



HAL
open science

Dysfonction cognitive après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

Delphine Puechal

► **To cite this version:**

Delphine Puechal. Dysfonction cognitive après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01885582

HAL Id: dumas-01885582

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01885582v1>

Submitted on 2 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté
de Médecine**
Aix-Marseille Université

**Dysfonction cognitive après chirurgie cardiaque sous circulation
extracorporelle.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 17 Octobre 2017

Par Madame Delphine PUECHAL

Née le 13 septembre 1983 à Aubagne (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Directeur

Monsieur le Professeur ALBANÈSE Jacques

Assesseur

Monsieur le Professeur COLLART Frédéric

Assesseur



**Faculté
de Médecine**
Aix-Marseille Université

**Dysfonction cognitive après chirurgie cardiaque sous circulation
extracorporelle.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 17 Octobre 2017

Par Madame Delphine PUECHAL

Née le 13 septembre 1983 à Aubagne (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Directeur

Monsieur le Professeur ALBANÈSE Jacques

Assesseur

Monsieur le Professeur COLLART Frédéric

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHIERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikael	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
 SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

 EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

 BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

 JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Nicolas BRUDER,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse,

J'ai apprécié votre enseignement, votre disponibilité et surtout votre ouverture d'esprit.

Vos connaissances et votre rigueur scientifique, vos qualités pédagogiques et surtout humaines sont un exemple à suivre pour nous tous dans l'exercice de notre profession.

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de ma respectueuse considération et de ma profonde gratitude.

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Catherine GUIDON,

Je vous remercie de m'avoir accordée votre confiance et de m'avoir guidée dans ce travail aux étapes clés de son élaboration, en faisant preuve de beaucoup de bienveillance et de sincérité. J'ai apprécié la qualité de votre enseignement, votre finesse clinique ainsi que vos valeurs humaines.

Vous avez su, par votre disponibilité et votre pragmatisme, rendre la tâche plus facile aux moments les plus critiques.

Soyez assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

REMERCIEMENTS

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur ALBANESE,**

Vous me faites aujourd'hui l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse.

J'ai pu bénéficier de votre enseignement universitaire et clinique, de votre encadrement et de votre soutien depuis mon stage d'interne dans votre service jusqu'à ce jour.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

REMERCIEMENTS

**A notre Maître et Juge,
Monsieur le Professeur COLLART,**

Je suis très honorée de votre présence au sein de mon jury de thèse.

Votre expertise professionnelle en chirurgie cardiaque reconnue de tous fait qu'il était important à mes yeux de pouvoir vous présenter ce travail.

Soyez assuré de mes remerciements les plus sincères et de mon profond respect.

REMERCIEMENTS

A ma famille,

Pour votre force et votre courage face aux épreuves de la vie qui renforcent l'admiration que j'ai toujours eue pour vous. Que ce travail vous soit dédié. Je vous aime tellement.

A mes parents chéris,

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien sans failles et vos encouragements tout au long de ces longues et interminables études. Vous avez toujours cru en moi, et m'avez soutenu sans relâche dans tous mes choix. Je n'aurai jamais pu accomplir autant de choses sans votre présence à mes côtés. Vos précieux conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Merci maman pour ta patience avec moi, ton écoute et ces heures de relecture, pour «chasser» sans relâche mes fautes d'orthographe et de syntaxe. Merci de ton amour de chaque jour et de tout ce que tu fais pour moi.

Merci papa de penser sans cesse à «ta fille», de me protéger et de prendre toujours soin de moi.

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain. Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

A ma jolie Bibi,

Je te remercie de m'avoir éclairé et aidé à tenir bon face à l'adversité au moment où j'étais perdue, de toujours me soutenir et croire en moi comme personne.

Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ces quelques lignes sont le témoignage de mon attachement et de tout mon amour. Merci de me changer les idées, de m'amener dans tes valises, et surtout de m'avoir fait parler baleine cet été. Je suis enfin libre pour vivre encore pleins d'autres aventures avec «Bibi tour» !

A ma Laurence adorée,

Je sais que de là-haut tu veilles sur nous, et qu'en ce moment tu es la plus fière. Ta présence dans mon cœur est pour moi l'un des piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais. Tu es ma force et ma plus grande faiblesse, qui me pousse à vivre encore plus fort chaque jour pour toi.

A ma famille de Toulouse, toujours auprès de moi malgré la distance, Tata Lilian, et Tonton Lucien, mes cousines et cousins.

A mes amis,

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces derniers mois pour achever cette thèse.

A mes fidèles et plus proches amies, qui me redonnent toujours le sourire.

Mes cops de la team Décathlon, Caro, Lili, Julie, Gilles, toujours là en toutes circonstances. On va avoir beaucoup de temps à rattraper.

A Elsa, d'être toujours là à mes côtés, pour tous ces supers moments qu'on passe ensemble. Merci d'avoir été là aux moments délicats de la vie, notre amitié n'en est que plus forte chaque jour. A toutes nos soirées detox-mojito avec Marie et Gaëlle !

A Laetitia, et ses délicieux et sublimes gâteaux (et aux séances de running pour les éliminer !). Je n'aurai pas assez d'une dispo pour faire tout ce qu'on a prévu ! Promis cette année on va au ski ! A Elodie, pour nos sessions IKEA, plage, papotage et patacrêpe. A Marine, pour ton éternelle joie de vivre. A Elena et Sofie, en souvenir de nos joyeuses révisions à la BU.

A toutes celles et ceux qui sont toujours là pour me soutenir et avec qui je m'oxygène. Gabi, on a quelques apéros de retard ! A mon ami chirurgien, Tristan, que le temps est passé vite depuis notre 1^{er} stage d'externe en P2, à notre 1^{er} choix d'interne à la réa ped !!

A Arnaud, pour ton écoute et ton soutien, de prendre le temps de me conseiller malgré ton travail très prenant, et de me changer les idées autour d'une bonne table.

A toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail,

Aux médecins de l'URCV qui ont eu la motivation de réaliser mon test en consultation, et ce, malgré la charge de travail que cela représentait. Je remercie les secrétaires des consultations, et surtout Laurence, qui ont relayé sans relâche mon travail.

Un énorme merci à Marie-France qui a permis de mener à bien cette thèse, et sans qui le recueil et le suivi n'auraient pas été aussi efficace. Merci de m'avoir accordé un peu (beaucoup) de ton temps si précieux et de m'avoir permis de « squatter » le secrétariat des journées durant !

A Vanessa Pauly, qui a su mettre en valeur ce travail. Merci de ton investissement et de ta réactivité face à l'ampleur des données à analyser.

A l'ensemble des médecins de la Timone, de la Conception, et de Toulon qui m'ont vu grandir, et que j'ai eu la chance de croiser sur mon chemin professionnel.

Je vous remercie d'avoir partagé votre savoir. C'est une grande fierté d'avoir évolué parmi vous. Je vous remercie de la confiance dont vous m'avez fait part.

A tous mes co-internes croisés dans mes différents stages pour tous les bons moments et les galères passés tout au long de mon internat., et surtout mes co-internes de la promo 2012, Victor, Jean-Loup, Luca, Marie, Salma, Ornella, Julie, Papinko, Dan, Michel, ... tous ceux avec qui j'ai partagé mes premiers pas, David, Laurent, à mes petites chouchous, Alisée et ma sœur jumelle de Toulon, Caroline, aux internes de l'internat de sainte Musse qui ont vécu/subi ma thèse cet été.

A Xavier et nos gardes en bois, à mes mères spirituelles de l'anesthésie, Michelle Loubat, Pascale Delaitre, à Véronique Reira pour ton écoute attentive et tes conseils.

Merci à mes collègues anesthésistes du bloc de Sainte Musse pour leur disponibilité, leur gentillesse, leur compréhension et leur soutien dans mon travail. Un grand merci à Audrey A. pour m'être venue en aide lors de mes moments de panique !

A celles qui m'ont accompagné tout au long de ma petite vie à l'hôpital : la petite famille des infirmier(e)s et aides-soignant(e)s des Réa poly et de l'URCV qui savent toujours rendre les WE à la réa agréables malgré la charge de travail ; les super IADES du bloc central et les perles du bloc cardio, Laetitia, le génie de la photo, Geneviève et sa douceur, Anne et son efficacité ; les fabuleux IADES et adorables IBODES de Sainte Musse qui m'ont supporté dans tous les sens du terme cet été, et avec qui c'est un réel plaisir de travailler chaque jour ; les filles de Beauregard avec les après-midi « loisir et création » de fleurs et de pompons ! Enfin à ma Doudou, la maman et l'âme de l'URCV, qui prend toujours soin de nous avec tellement de générosité. Tes massages sont fabuleux et ton poulet du Dimanche un vrai délice !

