IRM : à faire rapidement et à répéter si nécessaire
- microbiologie : dans un premier temps :
 - * LCR : pléocytose; hypoglycorachie (listériose, tuberculose), examen bactériologique standard LCR (listéria, BK) + PCR LCR: HSV 1 et 2, HZV, mycoplasma pneumoniae, CMV, BK, listéria

Traitement

L'aciclovir sera immédiatement débuté sans attendre les résultats des examens

- HSV : aciclovir 10mg/kg x3/j pdt 14 j (3 semaines si aggravation neurologique après traitement)
- VZV : aciclovir 10 à 15 mg/kg x3/j x 14 j
- Listeria : amoxicilline+ gentamicine (x4 semaines)
- Mycoplasme, chlamydia : cyclines, quinolones
- tuberculose : quadrithérapie 12 mois + corticoïdes
- si pas de D au départ : associer aciclovir + amoxicilline + gentamicine ± antituberculeux

Méningite carcinomateuse



La méningite carcinomateuse est de diagnostic difficile et nécessite une prise en charge thérapeutique rapide afin d'éviter des séquelles neurologiques irréversibles.

Présentations cliniques évocatrices

- signes méningés : exceptionnel !
- signes d'atteinte diffuse et non systématisée du système nerveux périphérique (racines rachidiennes et nerfs périphériques)
- encéphalopathie, troubles de la conscience, troubles neuropsychiatriques
- syndrome de la queue de cheval
- douleurs (céphalées, douleurs radiculaires)

TABLEAU 1

Symptômes et signes cliniques présents lors du diagnostic de méningite carcinomateuse

Atteinte du SNC	Signes	%	Symptômes	%
Cérébral	- Troubles neuropsychologiques	27 à 62	- Céphalées	51 à 66
	- Épilepsie, syncope	11 à 18	- Troubles neuropsychologiques	26 à 33
	- Œdème papillaire	11	- Troubles de la marche	27
	- Diabète insipide	4	- Nausées, vomissements	22 à 34
	- Hémiparésie	2	- Troubles de la coordination	20
	- Atteinte cérébelleuse	15	- Troubles de la conscience	4
			- Sensations vertigineuses	4
Nerfs crâniens	III, IV, VI	5 à 36	- Diplopie	20 à 36
	II	6 à 19	- Baisse d'acuité visuelle	9 à 10
	V	6 à 10	- Paralyse faciale	10
	VII	10 à 30	- Baisse d'acuité auditive	10 à 14
	VIII	7 à 18	- Hypoagueusie	4
	IX / X	2 à 6	- Dysphonie, dysphagie	2 à 7
	XII	5 à 10	- Vertiges	2
Atteinte médullaire	- Raideur de la nuque	9 à 13	- Déficit moteur	34 à 46
	- Faiblesse	73	- Paresthésies	33 à 42
	- Troubles de la sensibilité	32	- Radiculalgies	26 à 37
	- Attitudes antalgiques	15	- Douleurs cervicales	31 à 37
	- Troubles sphinctériens anaux	5 à 14	- Troubles sphinctériens vésicaux	16 à 18

LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 64
Janvier 2014

15

(selon Groves, 2008. Réf. 9) SNC : système nerveux central.

TABLE 2. Differential Diagnoses

Infectious meningitis

Chemical meningitis/arachnoiditis (secondary to intrathecal chemotherapy)

Multiple brain metastases

Paraneoplastic syndrome

 Limbic encephalitis

 Encephalomyelitis

 Paraneoplastic cerebellar degeneration

Intracranial hypotension (secondary to lumbar puncture)