Je remercie toutes les personnes qui m'ont fait l'honneur de se déplacer pour assister à ma thèse.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

« Faites que le rêve dévore votre vie afin que la vie ne dévore pas votre rêve. »

(Antoine de Saint-Exupéry)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	4
I. DYSFONCTION COGNITIVE	6
1. DEFINITION DES TROUBLES COGNITIFS	6
• Trouble neurocognitif LEGER	6
• Trouble neurocognitif MAJEUR	7
• DELIRIUM	7
2. TROUBLES COGNITIFS POST-OPERATOIRES	9
2.1. DEFINITION	9
2.2. DELIRIUM POSTOPERATOIRE (DPO)	10
• Définition	10
• Incidence	10
• Diagnostic	10
• Facteurs de risque	11
• Complications	11
2.3. DYSFONCTION COGNITIVE POSTOPERATOIRE (DCPO)	12
• Définition	12
• Incidence	13
• Diagnostic	14
• Facteurs de risque	14
• Complications	15
II. OBJECTIFS	16
III. PATIENTS ET METHODES	17
1. POPULATION ETUDIEE	17
2. PROTOCOLE	17
2.1. Test cognitif	18
2.2. Recueil de données	20
2.2.1. En préopératoire	20
2.2.2. En peropératoire	21
2.2.3. En postopératoire	22
2.2.4. A la sortie de l'hôpital	23

IV. ANALYSE STATISTIQUE	24
V. RESULTATS	25
1. POPULATION ANALYSEE	25
2. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET OPERATOIRES.....	26
3. DONNEES PEROPERATOIRES	28
4. DONNEES POSTOPERATOIRES	29
5. FONCTIONS COGNITIVES	32
5.1. Codex préopératoire	32
5.2. Codex postopératoire	32
5.3. Complications neurologiques postopératoires	33
5.4. Thématique des troubles cognitifs	35
6. ANALYSE DE LA COHORTE AVEC DYSFONCTION COGNITIVE	36
6.1. Facteurs de risque de DPO.....	36
6.1.1. Analyse univariée	36
6.1.2. Analyse multivariée	37
6.2. Facteurs de risque de DCPO.....	40
6.2.1. Analyse univariée	40
6.2.2. Analyse multivariée	40
VI. DISCUSSION	43
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	43
2. INCIDENCE DES TROUBLES COGNITIFS ET PREVALENCE DES FACTEURS DE RISQUE	
2.1. INCIDENCE	44
2.2. FACTEURS DE RISQUE	46
3. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES COGNITIFS	57
3.1. SYSTEME LIMBIQUE	58
3.2. RESERVE COGNITIVE	58
3.3. RÔLE DU DEFICIT CHOLINERGIQUE	59
3.4. RÔLE DES AGENTS ANESTHESIQUES	60
3.5. RÔLE DE LA CIRCULATION EXTRACORPORELLE	64
3.6. MECANISME EMBOLIQUE	65

3.7. INFARCTUS CEREBRAUX SILENCIEUX	66
3.8. RÔLE DE L'INFLAMMATION	67
4. PREVENTION ET TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS	69
4.1. STRATEGIES DE PREVENTION DU DPO	69
4.1.1. Non pharmacologiques	70
4.1.2. Pharmacologiques	72
4.2. STRATEGIES DE PREVENTION DU DCPO	76
5. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	77
6. PERSPECTIVES	80
CONCLUSION	81
ANNEXES	82
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	96
LISTE DES ABREVIATIONS	108

INTRODUCTION

Historique de la chirurgie cardiaque

Chirurgie et anesthésie cardiaques sont des disciplines dont l'évolution est étroitement liée. La chirurgie cardiaque inaugurale a 70 ans. Il s'agissait d'une commissurotomie mitrale à ciel fermé, réalisée par Charles Bailey en 1948. Par la suite, l'évolution de la technique d'anesthésie n'a cessé de suivre inextricablement celle de la chirurgie cardiaque : introduction de la circulation extracorporelle (CEC) hypothermique en 1951, puis dix ans plus tard, verront le jour les remplacements valvulaires (1961), les pontages aorto-coronaires (PAC) et la transplantation (1967).

Historique de la CEC

La chirurgie cardiaque moderne, telle que nous la connaissons, est due à l'avènement de la machine de CEC dans les années cinquante.

C'est au physiologiste français Jean-Jacques Le Gallois en 1812 que l'on doit l'idée d'une perfusion artificielle : la perfusion de sang dans les carotides de lapins décapités lui avait permis de prouver que la circulation du sang maintenait la fonction de l'organe.

Mais ce n'est qu'en 1937 que John Gibbon parviendra à créer la première machine de circulation extracorporelle complète permettant la survie d'animaux en laboratoire.

Problématique

La chirurgie cardiaque de revascularisation ou de remplacement valvulaire apporte un bénéfice cardiologique immédiat avec un taux de mortalité faible.

Des progrès significatifs dans tous les aspects des soins per et postopératoires tendent à rendre la chirurgie cardiaque plus sûre qu'elle ne l'a jamais été. Cependant, avec la complexité croissante des interventions chirurgicales et le vieillissement de la population, les manifestations neurologiques et les résultats cognitifs défavorables demeurent toujours autant préoccupants.

En effet, malgré les progrès constant de la chirurgie et de l'anesthésie, ainsi que l'amélioration des stratégies de protection cérébrale, les séquelles neurologiques, à type d'accident vasculaire cérébral (AVC), de délirium et de déclin cognitif après chirurgie cardiaque restent toujours constantes et ont même tendance à augmenter du fait d'indications chirurgicales retenues chez des patients de plus en plus âgés présentant des comorbidités.

Elles sont la source d'un handicap physique ou cognitif durable, retentissant sur la qualité de vie allant même jusqu'à limiter la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne et elles accroissent la probabilité de dépendance après l'hospitalisation [5 ; 51 ; 119].

C'est pourquoi depuis une vingtaine d'années, nombre d'auteurs se sont intéressés à ces « effets latéraux » cognitifs. L'identification du mécanisme qui sous-tend les troubles cognitifs demeure difficile et il persiste toujours un débat sur les facteurs qui peuvent être responsables de cette atteinte neurologique.

Introduction du sujet de thèse et des objectifs

Basé sur une étude monocentrique, prospective et observationnelle, l'objectif principal de notre travail était de déterminer l'incidence du délirium et des troubles cognitifs précoces après chirurgie cardiaque sous CEC.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs de risque indépendants qui précipitent ces désordres cognitifs et leurs conséquences en mesurant leur impact sur la mortalité et les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital au sein de cette population.

I. DYSFONCTION COGNITIVE

1. DEFINITION DES TROUBLES COGNITIFS

Le manuel de référence pour évoquer les troubles cognitifs est sans nul doute le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, (également désigné par le sigle DSM, abréviation de l'anglais : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), ouvrage de référence publié par l'Association américaine de psychiatrie décrivant et classifiant les troubles mentaux.

Dans la 5^{ème} version du DSM, le DSM-5, les atteintes neurocognitives nommées *neurocognitive disorders* sont décrites comme un groupe d'atteintes acquises dans lesquelles un déficit clinique primaire est observé dans une ou plusieurs fonctions cognitives.

Cette perturbation neurocognitive consiste en une détérioration cognitive globale, progressive et irréversible altérant les capacités à réaliser les activités quotidiennes de façon autonome, quel que soit leur complexité. L'altération de la mémoire et des capacités d'apprentissage est le symptôme prédominant des atteintes neurocognitives, mais le type, leur sévérité, leur durée, la nature des troubles de comportements qui les accompagnent sont telles que chacune des personnes présentera un tableau clinique qui lui sera propre.

Les troubles neurocognitifs du DSM-5 distinguent le trouble neurocognitif léger du trouble neurocognitif majeur (qui correspond au diagnostic de démence du DSM-IV), du délirium (FIGURE I).

- **Trouble neurocognitif LÉGER**

Le trouble neurocognitif léger est une nouvelle entité. Il apparaissait dans l'annexe du DSM-IV des troubles, nécessitant plus d'études avant d'être reconnu. Il s'agit d'un déclin neurocognitif qui est plus sévère que l'oubli normal lié au vieillissement mais qui n'est pas aussi sévère que la démence.

Les personnes qui rassemblent les critères de ce trouble sont souvent capables d'accomplir leurs tâches quotidiennes mais avec plus de temps et d'effort.

Le trouble n'évolue pas forcément vers une démence.

- **Trouble neurocognitif MAJEUR**

Le trouble neurocognitif majeur correspond à la démence du DSM-IV. La nouveauté qu'apporte le DSM-5 est que les troubles de la mémoire ne sont plus essentiels pour porter ce diagnostic. Le principal symptôme consiste en un changement dans la personnalité.

En effet, il y a des troubles neurocognitifs majeurs dans lesquels la perte de mémoire n'apparaît que tard dans le cours de la maladie. Par exemple, dans la démence fronto-temporale, qui peut apparaître dans la cinquantaine, les troubles de mémoire ne deviennent apparents que beaucoup plus tard dans la vie.

- **DELIRIUM [3]**

Le délirium représente une classe à part d'atteinte neurocognitive.

Aussi appelé syndrome confusionnel aigu, il est caractérisé dans la 4e édition révisée du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-IV-TR), par une perturbation de la conscience et une modification du fonctionnement cognitif qui s'installent en un temps court, quelques heures ou quelques jours, avec une évolution fluctuante au long de la journée. La caractéristique la plus commune de délirium, considérée pour beaucoup comme son signe cardinal, est l'inattention.

La modification du fonctionnement cognitif correspond en un déficit de la mémoire, une désorientation, un trouble de l'élocution ou une perturbation des perceptions (hallucinations).

Son caractère réversible le différencie de l'atteinte neurocognitive.

En effet, même s'il mime l'atteinte neurocognitive légère ou sévère, le délirium peut avoir pour étiologie une problématique physiologique dont le traitement restaurera le fonctionnement cognitif antérieur. A condition que le patient soit protégé de se nuire, le délirium se résout habituellement sans séquelles.

Le délirium est un effet adverse commun rencontré chez les personnes âgées au décours de l'hospitalisation. Il concerne un tiers des patients en réanimation toutes causes confondues.

Il existe trois sous-types de délirium selon la présentation clinique: hyperactif (25%), hypo actif (50%) et mixte (25%). Le sous-type hypo actif est le plus souvent sous-diagnostiqué et de ce fait, peut être associé à une plus grande mortalité que le sous-type hyperactif.

Il n'existe pas de test biologique ou électrophysiologique pour diagnostiquer le délirium. De nombreux tests ont été développés et validés à partir des critères du DSM-5 pour fournir une aide à la pose de diagnostic de délirium et le grader.

Bien que le diagnostic du délirium soit clinique, celui-ci s'appuie donc souvent sur la méthode « CAM » (*Confusion Assessment Method*). Avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 89%, ce test est un outil simple de dépistage à quatre questions, avec une haute fiabilité inter observateur.

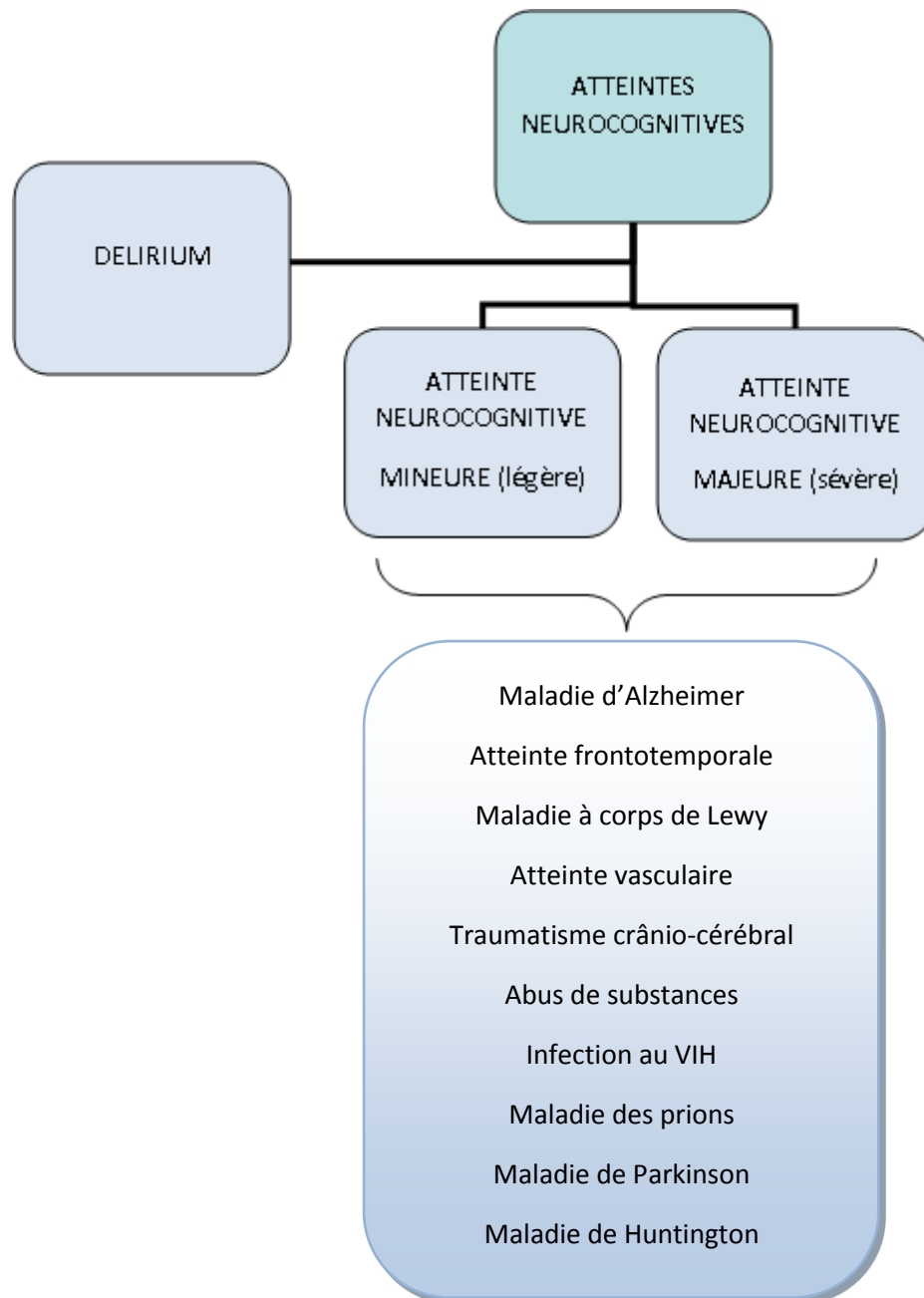


FIGURE I. CLASSIFICATION DES ATTEINTES NEUROCOGNITIVES (DSM-5)

2. TROUBLES COGNITIFS POST-OPERATOIRES

2.1. DEFINITION [34; 97]

Les complications neurologiques après chirurgie cardiaque sont classées en deux catégories par l'*American College of Cardiology* et l'*American Heart Association*:

- **Type-I : Accidents vasculaires (AIT, AVC), coma**

Dans la littérature, les accidents vasculaires ont une incidence variable de 0.4 à 5.4%. Ils surviennent dans deux tiers des cas dans les 48 heures postopératoires. Il s'agit essentiellement d'infarctus cérébraux, les hémorragies intracrâniennes étant exceptionnelles [103].

- **Type-II : Troubles des fonctions supérieures**

Il s'agit de troubles neuropsychiatriques à type de détérioration des fonctions intellectuelles et mnésiques, confusion, désorientation, hallucinations et convulsions, ces dernières n'étant que rarement rapportées dans les suites d'une chirurgie cardiaque (< à 0,1 %). L'incidence des troubles cognitifs postopératoires est très variable selon les études, de 10 à 70 %.

Les fonctions cognitives les plus affectées sont l'attention, la mémoire, la concentration et la rapidité d'adaptation psychomotrice.

Ces atteintes sont regroupées dans la littérature sous la forme de deux entités bien distinctes : le DELIRIUM POSTOPERATOIRE (DPO) et la DYSFONCTION COGNITIVE POSTOPERATOIRE (DCPO).

Les complications neurologiques après chirurgie cardiaque constituent la principale cause de morbidité postopératoire, causant un allongement de la durée d'hospitalisation et sont responsables d'une proportion non négligeable de décès après chirurgie cardiaque avec CEC [5 ; 51 ; 119], avec un taux mortalité pouvant atteindre 10% [97].

2.2. DELIRIUM POSTOPERATOIRE (DPO) [20 ; 45; 51]

Définition

Le délirium postopératoire survient précocement dans les suites d'une intervention, de façon aiguë, avec ou sans intervalle libre, généralement entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure postopératoire. Les symptômes du DPO renvoient à ceux du délirium.

Initialement connu sous le terme de « *ICU psychosis* » puis de « *ICU delirium* » du fait de son apparition en unité de soins intensifs, ces troubles cognitifs prendront le nom de DPO, de par leur prédominance chez les patients chirurgicaux. On le rencontre quel que soit le type de chirurgie, mais il prédomine chez les patients de chirurgie cardiaque.

Incidence [12; 20; 24; 29 ; 51; 70; 97]

L'incidence du délirium précoce en postopératoire de chirurgie cardiaque est extrêmement variable selon et au sein même des différentes séries : de 25 à 79% pour Roach et al., de 16 à 65% pour Denier et al., 21% pour Koster et al.

À partir de 80 études réalisées entre 1966 et 1992, Dyer et al. ont évalué le taux d'incidence moyen de délirium postopératoire de 36,8 %, selon le type de chirurgie, la population concernée et les critères diagnostiques utilisés. Il en ressortait que la chirurgie cardiaque représentait un réel facteur de risque significatif de délirium [24].

Diagnostic

Comme nous avons vu précédemment, le délirium consiste en une apparition aiguë et une évolution fluctuante des symptômes du délire, de l'inattention et de la pensée désorganisée ou d'un niveau de conscience altéré. Chacune de ces caractéristiques est évaluée par le personnel médical et paramédical. Toutefois, le DPO est souvent sous-diagnostiqué voire même non reconnu, en particulier parce qu'il existe une prédominance de la forme hypoactive. Alors que le délire hyperactif est caractérisé par des symptômes actifs tels que l'agitation et une nervosité, le délire hypo actif se caractérise par un certain immobilisme et une absence de réponse. C'est pourquoi, la *Confusion Assessment Method* (CAM) et sa version appliquée aux soins intensifs, la « CAM-ICU », d'utilisation plus longue, est souvent utilisé. Le CAM-ICU est un instrument validé et reconnu pour le diagnostic de delirium du patient hospitalisé en unité de soins intensifs [27 ; 28].

Facteurs de risque

La cause du délirium postopératoire semble être multifactorielle.

Il existe un nombre important de facteurs de risque associés au délirium postopératoire relevé dans la littérature [11; 68]. Le délirium paraît être le résultat des interactions entre les vulnérabilités des patients et les facteurs de précipitation.

Selon Inouye et al., les individus ayant un plus grand nombre de facteurs prédisposants ou précipitants ont le plus grand risque de voir se développer un délirium, la combinaison de ces facteurs entraînant une incidence encore plus élevée de délire [45].

De la méta analyse de Gosselt et al., ressortent 11 facteurs de risque ayant une forte preuve d'une association avec le délirium postopératoire [36]. Parmi les variables prédisposantes, de solides preuves ont été trouvées pour l'âge, les troubles psychiatriques antérieurs, les troubles cognitifs préexistants, et les maladies cérébrovasculaires. Concernant les facteurs de précipitation, un lien ressortait pour le type de chirurgie, la transfusion peropératoire, l'insuffisance rénale postopératoire et l'hypoxémie. Une forte preuve a été trouvée pour l'association entre le délirium postopératoire et la ventilation mécanique prolongée, et la fibrillation auriculaire postopératoire.

Ainsi, l'apparition d'un délirium peut être précipité par la survenue d'une pathologie aigüe associée à des facteurs environnementaux (lumière, bruit...) et iatrogéniques (surdosage ou sevrage en agents pharmacologiques...) sur des sujets présentant des facteurs prédisposants.

Complications [12; 29 ; 45 ; 51]

Le DPO est loin d'être aussi bénin qu'on ne le pense.

Ce dernier accroît la survenue d'état de choc, de défaillances multiviscérales, augmente la mortalité, ainsi que la durée moyenne de séjour (DMS) en réanimation et à l'hôpital.

Koster et al. ont retrouvé un taux de mortalité en chirurgie cardiaque de 13.5% chez les patients avec delirium de *versus* 2.0% chez ceux indemne de delirium [36]. Cette conclusion de mortalité accrue a été corroborée par Gottesman et al. qui ont constaté un taux de mortalité plus élevé chez les patients atteints de DPO après la chirurgie de pontage [37].

La survenue de DPO complique les séjours à l'hôpital de sujets opérés, allongeant ainsi la durée d'hospitalisation, entraîne davantage de réadmission à l'hôpital, engendre des troubles de la mémoire, des difficultés de concentration, des perturbations du sommeil, avec à terme une diminution de la qualité de vie [51 ; 52], et implique un coût non négligeable de dépenses de santé [45]. Des coûts supplémentaires substantiels s'accumulent après la sortie de l'hôpital, en raison du besoin accru d'institutionnalisation, de réadaptation et de soins à domicile. En effet, après un délirium suite à une chirurgie cardiaque, certains patients présentent une dépendance dans les activités de la vie quotidienne, telles que prendre une douche, préparer les repas, se mobiliser (marche avec aide) [51].

Sur le long terme, les patients ayant présentés un DPO voient leur risque augmenté d'être exposé à la survenue d'un déclin de leurs fonctions cognitives et de voir se développer une démence [51]. Les sujets atteints de délirium sont plus susceptibles d'avoir un DCPO précoce, c'est-à-dire à une semaine, sans que leur relation soit pour autant encore élucidée [99].