Toxic metabolic encephalopathy

Metabolic or chemotherapy-induced neuropathy

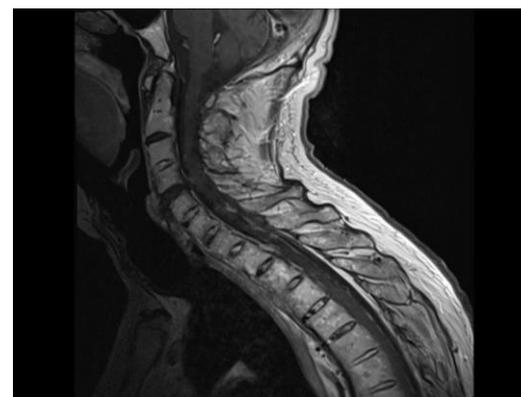
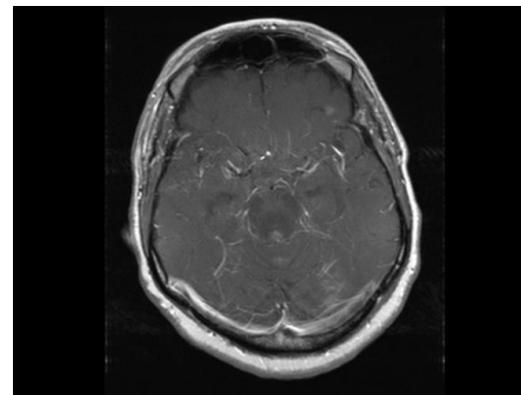
Steroid myopathy

Cord compression

Cancer 2018;124:21-35.

Diagnostic

- examen du LCR (ponction lombaire) :
 - ↑ protéines
 - ↓ glucose (rapport glycorachie/glycémie < 0,5 : **faire glycémie concomitante!**)
 - présence de cellules néoplasiques
- RMN névraxe (localisation selon symptômes): infiltration méningée



Ponction lombaire

```
ASP:Jaune clair, présence d'un coagulum
RBC: + 1200 /µL 0-5
WBC: + 122 /µL <5.1
PMN: 96 %
LYMPH: 3 %
MONO: 1 %
EOS: 0 %
BASO: 0 %
MACRO: 0 %
NEO: PRESENCE
GLU-LCR: - 9 mg/dL 45-80
PT-LCR: + 33.354 g/L 0.15-0.45
COMMENT:Aspect xantochrome
```

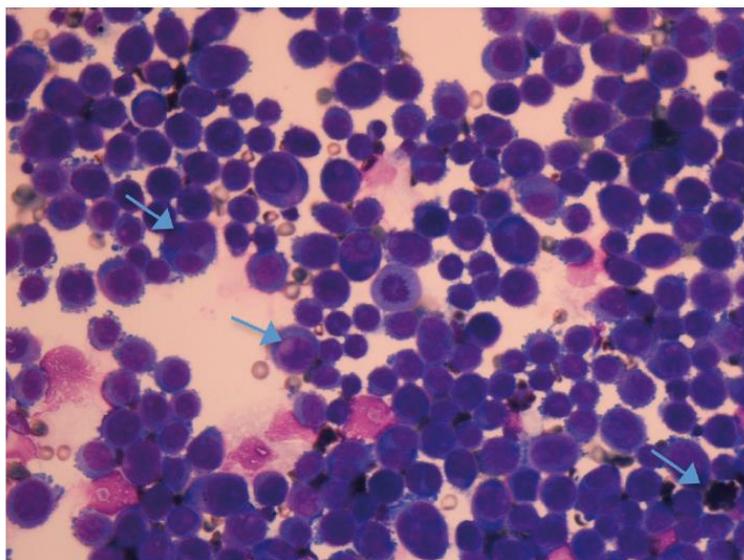
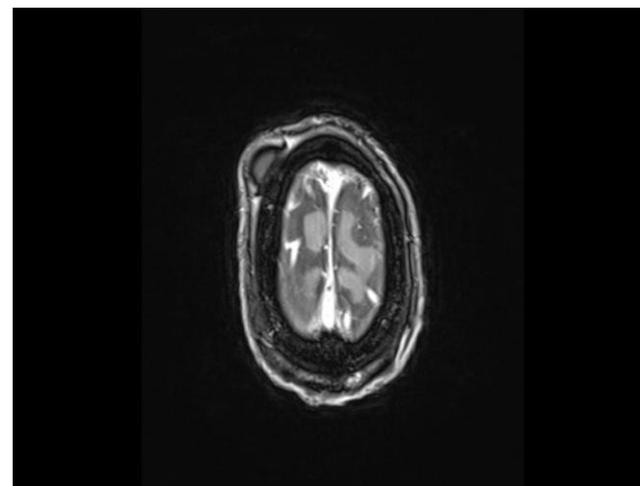


FIGURE 3 Analyse cytologique du liquide céphalorachidien d'un patient ayant un mélanome avec des métastases leptoméningées. Coloration au MGG, grossissement x400. Pigments de mélanine, cellules multinucléées, noyaux volumineux.