2.3. DYSFONCTION COGNITIVE POSTOPERATOIRE (DCPO) [20]

Définition [76]

La DCPO est plus difficile à saisir.

Elle recouvre un ensemble plus large de modifications neuropsychologiques conduisant à une détérioration de l'état cognitif dans les suites d'une opération chirurgicale.

La DCPO représente ainsi un déclin des fonctions cognitives, portant sur l'un des grands domaines cognitifs, principalement affectant l'attention visuelle et auditive, la mémoire et les fonctions exécutives, la vitesse sensori-motrice et la flexibilité cognitive, qui durent de quelques jours à quelques semaines après la chirurgie, mais qui peuvent persister jusqu'à plusieurs mois. Les changements dans le statut cognitif après chirurgie fluctuent considérablement, allant d'un simple problème de concentration jusqu'à un délire franc, ou qui peut apparaître de façon plus subtile, voire insidieuse ; sachant que nombre de patients ont un trouble cognitif léger préexistant non diagnostiqué.

La définition de DCPO demeure très controversée, et de nombreuses définitions se lisent dans la littérature, en chirurgie cardiaque et non cardiaque.

À l'heure actuelle, la DCPO n'est pas documentée dans la Classification Internationale des Maladies et n'est pas indiquée comme un diagnostic [86].

Il s'agit d'une complication classique après toute chirurgie majeure non cardiaque et cardiaque sous anesthésie générale, majoritairement chez le sujet âgé, et ceux avec une déficience cognitive préexistante.

Incidence

L'étude princeps relative aux DCPO, l'étude ISPOCD 1 (*International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*) qui a examiné les patients âgés de plus de 60 ans opérés en chirurgie non cardiaque, a mis en évidence des dysfonctions cognitives postopératoires une semaine après l'intervention chez 25.8% des patients et chez 9.9% des patients à trois mois [70; 94]. De la deuxième étude ISPOCD 2 qui s'intéressait aux dysfonctions cognitives mais dans une classe de population plus jeune (40 à 60 ans), l'incidence des DCPO était de 19.2% à une semaine et 6.2% à trois mois [47].

La DCPO est particulièrement bien observée après une chirurgie de pontage aorto-coronaire : un déclin cognitif est relevé dans 53 % des cas à la sortie de l'hôpital, 36 % à six semaines, 24 % à six mois et 42 % à cinq ans, avec une incidence maximale à la sortie de l'hôpital (approximativement de 50 à 80%). La survenue de DCPO précoce est associée de manière significative au développement de troubles cognitifs à long terme (cinq ans) [34; 77].

La DCPO étant plus difficile à décrire, donc à cerner, de grandes variations dans les valeurs d'incidence de déclin cognitif postopératoire sont observées.

D'une manière générale, l'incidence de la détérioration précoce chez les sujets âgés est élevée, avec une résolution graduelle. A un an, le déclin cognitif est souvent indétectable, avec des tests superposables aux évaluations initiales [1 ; 20 ; 103].

La plupart de ces dysfonctions cognitives sont réversibles entre 6 semaines et 6 mois après la chirurgie. Des changements à long terme tels que la difficulté dans le calcul, les directions et les actions complexes peuvent néanmoins persister.

Diagnostic

Si le diagnostic de DPO se base sur la détection d'un ensemble de symptômes se rapportant au délirium, celui de DCPO requière impérativement, pour être posé, la réalisation de tests neuropsychologiques pré et postopératoires [20 ; 76].

Malheureusement, il n'existe actuellement pas de méthodologie standardisée de diagnostic des DCPO.

De nombreux tests cognitifs et neuropsychologiques spécialisés ont été développés pour établir le diagnostic de cette dysfonction cognitive. Le problème est qu'aucun d'entre eux ne permet d'établir un diagnostic de façon suffisamment sensible et spécifique. Pourtant il est important de chiffrer avec précision l'incidence des dysfonctions cognitives postopératoires. Le test cognitif le plus simple d'utilisation et le plus utilisé est le *Mini-Mental-State* (MMS) de Folstein [31].

En pratique, l'identification de la DCPO repose sur la réalisation par un examinateur formé d'un test neurocognitif, complété par l'examen du dossier médical, et d'une fiche d'infirmière pour identifier les symptômes du délirium.

Facteurs de risque

Les mécanismes qui sous-tendent le développement de DCPO ne sont pas clairement établis mais la contribution de certains facteurs de risque semble indispensable à considérer [70 ; 97].

La littérature examinant les facteurs de risque sous-jacents et peropératoires associés à la pathogénèse du déclin cognitif suggère qu'il n'y a pas de facteur causal unique responsable de DCPO. Parce qu'initialement décrite en chirurgie cardiaque où la DCPO est particulièrement fréquente, la principale hypothèse étiologique évoquée dans cette situation est un mécanisme embolique peropératoire majoré par l'hypoperfusion liée à la mise en place d'une CEC.

Les mécanismes potentiels impliqués dans la pathogénèse du déclin cognitif peuvent inclure des facteurs liés au patient (par exemple, une susceptibilité génétique), des facteurs chirurgicaux (tels qu'un phénomène embolique) et une interruption peropératoire de l'homéostasie physiologique (comme une hypoxie-ischémie).

Les différentes études réalisées par le groupe ISPOCD ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risques pouvant être à l'origine de ces différents troubles [47 ; 70], observations confirmées vingt ans plus tard par Monk et al. [71].

Les principaux facteurs de risques retenus dans la survenue de cet événement indésirable étaient : l'âge supérieur à 70 ans, un niveau éducationnel et socio-économique bas, la prémédication par benzodiazépines, le type de chirurgie, la durée de l'anesthésie et/ou de la chirurgie et les complications postopératoires, notamment infectieuses et respiratoires, les durées de séjour et d'hospitalisation. Pour le DCPO tardif, seul l'âge élevé était retenu comme facteur de risque. L'incidence des DCPO semble donc augmenter avec l'âge, toutes chirurgies confondues. Un âge supérieur à 70 ans constituerait un facteur important à prendre en considération.

L'étiologie des DCPO est donc multifactorielle.

Complications

La DCPO, à l'instar du DPO, est associée à une augmentation de l'incidence de la mortalité (de 0,4 à 39 %) quel que soit le type de chirurgie, mais aussi de la morbidité en terme de durée d'hospitalisation, de réhabilitation ultérieure et de complications postopératoires (d'autant plus fréquentes qu'un DPO est intervenu).

En chirurgie cardiaque, la survenue de DCPO est associée à un taux de mortalité (10 à 65%) comparable à celui de l'infarctus du myocarde peropératoire [97].

Les complications postopératoires sont variées : infections (urinaires, respiratoires,...), problèmes d'alimentation, altérations cognitives de longue durée, voire irréversibles. Il y a une forte association entre DCPO (notamment au niveau des tests psychomoteurs ou de mémoire) et la diminution de la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne et donc une plus grande dépendance vis-à-vis des systèmes de soins, avec des répercussions sociales et financières non négligeables.

À long terme, la DCPO pourrait précipiter l'entrée vers la démence des sujets les plus à risque et donc leur institutionnalisation.

En résumé, DPO and DCPO sont des complications classiques après chirurgie cardiaque, menées sous CEC.

Rarement causé par un facteur unique, ce sont des syndromes multifactoriels, résultant de l'interaction de vulnérabilité issue du patient et les atteintes liées à l'hôpital. Le risque de DPO et de DCPO augmente avec le nombre de facteurs de risque présents. Ces altérations cognitives ont des conséquences tant au niveau du coût direct, avec un recours plus fréquent à l'hospitalisation et pour des durées plus longues que du coût indirect, en terme de stress (lui-même prédictif d'hospitalisation) et de morbidité psychologique importante pour ces patients et leur famille [4].

Un diagnostic et une prise en charge précoce ainsi que l'instauration de mesures préventives au cours de la période péri opératoire pourraient permettre de diminuer leur incidence et diminuer ainsi les ressources de santé mises en jeu. Pour cela, il apparait indispensable d'identifier les facteurs de risque de survenue d'évènements cognitifs postopératoires, qui peuvent être liés à la fois au patient et à la période peropératoire. Tandis que la plupart des facteurs prédisposants ne peuvent pas être influencés, nombre de facteurs précipitants peuvent, à un certain degré, être modifiés. [70 ; 97]

II. OBJECTIFS

- OBJECTIF PRINCIPAL : Déterminer l'incidence du DPO et de la DCPO précoce dans les suites d'une chirurgie cardiaque sous CEC
- OBJECTIFS SECONDAIRES :
 - Identifier et déterminer la prévalence des facteurs de risques et des facteurs explicatifs
 - Dégager des facteurs prédictifs de l'émergence des troubles cognitifs
 - Evaluer les conséquences de la survenue d'une dysfonction cognitive postopératoire sur les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital

III. PATIENTS ET METHODES

Une étude prospective observationnelle a été mise en place sur une durée de 12 mois, du 1^{er} février 2016 au 31 janvier 2017, monocentrique au sein du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de la Timone dans les services de l'Unité de Réanimation Cardio Vasculaire (URCV) et de chirurgie cardiaque.

1. POPULATION ETUDIEE

L'analyse concernait l'ensemble des personnes majeures devant bénéficier d'une intervention programmée de chirurgie cardiaque sous CEC. Les patients étaient inclus dans l'étude dès la consultation d'anesthésie, sans restriction liée aux antécédents ni au type de chirurgie.

Nous avons exclus ainsi les chirurgies cardiaques sans CEC, les chirurgies cardiaques relevant de l'urgence, les TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) et les chocs électriques externes (CEE).

Nous avons également exclu les patients éligibles à la chirurgie cardiaque sous CEC mais qui n'étaient pas aptes à réaliser les tests cognitifs du fait d'une barrière linguistique, d'un illettrisme, d'un retard mental, d'un antécédent d'AVC avec séquelles motrices ou phasiques.

2. PROTOCOLE

La principale variable que nous avons cherché à recueillir était la présence ou l'absence de symptômes du délirium après chirurgie cardiaque. Nous avons recherché aussi à évaluer les fonctions cognitives des patients, et à déterminer l'incidence et la prévalence de troubles cognitifs précoces ainsi que les facteurs de risque associés.