Traitement

- classique : administration intrathécale (par PL ou réservoir intraventriculaire d'Ommaya) de **méthotrexate** (12,5 mg Ledertrexate SP 2x/sem avec éventuellement administration concomitante d'acide folinique par voie systémique) associée à l'**irradiation** des zones symptomatiques.
- alternatives : thiotepa ou AraC par voie intrathécale
- en cas de réaction méningée à la chimiothérapie : y associer par voie intrathécale une ampoule de dexaméthasone (5mg)



Traitement non spécifique (confusion)

- arrêt des médicaments non indispensables
- hydrater selon les besoins (+ vitamine B1 au moins 100 mg/j)
- sédation : éviter les médicaments si possible sinon :
 - Halopéridol (Haldol) : 0,5 à 2 mg i.v. toutes les 1 à 2h ou 2 à 3x/j p.o.
 - Prothipendyl (Dominal) : 40 à 80 mg le soir p.o. ou i.m.
- en cas de délirium tremens : vitamine B1, hydratation, diazepam 10 à 20 mg p.o. toutes les 1 à 2h jusqu'à sédation (i.v. si agitation extrême) sans dépasser 200 mg par 24 heures.

Démences

Démence d'Alzheimer

- Maladie fréquente à prendre en considération lors du diagnostic différentiel de certaines présentations cliniques et des démences.
- Elle est souvent ignorée.

Facteurs favorisants

- Age
- Niveau socioculturel bas
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Hypercholestérolémie
- Hyperhomocystéinémie

Tableau clinique

- Troubles de la mémoire

ET

- Troubles du langage : « savoir dire »
 - du manque du mot jusqu'à l'absence totale de langage parlé, écrit
 - perte du sens des mots, jargon puis mutisme
- Troubles praxiques : « savoir faire »
 - toilette/habillage/manger
 - utiliser des objets courants
- Troubles gnosiques : « savoir reconnaître » ses proches, sa photo....
- Troubles de l'orientation temporo-spaciale
- Troubles psychologiques et comportementaux : dépression, anxiété, apathie; agitation, déambulation, agressivité, fugues, délires,...

Circonstances diagnostiques

- Signes annonciateurs : confusion ; perte d'autonomie : 4 IADL (Budget, Téléphone, Médicaments, Moyens de transport)
- Troubles cognitifs d'installation progressive : trouble de la mémoire des faits récents ("radotage") = syndrome amnésique de type hippocampique (le plus précoce)
- Désorientation temporo-spatiale
- Atteinte des fonctions instrumentales : aphasie, apraxie
- Troubles de la pensée abstraite
- Troubles psychocomportementaux : apathie, symptômes dépressifs, agitation, agressivité, anxiété

Critères diagnostiques

- DSM-IV
- NINCDS-ADRDA

Critères diagnostiques de démence selon le DSM-IV

A. Développement de déficits cognitifs multiples, manifestés par, à la fois :

1. un déficit de la mémoire (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations précédemment apprises) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (diminution de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (incapacité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (planifier ou faire des projets, organiser, séquencer ou ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus à une des causes suivantes :

1. autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner un déficit de la mémoire et du fonctionnement cognitif (p.ex. : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. affections générales pouvant entraîner une démence (p.ex. hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. affections induites par une prise de substance.

D. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium

E. La perturbation n'est pas expliquée par un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie

Critères NINCDS-ADRDA de maladie d'Alzheimer

MALADIE D'ALZHEIMER PROBABLE

- * Démence avérée sur la foi d'un MMS < 24 ou IMC > 8
- * Atteinte d'au moins un autre secteur cognitif : aphasie, apraxie, agnosie
- * Détérioration progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- * Absence de troubles de la conscience et d'autres pathologies potentiellement causales
- * Début après l'âge de 50 ans

Arguments additionnels importants

- * Perturbations des activités de la vie quotidienne ou troubles du comportement
- * Histoire familiale, a fortiori si elle est confirmée neuropathologiquement
- * PL normale et EEG normal ou anomalies non spécifiques (ondes lentes)
- * Atrophie à la tomодensitométrie cérébrale, avec progression sur plusieurs examens successifs

Atypies cliniques acceptables après exclusion d'autres causes de démence

- * Paliers dans le cours de la maladie
- * Présence de dépression, hallucinations, idées délirantes, amaigrissement, incontinence, bouffées d'angoisse ou d'agitation, troubles sexuels, insomnies
- * Anomalies neurologiques d'apparition tardive : hypertonie, myoclonies, troubles de la statique, crises d'épilepsie
- * Tomодensitométrie considéré comme "normale pour l'âge"