Un protocole strict et écrit a été utilisé pour minimiser la variabilité inter observateur.

Les données destinées à l'analyse statistique ont été rendues anonymes en attribuant un numéro pour chaque patient inclus.

Cette étude a reçu un avis favorable de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (ANNEXE I).

2.1. TEST COGNITIF [7]

L'évaluation des fonctions cognitives ne fait pas, à l'heure actuelle, l'objet de consensus. Pourtant, disposer d'une évaluation cognitive préopératoire est indispensable, d'une part pour cibler les patients à risque, et d'autre part pour disposer d'une information sur l'état cognitif de base. Afin de chiffrer avec précision l'incidence des dysfonctions cognitives postopératoires l'utilisation d'outils diagnostiques faciles à utiliser, sensibles et spécifiques, s'avère alors nécessaire.

Le MMS de Folstein est l'outil de référence, mais du fait d'un temps de réalisation trop long (15 minutes environ), il n'est pas adapté à la consultation d'anesthésie.

Le test cognitif qui nous a semblé être le plus simple d'utilisation est le test Codex (*Cognitive disorders examination*). Il est de réalisation facile au lit du patient. C'est pourquoi nous avons orienté notre choix sur ce test pour mener notre étude.

Justification du choix du test Codex

Le test Codex est un test permettant de détecter les démences chez les sujets âgés. Il présente les avantages d'être à la fois très simple et très rapide, d'une durée évaluée à moins de 3 minutes. Cela assure son utilisation par tous médecins spécialisés ou non dans l'évaluation des fonctions cognitives.

Ce test résulte de la combinaison de deux sous-items du MMS de Folstein [31] et d'un test de l'horloge simplifié, ce qui permettait une meilleure discrimination pour le diagnostic de démence selon les critères du DSM-IV. Ainsi, un arbre décisionnel à deux étapes a été élaboré: rappel différé de 3 mots du MMS et test de l'horloge simplifié pour la première étape, et test d'orientation spatiale du MMS pour la deuxième étape (ANNEXE II). Les consignes de passation et de notation sont rappelées dans l'annexe II et III.

Les performances de cet arbre décisionnel du Codex ont été examinées chez 323 patients au cours de consultations mémoires. La sensibilité du test est de 92% et sa spécificité de 85%, avec en outre, une excellente faisabilité et acceptabilité par les équipes sollicitées.

Les conditions requises étaient que le sujet puisse comprendre les consignes et qu'il ait les conditions motrices et sensorielles suffisantes pour réaliser ce test.

Ce test s'avère donc avoir des performances meilleures que celles du MMS : sensibilité similaire et spécificité supérieure. D'autant que le test MMSE est plus long, son interprétation plus complexe et tient compte du niveau d'éducation du patient.

A l'issue du test Codex, sont définies 4 catégories diagnostiques A, B, C, D caractérisées par une probabilité croissante pour le diagnostic de démence : les patients ayant un test normal A ou B ont une faible probabilité d'avoir une démence, les patients ayant une classe C ou D ont un test anormal avec une forte probabilité de démence (ANNEXE III).

Modalités de réalisation

Le test Codex était effectué à deux moments distincts de la prise en charge du patient opéré :

- Lors de la consultation d'anesthésie, 48h minimum avant la chirurgie programmée
- A partir du 6^{ème} jour après la chirurgie, soit approximativement trois à six jours après la sortie de réanimation, en service conventionnel de chirurgie cardiaque

La réalisation du test postopératoire en service conventionnel était également l'occasion de revenir sur le vécu du patient relatif à l'anesthésie et la chirurgie subie, le séjour en réanimation, et ainsi recueillir un ressenti et des événements qui auraient pu échapper aux équipes médicales de réanimation.

Les patients étaient informés par un médecin anesthésiste lors de la consultation d'anesthésie du projet, un document écrit explicatif leur était remis avec celui lié aux risques anesthésiques et leur accord était recherché pour la réalisation du test Codex (ANNEXE IV). Le consentement éclairé était obtenu oralement lors de la consultation d'anesthésie.

2.2. RECUEIL DE DONNEES (ANNEXE V)

Le recueil des données pré/per/postopératoires s'est déroulé en 4 temps.

2.2.1. En préopératoire

Lors de la consultation d'anesthésie, réalisée minimum 48h avant la chirurgie ont été relevés par le médecin anesthésiste:

- Antécédents personnels et comorbidités, notamment HTA, diabète, FA, habitus
- Données biologiques : créatininémie, albuminémie et taux d'hémoglobine
- Données paracliniques : ECG, ETT +/- ETO, coronarographie, TDM thoracique, Doppler des TSAo, EFR
- Prémédication prescrite

A l'issue de la consultation ont été déterminés le score ASA et l'EuroSCORE.

Score ASA (ANNEXE VI)

Le score ASA, ou *Physical status score*, a été mis au point 1941 par la société américaine des anesthésistes *American Society of Anesthesiologists* (ASA).

Il qualifie l'état de santé préopératoire d'un patient.

Il permet d'évaluer le risque anesthésique et d'obtenir un paramètre prédictif de mortalité et morbidité péri-opératoire. Coté de 1 à 6, c'est un indicateur de la probabilité de mortalité péri-opératoire globale. Si ce score est supérieur ou égal à 3, il est considéré comme un facteur de risque anesthésique.

EuroSCORE (ANNEXE VII)

L'EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) a été élaboré par l'*European Association of Cardio-Thoracic Surgery*.

C'est un score unique pour tous les types de chirurgie cardiaque, très utilisé en raison de sa facilité d'emploi.

En 1999, la première version de l'EuroSCORE, publiée par Roques et al., a été établie à partir d'une base de données de 19 030 patients opérés dans 132 centres de 8 pays européens. L'analyse multivariée a mis en évidence 17 critères ayant un impact sur la mortalité opératoire, qui serviront à l'établissement et le calcul de l'EuroSCORE.

L'EuroSCORE permet une prédiction de la mortalité opératoire à 30 jours en additionnant les points obtenus. Lorsqu'aucun facteur de risque n'est présent, la mortalité de base est de 0.4% pour les PAC simples et de 1% pour le remplacement d'une valve. Il est actuellement le score le plus performant pour les populations européennes, bien qu'il présente une tendance à surestimer la mortalité dans les scores bas (< 6) et à la sous-estimer dans les scores élevés. C'est pourquoi il a été recommandé d'utiliser, pour une plus grande précision chez les patients à haut risque, l'EuroSCORE logistique, qui nécessite un calculateur approprié disponible directement sur le site de l'EuroSCORE (www.euroscore.org).

L'EuroSCORE II, révisé en 2011 à partir d'une nouvelle base de données de plus de 22 000 patients, réduit la surestimation du risque calculé par l'EuroSCORE initial. Il permet de refléter une meilleure performance chirurgicale [80].

Trois catégories de patients ont été ainsi définies :

- à risque faible (EuroSCORE : 0-2) présentant une mortalité attendue de 1,27 à 1,29%
- à risque moyen (EuroSCORE : 3-5), avec une mortalité attendue de 2,62 à 3,65%
- à risque élevé (EuroSCORE > 6), avec une mortalité attendue de 10,93 à 11,54%

2.2.2. En peropératoire

Pendant l'intervention chirurgicale ont été recueillis par les médecins et internes en charge du patient, le type de chirurgie, les modalités de l'anesthésie, les amines vasopressives utilisées, la réalisation d'une transfusion de produits sanguins, et les données de la CEC.

Les modalités de l'anesthésie et de la CEC

Le protocole d'anesthésie était le même pour chaque patient.

L'induction consistait en une combinaison d'un agent opioïde, le sufentanil, d'un hypnotique, le propofol et d'un curare pour le relâchement musculaire, le cisatracurium.

L'entretien de l'anesthésie était assuré par l'administration continue de sevofane en pré CEC puis de propofol en per et post CEC, ainsi qu'une administration de sufentanil et de cisatracurium, à la discrétion de l'anesthésiste.

L'accès au cœur était réalisé via une sternotomie médiane.

La CEC était établie avec une canulation artérielle dans l'aorte ascendante, et la canulation veineuse dans l'oreillette droite.

La machine de CEC générait un flux non pulsatile et était équipée d'oxygénateurs membranaires microporeux avec des filtres artériels et des circuits imprégnés d'héparine. Le débit de pompe était maintenu entre 2 et 2.5 L/min/m² de surface corporelle selon la température. La pompe a été amorcée avec une solution cristalloïde conçue pour atteindre un hémocrite minimale de 18%. L'héparine et la protamine ont été utilisées pour l'anticoagulation et le renversement de la coagulation, respectivement. La température corporelle a été réduite à 34 ° C pendant la CEC, suivie d'un réchauffement à une température vésicale supérieure à 35 ° C avant la fin de la CEC. L'objectif de PAm à maintenir était fixé à 60 mm Hg.

2.2.3. En postopératoire

En réanimation, l'attention s'était porté sur le déroulement et les modalités du postopératoire, la survenue de complications, l'analgésie requise, l'utilisation de psychotropes, la durée du séjour en réanimation. Des données des premières 24h ont été dégagées le score IGS II.

Les patients séjournaient en réanimation au minimum 48h en l'absence de complications.

Déroulement et modalités du postopératoire

Après la chirurgie, les patients étaient transférés directement en réanimation.

Une surveillance de 3h minimum était requise avant d'amorcer un sevrage de la ventilation mécanique selon le protocole de soins respiratoires standard.

Les critères suivants ont été utilisés pour extuber le patient: le patient était éveillé, la température du corps était supérieure à 36.5°C, le patient était stable au plan hémodynamique ou nécessitait de faibles doses de support inotrope, les différents dispositifs de drainage étaient peu productifs, d'un débit inférieur à 100 ml / h pendant au moins deux heures, absence de frissons, une diurèse adéquate supérieure à 1ml/kg/h, des mesures respiratoires spontanées de PaO₂ > 80 mm Hg et PaCO₂ <49 mm Hg, un bilan post-opératoire sans anomalies majeures, un ECG superposable à l'ECG préopératoire.