Atypies cliniques rendant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable incertain

- * Début brutal
- * Signes neurologiques survenant dans le cours de la maladie : hémiparésie, déficit sensitif, déficit du champ visuel, incoordination
- * Crises d'épilepsie ou troubles de la statique de survenue précoce

MALADIE D'ALZHEIMER POSSIBLE

- * Syndrome atypique par : son mode de début, son évolution, sa présentation clinique mais en l'absence d'autre cause de démence
- * En cas de pathologie associée, cérébrale ou générale, qui pourrait entraîner une démence mais, dans le cas particulier, n'est pas considérée comme causale
- * Déficit cognitif sévère, isolé, graduellement progressif (dans un cadre de recherche)

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DE LA DÉMENCE À CORPS DE LEWY

Critère indispensable : troubles neurocognitifs majeurs (notamment troubles attentionnels, dysexécutifs, visuo-spatiaux)

Critères cliniques centraux

- Fluctuations cognitives
- Hallucinations visuelles récurrentes
- Troubles du comportement en sommeil paradoxal
- Syndrome parkinsonien

Critères cliniques suggestifs

- Sensibilité sévère aux neuroleptiques
- Instabilité posturale, chutes répétées
- Dysautonomie : hypotension orthostatique, syncopes, constipation...
- Hypersomnie, hyposmie, autres hallucinations, délires, apathie, anxiété et dépression

Biomarqueurs centraux

- Hypofixation striatale au DAT-scan ou TEP à la fluoro-dopa
- Hypofixation à la scintigraphie myocardique à la MIBG
- Troubles du comportement en sommeil paradoxal (REM)

Biomarqueurs suggestifs

- Préservation du volume hippocampique
- Hypofixation occipitale en TEMP/TEP
- Prédominance des ondes lentes postérieures en EEG

Diagnostic probable : association aux troubles neurocognitifs majeurs de 2 critères cliniques centraux ou de 1 critère clinique central et 1 biomarqueur central.

Diagnostic possible : association aux troubles neurocognitifs majeurs d'1 critère clinique central ou d'au moins 1 biomarqueur central en l'absence d'autre critère clinique central.

Tableau 1. D'après la réf. 1. EEG : électroencéphalogramme ; MIBG : 123-I-métaiodobenzyl-guanidine ; REM : *rapid eye movement* ; TEMP : tomographie par émission monophotonique ; TEP : tomographie par

Bilan

- Tests biologiques : EHC, ionogramme, calcémie, protéines, glycémie, TSH (+ éventuellement vit. B12, folates, sérologie, VIH et syphilis)
- Image cérébrale : RMN (atrophie hippocampique)

Diagnostic différentiel

- Confusion mentale
- Autres démences : neurodégénératives, vasculaires ...

* Démences dégénératives corticales sans trouble moteur

- Maladie d'Alzheimer

- Démence lobaire fronto-temporale (démence fronto-temporale ; aphasie progressive ; démence sémantique)

- Atrophie lobaire

* Démences dégénératives sous-corticales avec troubles moteurs

- Maladie de Parkinson avec démence

- Paralyse supranucléaire progressive (ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski)

- Maladie de Huntington

* Démences dégénératives cortico-sous-corticales avec troubles moteurs

- Démence à corps de Lewy

- Dégénérescence cortico-basale

- Atrophie multisystématisée

* Démences vasculaires

- AVC multiples (*multi infarct dementia* ; lacunes ; hématomes)

- AVC unique dans une zone fonctionnelle stratégique

- Leucoencéphalopathies artériolaires (maladie de Binswanger ; CADASIL ; angiopathie amyloïde)

- Hypoperfusion chronique (exceptionnelle)

- Démence mixte (maladie d'Alzheimer + AVC)

*** Démences infectieuses**

- Paralyse générale syphilitique
- Maladie de Whipple
- Démence liée au virus de l'immunodéficience humaine
- Séquelle d'encéphalite virale (herpétique)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Leucoencéphalopathie sclérosante subaiguë progressive de Von Bogaert

*** Maladie à prions**

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Kuru ; insomnie fatale familiale ; maladie de Gerstmann-Sträussl Scheinker

*** Démences toxiques et alcooliques**

- Intoxications au monoxyde de carbone et anoxies
- Démences post-radiques et post-chimiothérapeutiques
- Démence alcoolique
- Maladie de Marchiafava-Bignami