L'analgésie postopératoire avant le réveil a été réalisée en combinant du paracétamol à des analgésiques de palier II ou III. Après l'extubation, l'analgésie était adaptée à l'évaluation de la douleur par une échelle numérique d'évaluation de la douleur.

SCORE IGS II (ANNEXE VIII)

L'indice de gravité simplifié (IGS) ou *Simplified Acute Physiology Score* est un système simplifié d'évaluation de la sévérité, créé par Le Gall et al. à partir d'une appréciation critique du premier système de score pronostique APACHE (*Acute Physiologic and Chronic Health Status*). La définition des paramètres s'est effectuée sur un panel de 13 152 malades de réanimation, originaires de 12 pays différents, dont les États-Unis, et comprenant 137 unités de réanimation différentes. Il comprend 17 paramètres dont le poids de chacun des paramètres peut varier de 0 à 4. Leur cotation se fait à partir des données les plus péjoratives survenant au cours des 24 premières heures passées dans le service de réanimation et prend en compte le type d'entrée : chirurgicale (programmée ou urgente), ou médicale, et trois facteurs de gravité préexistants à l'entrée, que sont une maladie hématologique ou le sida, un cancer ou la présence de métastases.

L'IGS II est le score de gravité le plus utilisé en France et en Europe.

2.2.4. A la sortie de l'hôpital :

A partir du logiciel intranet de l'assistance publique, la durée totale d'hospitalisation, ainsi que le statut vivant ou décédé du patient était recherché.

Ainsi, à l'issu de cet ensemble de données, une distinction a été faite entre :

- Les facteurs PREDISPOSANTS qui relèvent de l'épidémiologie. Ils sont présents avant l'admission en réanimation et ne sont pas modifiables. Ils rendent le patient plus susceptible à la survenue de troubles cognitifs.
- Les facteurs PRECIPITANTS qui accélèrent l'entrée dans les troubles cognitifs. Ils sont liés à la chirurgie, à l'anesthésie, et à la période postopératoire. Ils sont potentiellement évitables par des interventions préventives ou thérapeutiques.
- Les effets ADVERSESES qui en découlent: mortalité, augmentation de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital.

IV. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée par l'unité de biostatistique du CHU de la Conception, à l'aide du logiciel SPSS V20.

ANALYSE DESCRIPTIVE

Une analyse descriptive a été effectuée sur l'ensemble de la cohorte. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de moyennes et d'écart-types pour les variables quantitatives, et en termes de nombre et pourcentage pour les variables qualitatives.

ANALYSE UNIVARIEE

Les analyses comparatives (patients avec DPO et DCPO *versus* patients sans DPO et DCPO) ont été réalisées en utilisant le test du Khi-deux ou exact de Fisher pour les variables qualitatives ou le test de comparaison de moyennes test-t de Student (ou test non paramétrique de Mann-Whitney). Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

ANALYSE MULTIVARIEE

Une analyse de régression logistique multiple a été réalisée pour modéliser le fait d'avoir un codex altéré de catégorie C ou D en postopératoire.

Pour ce faire nous avons réalisé une analyse en stratégie descendante dans laquelle nous avons introduit les variables significatives au seuil $p=0.20$ en univarié en forçant la variable codex préopératoire dans le modèle. Nous avons au final conservé dans le modèle logistique multiple les variables significativement liées au codex post opératoire au seuil alpha de 0.05. Les Odds Ratio (OR) ont été exprimés avec un intervalle de confiance à 95%.

V. RESULTATS

1. POPULATION ANALYSEE

Sur une durée de 12 mois, 706 patients ont été opérés en chirurgie cardiaque (FIGURE II) :

- 6 (0.8%) patients décédés
- 8 (1.1%) patients exclus pour chirurgie cardiaque réalisée sans CEC ou pour sternotomie blanche devant une aorte calcifiée, ayant échappée au scanner de l'aorte thoracique
- 30 (4.2%) patients pour lesquels l'un des critères de jugement, le test Codex, n'avait pu être établi car non interprétable du fait d'une barrière de la langue, d'un illettrisme, d'un retard mental, d'un antécédent d'AVC avec séquelles motrices ou phasiques
- 58 (8.2%) patients n'ont pas été vu, ni en consultation, ni en service de chirurgie cardiaque

Au total, l'analyse a porté sur 604 (85.5%) patients.

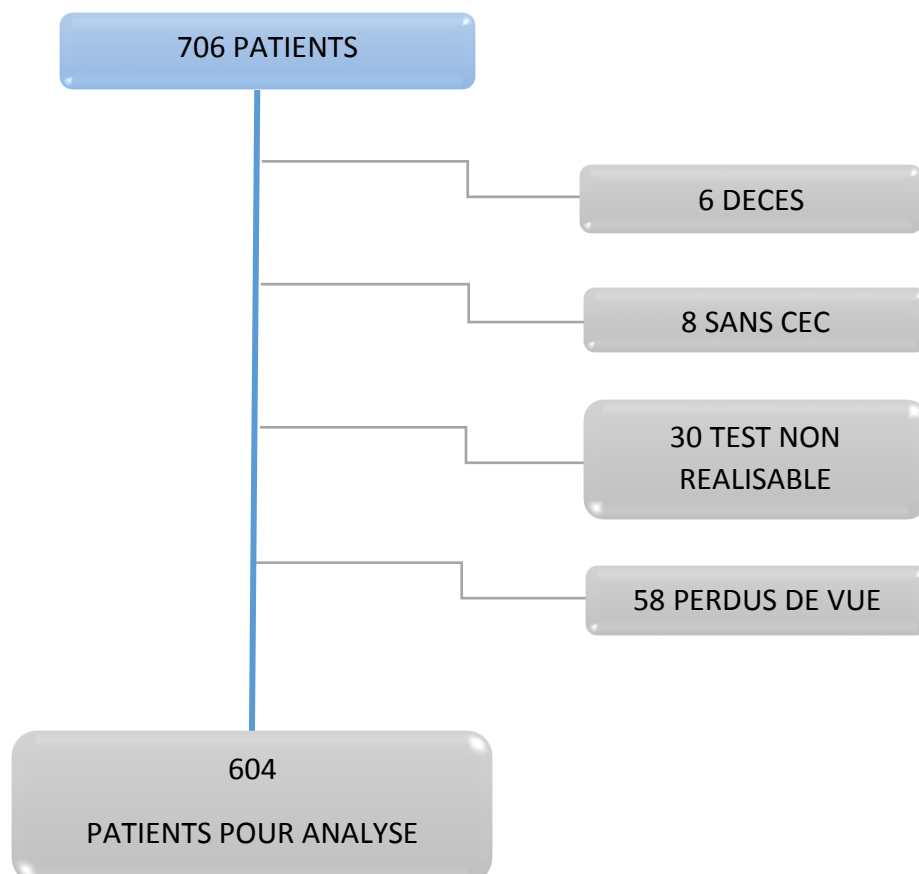


FIGURE II. DIAGRAMME DE FLUX

2. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET OPERATOIRES

Les caractéristiques démographiques et opératoires des 604 patients analysés sont présentées dans le tableau I.

La chirurgie cardiaque concerne davantage les hommes, qui représentent 70.4% de l'effectif. Les patients sont âgés en moyenne de 65 +/- 12 ans. 40% de la population a plus de 70 ans. Le score ASA moyen est de 3 (FIGURE III). L'EuroSCORE moyen est de 5,2.

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaires, l'HTA affectait un patient sur deux. 15% de la population présentait une obésité (IMC > 30kg/m²). Un diabète était présent dans 17% des cas. L'exposition tabagique concernait 46% de la population.

Concernant les atteintes athéromateuses, 7.3% des patients avaient un antécédent d'AVC ou d'AIT préopératoire, 5.5% avaient un terrain d'athérosclérose marqué avec un Doppler des TSAo révélant une sténose des carotides internes supérieure ou égale à 50%. Un antécédent d'arythmie supra ventriculaire était constaté chez 20,7% des patients.

Une insuffisance rénale était présente chez 14.4% des patients.

Une pathologie respiratoire était présente chez 12,7% des patients, à type de BPCO et/ou de SAOS.

Sur un plan neuropsychiatrique, 4% des patients étaient suivis pour un épisode dépressif, 6,8% pour un état anxieux, et 4,8% présentaient une pathologie neurologique parmi les diverses pathologies répertoriées suivantes: épilepsie, migraines, myasthénie, maladie de Parkinson, sclérose en plaque.

Concernant la prémédication, diverses molécules étaient utilisées : les benzodiazépines étaient utilisées dans 32.5% des cas, l'hydroxyzine était choisi dans 27.2%, et 1.7% recevaient un autre traitement, généralement un anxiolytique faisant parti de l'ordonnance du patient (par exemple, le zolpidem). 45.2% des patients ne recevaient aucune prémédication avant l'intervention chirurgicale.

La chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire prédominait (72.4%), et le remplacement valvulaire aortique était l'acte chirurgical le plus fréquemment réalisé par notre équipe chirurgicale (56.7% des remplacements valvulaires), suivi du remplacement valvulaire mitral (35.2%) (TABLEAU II).

Caractéristiques démographiques	Patients N=604
SEXE MASCULIN	425 (70,4%)
SEXE FEMININ	179 (29,6%)
ÂGE (années)	64,93 ± 12,634
POIDS (kg)	75,61 ± 15,268
TAILLE (cm)	169,826 ± 9,0783
IMC (kg/m ²)	25,99 ± 4,751
Comorbidités	
ASA	3,05 ± 0,306
EuroSCORE (%)	5,19 ± 2,637
DIABETE	102 (16,9%)
HTA	314 (52,0%)
FA	125 (20,7%)
TSAo	33 (5,5%)
AVC/AIT	44 (7,3%)
Maladie neurologique	29 (4,8%)
DEPRESSION	24 (4,0%)
ANXIETE	41 (6,8%)
BPCO/SAOS	77 (12,7%)
TABAC	278 (46,0%)
OH	36 (6,0%)
TOXICOMANIE	8 (1,3%)
CREATINEMIE (µmol/L)	94,36 ± 39,300
ALBUMINE (g/L)	41,61 ± 4,137
TAUX HEMOGLOBINE (g/L)	135,92 ± 17,696
Prémédication	
BENZODIAZEPINE	196 (32,5%)
ATARAX	164 (27,2%)
Autre prémédication	10 (1,7%)
Type de chirurgie	
- Valvulaire	437 (72,4%)
- PAC	193 (32,0%)
- Aorte	81 (13,4%)
- Combinée	108 (17,9%)

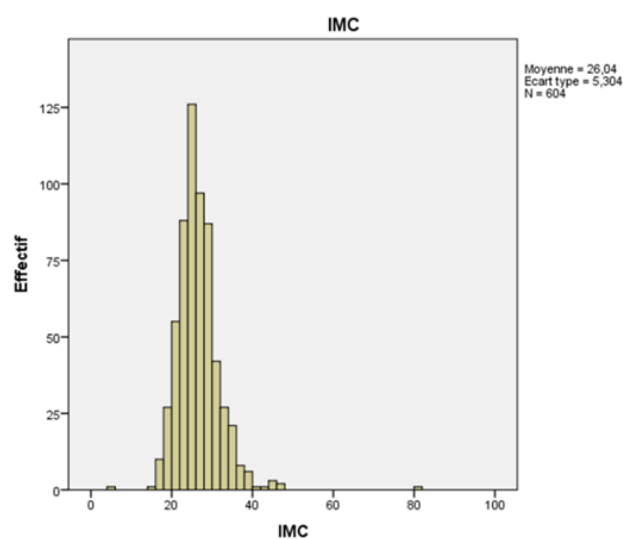
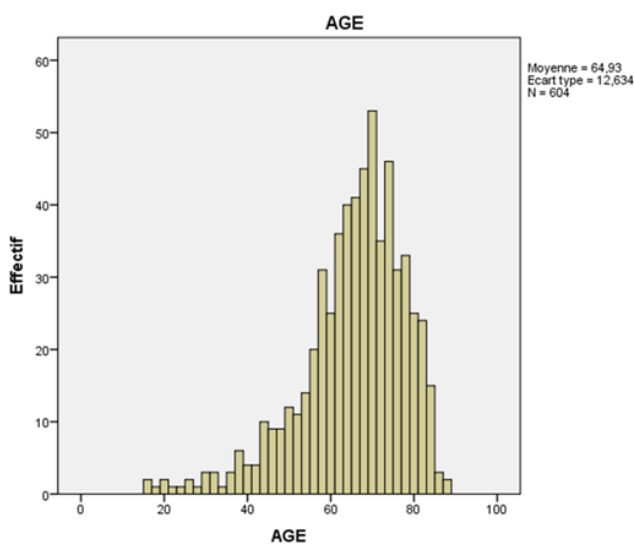


TABLEAU 1 et HISTOGRAMMES. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type ou en nombre et pourcentage (%)

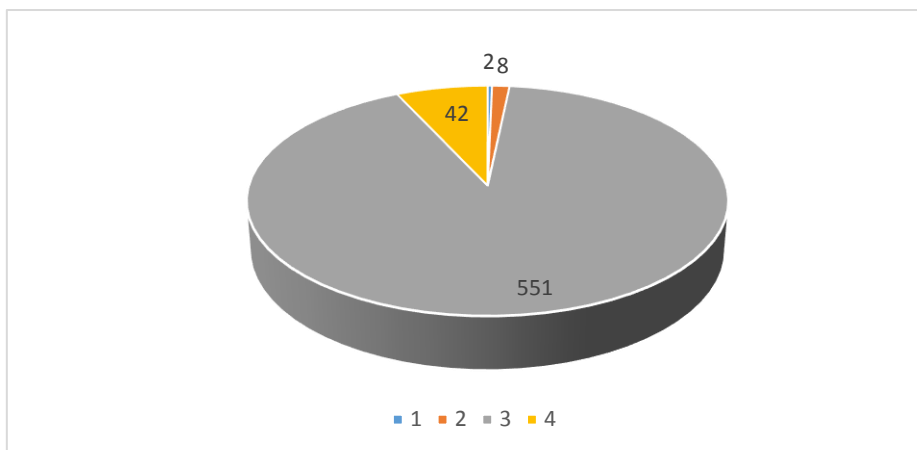


FIGURE III. SCORE ASA

Type de VALVE	Patients N=604 n. (%)
Aortique	252 (41,7%)
Aortique + Mitrale	36 (6,0%)
Aortique + Tricuspide	4 (0,7%)
Aortique + Mitrale + Tricuspide	1 (0,2%)
Mitrale	116 (19,2%)
Mitrale + Tricuspide	12 (2,0%)
Pulmonaire	8 (1,3%)
Pulmonaire + Tricuspide	3 (0,5%)
Tricuspide	6 (1,0%)

TABLEAU II. TYPE DE VALVES OPEREES

3. DONNEES PEROPERATOIRES (TABLEAU III)

L'induction anesthésique utilisait, en plus des agents mentionnés dans le protocole d'anesthésie, les benzodiazépines, en l'occurrence dans notre centre, le midazolam dans 18.2% des cas, et la kétamine dans 33.6% des cas.

Un soutien hémodynamique était requis dans la majorité des situations chirurgicales (90.6%). Les épisodes d'hypotension artérielle étaient fréquents. La stabilisation de l'hémodynamique faisait appel en première intention à de l'éphédrine dans 55% des cas et de la phényléphrine dans 73.7% des cas. Les amines utilisées sont reportées dans la figure IV.

Au cours de la chirurgie, des pertes sanguines importantes (>500 ml) avec retentissement hémodynamique ont motivé le recours à une transfusion de sang, de plaquettes ou de plasma dans 5,3% des cas.

La durée de CEC moyenne était de 98 +/- 40 min. Un clampage de l'aorte a été réalisé dans 97.5% des chirurgies : seul 2,5% des CEC étaient réalisées sans clampage de l'aorte. La durée moyenne de clampage aortique était de 71 +/- 30 min.

Un arrêt circulatoire était réalisé dans 3.1% des actes chirurgicaux.

4. DONNEES POSTOPERATOIRES (TABLEAU III)

Le score IGS II moyen était de 27, indiquant une mortalité prévisible de l'ordre de 7,2%.

La FA postopératoire survenait chez 31.5%. 10.6% présentaient des troubles du rythme et de conduction, dont 7.6% ont nécessité le recours à un pacemaker. La survenue d'un infarctus du myocarde était de 0.8%.

La durée de ventilation mécanique moyenne était de 7 +/- 2h.

La mise en œuvre d'une VNI s'imposait chez 27.3% des patients en raison de leur comorbidité (obésité) d'une part, et d'une hypoxémie d'autre part.

La fonction rénale s'aggravait chez 19.5% des patients, et imposait le recours à l'épuration extra rénale dans 2.2% des cas.

La reprise chirurgicale pour saignement intéressait 4.8% de la cohorte. 14.4% des patients ont été transfusés dans la période postopératoire.

Concernant le recours aux amines, 45.9% des patients nécessitaient un soutien hémodynamique (FIGURE V).

L'analgésie postopératoire était assurée en grande majorité par du paracétamol à 99.2%, les 0.8% concernaient les patients dont l'administration de paracétamol était impossible en raison d'un antécédent d'allergie. Les co-analgésiques utilisés étaient par ordre de fréquence d'utilisation, le tramadol (97%), l'acupan (55.1%), et la morphine (22.2%).

La durée moyenne de séjour en réanimation était de 5 +/- 1 jours.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 18 +/- 4 jours.

Le taux de mortalité était de 0,85%.

Caractéristiques peropératoires	Patients N=604
Induction	
- Benzodiazépine	111 (18,4%)
- Kétamine	203 (33,6%)
Soutien hémodynamique	
- Ephédrine	336 (55,6%)
- Néosynéphrine	445 (73,7%)
- Noradrénaline	276 (45,7%)
- Adrénaline	9 (1,5%)
- Dobutamine	154 (25,5%)
- Corotrope	4 (0,7%)
Transfusion	32 (5,3%)
Durée de CEC	98,73 ± 40,703
Durée de CLAMPAGE AORTIQUE*	71,64 ± 29,997
Arrêt circulatoire	19 (3,1%)
Caractéristiques postopératoires	
IGS.II	27,64 ± 9,563
Soutien hémodynamique	
- Noradrénaline	277 (45,9%)
- Adrénaline	7 (1,2%)
- Dobutamine	163 (27,0%)
- Corotrope	3 (0,5%)
Reprise chirurgicale	29 (4,8%)
Transfusion	87 (14,4%)
FA	190 (31,5%)
Troubles du rythme	64 (10,6%)
VNI	165 (27,3%)
Créatininémie	96,74 ± 60,139
Analgsie	
- Paracétamol	599 (99,2%)
- Topalgic	586 (97,0%)
- Acupan	333 (55,1%)
- Morphine	134 (22,2%)
DPO	
- Agitation	46 (7,6%)
- Délire	15 (2,5%)
- Hallucinations	28 (4,6%)
- DTS	47 (7,8%)
Traitement DPO	
- Neuroleptique	21 (3,5%)
- Propofol	2 (3,3%)
- Autres	22 (3,6%)
Durée Ventilation Mécanique	7,09 ± 13,838
Durée séjour de réanimation	4,90 ± 3,306
Durée Hospitalisation	18,03 ± 17,426

*17 CEC sont réalisées à cœur battant sans clampage aortique

TABLEAU III et HISTOGRAMMES.