*** Démences secondaires à une pathologie inflammatoire du système nerveux**

- Sclérose en plaques
- Maladie de Behçet
- Maladie systémiques inflammatoires

*** Démences dysmétaboliques**

- Maladie de Wilson
- Carence en vitamine B12/folates
- Leucodystrophie métachromatique (sulfatidose)
- Adrénoleucodystrophies
- Céroïdo-lipofuchsinose
- Autres neurolipidoses

*** Démences paranéoplasiques**

*** Démences post-traumatiques**

*** Démences neurochirurgicales**

- Hydrocéphalie à pression normale
- Tumeurs

Evolution cognitive :

MMSE (Mini Mental State Examination) Version GRECO (score totale : 0 à 30)

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre au mieux que vous pouvez

* Quelle est la date complète aujourd'hui ?

* Si la réponse est incorrecte, ou incomplète, poser les questions restées sans réponse dans l'ordre suivant : **0 ou 1**

1. En quelle année sommes-nous ?

2. En quelle saison ?

3. En quel mois ?

4. Quel jour du mois ?

5. Quel jour de la semaine ?

* Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons : **0 ou 1**

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?

7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?

8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?

9. Dans quelle province est situé ce département ?

10. A quel étage sommes-nous ici ?

APPRENTISSAGE 0 ou 1

* Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure :

11. cigare citron fauteuil

12. fleur ou dé ou tulipe

13. porte ballon canard

* Répétez les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL 0 ou 1

* Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93

15. 86

16. 79

17. 72

18. 65

* Pour tous les sujets, demander : "voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers" : EDNOM.

Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global).

RAPPEL 0 ou 1

19. cigare citron fauteuil

20. fleur ou dé ou tulipe

21. porte ballon canard

LANGAGE 0 ou 1

22. Montrer un crayon, "quel est le nom de cet objet ?"

23. Montrer votre montre, "quel est le nom de cet objet ?"

24. Ecoutez bien et répétez après moi : "pas de mais, de si, ni de et"

* Posez une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : **0 ou 1**

25. "Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez cette feuille de papier avec la main droite"

26. "Pliez-la en deux"

27. "Et jetez la par terre"

28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : "Fermez les yeux" et dire au sujet : "faites ce qui est écrit"

29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : "Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière".

Cette phrase doit être écrite spontanément.

Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens

PRAXIE CONSTRUCTIVE 0 ou 1

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

"voulez-vous recopier ce dessin" ?

Remarques importantes

- Le MMSE n'est pas un test diagnostique
- Une *affection intercurrente* peut décompenser une maladie d'Alzheimer, comme une infection, un cancer, un globe vésical...
- Se méfier des neuroleptiques, typiques et atypiques, associés à un *excès de mortalité* s'ils sont administrés chez des patients déments.

Table 1. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with 5-FU and levamisole chemotherapy; summary of reports

Authors	Pa- tients	Duration of chemo- therapy weeks	Clinical symptoms/signs	MRI (white matter lesions)	Treatment	Type of recovery
Hook et al. [1]	3	15-19	mental decline, ataxia, speech disturbances, motor signs	supra-, infratentorial with enhancement	corticosteroids, cessation chemotherapy	clinical improvement
Anonymous [11]	1	14	mental decline, ataxia, coma	multiple with enhancement	corticosteroids, immunoglobulins, cessation chemotherapy	partial
Kimmel and Shutt [2]	1	9	ataxia, speech disturbances	multiple with enhancement, supratentorial	cessation chemotherapy	clinical improvement
Passas et al. [4]	1	14	confusion, aphasia, ataxia, motor signs	multiple with enhancement	corticosteroids, cessation chemotherapy	complete
Bozik and Gilbert [6]	1	9	progressive encephalopathy, ataxia	multiple with enhancement	corticosteroids, cessation chemotherapy	complete
Chen et al. [5]	1	8	lethargy, memory loss, motor signs	multiple with enhancement, supratentorial	cessation of levamisole and continuation with 5-FU, corticosteroids	complete (death due to systemic metastasis)
Ferroir et al. [3]	2	11-27	headache, vertigo, ataxia, memory loss, dysarthria	multiple supratentorial with and without enhancement	no treatment, chemotherapy continued	spontaneous remission
Kimmel et al. [7]	1 ¹	8	confusion, ataxia, vertigo, bilateral Babinski	multiple with enhancement, periventricular	corticosteroids, cessation chemotherapy	partial
Present study	2	7-8	abnormal behavior, ataxia, aphasia, motor signs, seizures, coma	multiple with enhancement, supra-, infratentorial	corticosteroids, cessation chemotherapy	partial



Fluorouracil : encéphalopathies hyperammonémiques

● Quelques dizaines d'observations d'encéphalopathies hyperammonémiques imputées au *fluorouracil*.

Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier a analysé 70 observations d'hyperammonémies liées au *fluorouracil*, un antitumoral cytotoxique, enregistrées dans les bases de données de pharmacovigilance française et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ou publiées (1).

61 patients ont eu une altération de la conscience et une somnolence lors d'un traitement à base de *fluorouracil*. L'arrêt des perfusions a été suivi de la régression des troubles chez 57 d'entre eux.

L'hyperammonémie est survenue pendant la première cure pour la moitié des patients, le plus souvent le deuxième jour. L'ammonémie était comprise entre 58 et 712 micromoles par litre, avec une moyenne de 289 micromoles par litre, pour une valeur normale en général inférieure à 55 micromoles par litre (1).

La majorité des patients avaient reçu une chimiothérapie cytotoxique en traitement d'un cancer colorectal avec un protocole Folfox (*fluorouracil* + *oxaliplatine*) ou avec un protocole *fluorouracil* + *cisplatine* (1).

Le mécanisme des hyperammonémies observées sous *fluorouracil*, et des symptômes d'encéphalopathies qui en résultent, n'est pas connu précisément. Une inhibition du cycle de l'urée par un métabolite du *fluorouracil* est évoquée, avec accumulation d'ammoniaque non convertie en urée, mais transformée en glutamine, à l'origine d'une augmentation de la pression intracrânienne et d'un œdème cérébral (2,3). De plus, l'*acide folinique* injectable, souvent associé avec le *fluorouracil*, peut provoquer des hyperammonémies (4). Compte tenu du mécanisme évoqué, il est prévisible que la *capécitabine* et le *tégafur*, des précurseurs du *fluorouracil*, exposent aussi à des encéphalopathies hyperammonémiques (5).

En pratique L'encéphalopathie hyperammonémique est un effet indésirable rare et le plus souvent réversible du *fluorouracil*. Devant une altération de la conscience ou une somnolence au cours d'une chimiothérapie avec le *fluorouracil*, il est utile d'évoquer une hyperammonémie. Il est prévisible que la *capécitabine* et le *tégafur*, des précurseurs du *fluorouracil*, exposent aussi à des encéphalopathies hyperammonémiques.

©Prescrire

Noms commerciaux des médicaments en France F, Belgique B et Suisse CH

acide folinique injectable – F FOLINATE DE CALCIUM AGUETTANT° ou autre ; B VORINA° ou autre ;

CH LEUCOVORIN CALCIUM FARMOS° ou autre

capécitabine – F B CH XELODA° ou autre

cisplatine – F CISPLATINE MYLAN° ou autre ;

B CISPLATINE HOSPIRA° ou autre ; CH CISPLATINE TEVA° ou autre

fluorouracil – F CH FLUOROURACIL TEVA° ou autre ;

B FLURACEDYL° ou autre

oxaliplatine – F CH ELOXATINE° ou autre ; B ELOXATIN° ou autre

tégafur – F CH (–) ; B (en association dans TEYSUNO°)

Extraits de la veille documentaire Prescrire

1- Coccini C et coll. "5-fluorouracil and hyperammonemia" 39^{es} journées de pharmacovigilance, Toulouse: 12-14 juin 2018. *Fundam Clin Pharmacol* 2018 ; 32 (suppl 1) : 33 (abstract PM1-046 : version compète 1 page).

2- Thomas SA et coll. "Fluorouracil-induced hyperammonemia in a patient with colorectal cancer" *Anticancer Res* 2015 ; 35 (12) : 6761-6763.

3- Aparicio T et coll. "5-fluorouracil : metabolism and current indications in digestive cancer treatment" *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 (1) : 38-47.

4- ANSM "RCP-Folinat de calcium Aguettant" 3 août 2018 : 5 pages.

5- Prescrire Rédaction "Fluoropyrimidines orales : capécitabine, etc." *Bull Prescrire* 2019 ; 39 (418 suppl. Interactions médicamenteuses)