CARACTERISTIQUES PER ET POSTOPERATOIRES

Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type

ou en nombre et pourcentage (%)

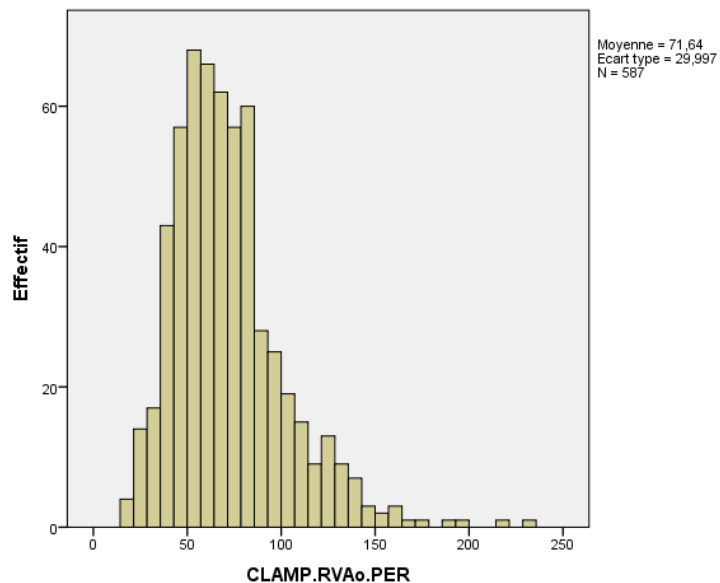
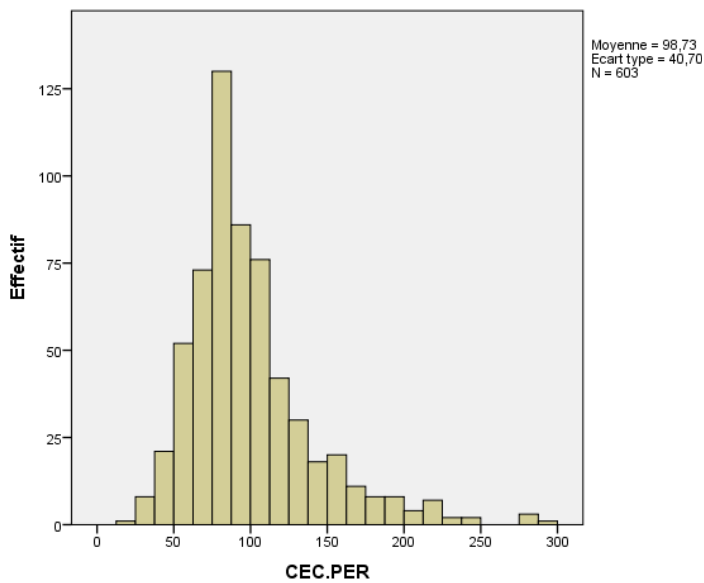


TABLEAU III et HISTOGRAMMES.
CARACTERISTIQUES PER ET POSTOPERATOIRES (SUITE)

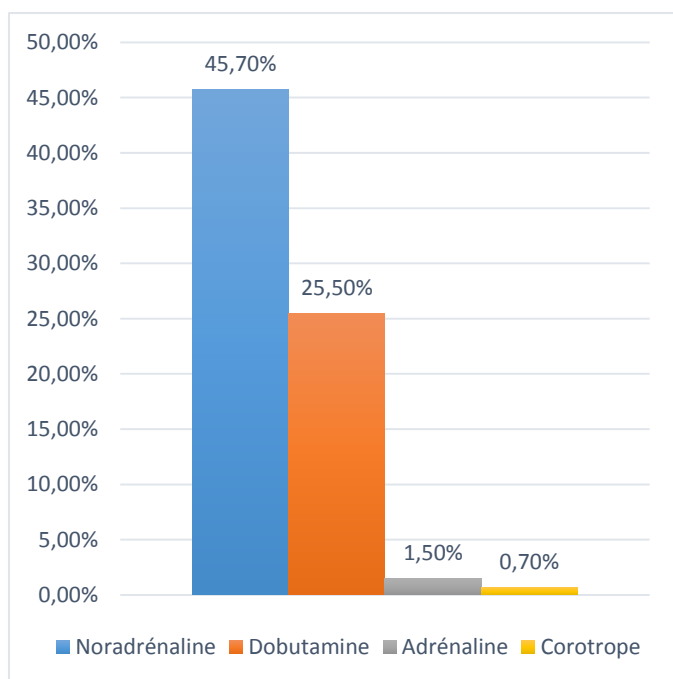


FIGURE IV. AMINES PEROPERATOIRES

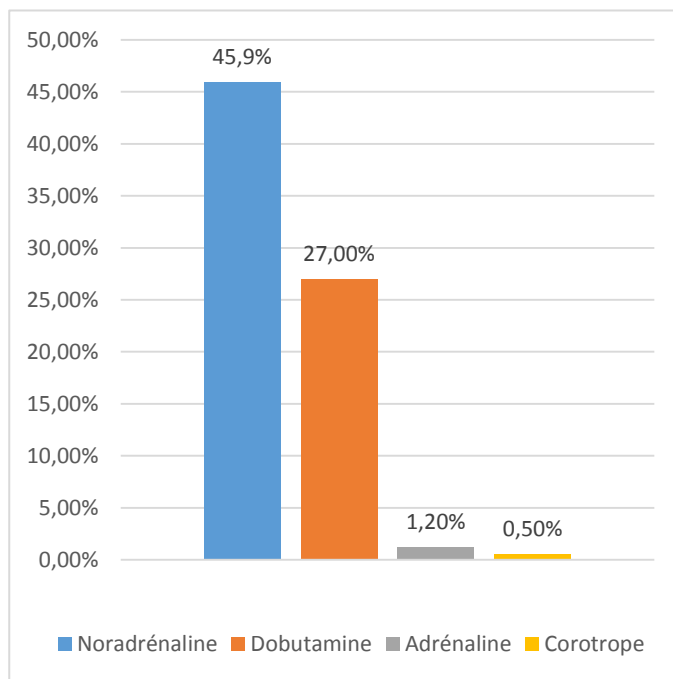


FIGURE V. AMINES POSTOPERATOIRES

5. FONCTIONS COGNITIVES

5.1. Codex préopératoire (FIGURE VI)

Le Codex a permis de démasquer 18% (n=109) de patients qui avaient un score préopératoire anormal C ou D, prédictif d'un risque de démence supérieur à 70%.

5.2. Codex postopératoire (FIGURE VII)

Une semaine après la chirurgie, 25.3% (n=153) des patients ont déclaré avoir eu des hallucinations pendant le séjour en réanimation, et 26.3% (n=159) ont réalisé un score C ou D au test Codex. Les patients qui ont réalisé un score Codex postopératoire C/D présentaient un âge moyen de 69 ± 10 ans.

Une détérioration du résultat au test Codex s'observait donc dans 21.9% des cas (n=132 patients), qui prédominait chez les patients appartenant à la catégorie C (75%), à savoir ceux qui présentaient déjà une dysfonction cognitive avant l'intervention chirurgicale (TABLEAU IV).

Pour 78.1% des participants, le résultat au test Codex était soit le même (70.6%, n= 427), soit en amélioration (7.5%, n= 45).

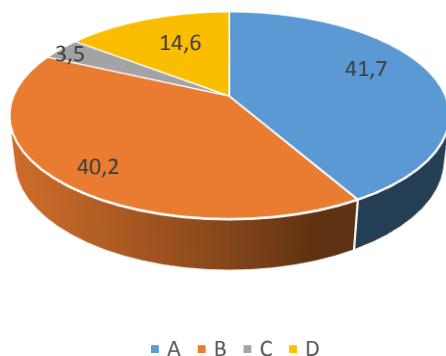


FIGURE VI. CODEX PREOPERATOIRE

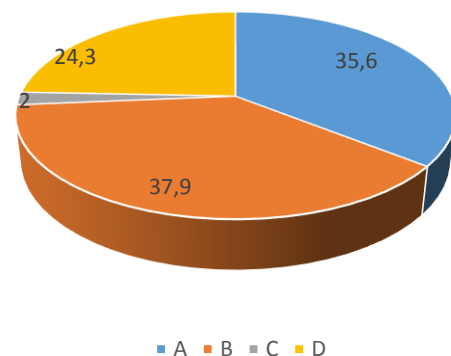


FIGURE VII. CODEX POSTOPERATOIRE

		Codex postopératoire				Total
		A	B	C	D	
Codex préopératoire	A	74.2% (188)	18.3% (46)	0.8% (2)	6.7% (17)	253
	B	9.5% (23)	69.1% (168)	1.2% (3)	20.2% (49)	243
	C	0% (0)	0% (0)	25% (5)	75% (15)	20
	D	35.7% (5)	17% (15)	2.3% (2)	75% (66)	88
Total		216	229	12	147	604

TABLEAU IV. DETERIORATION DU SCORE CODEX

5.3. Complications neurologiques postopératoires (TABLEAU V)

5.3.1. DPO (FIGURE VIII)

Un DPO était observé par le personnel médical et paramédical dans 13,2% des cas.

La survenue d'un DPO pouvait nécessiter le recours à une prise en charge médicamenteuse par neuroleptique (3.5%), propofol (0.5%), ou par d'autres traitements variés (notamment la dexmédétomidine) à la discrétion des médecins (3.6%).

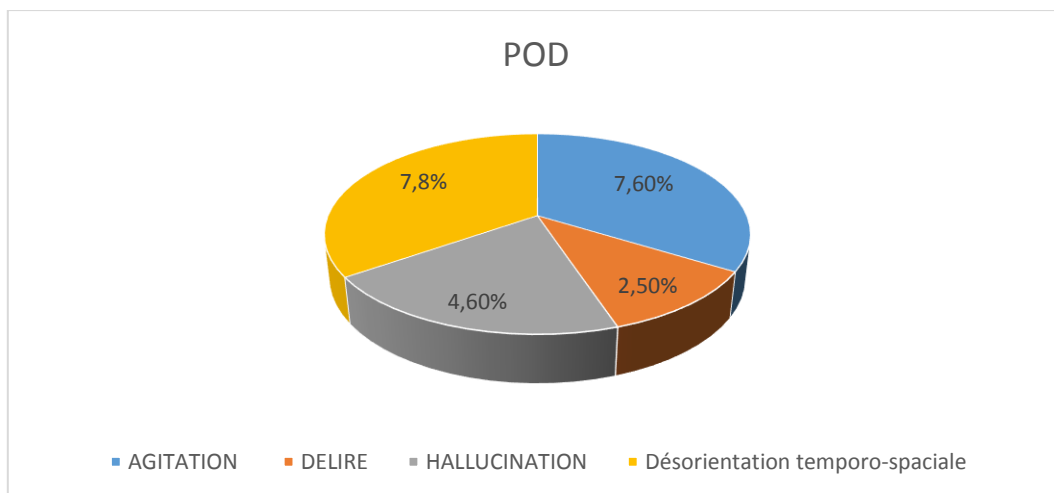


FIGURE VIII. POSTOPERATIVE DELIRIUM

DPO et Codex préopératoire

La prévalence du DPO est d'autant plus élevée que le score Codex préopératoire est altéré ($p=0.041$).

La survenue d'agitation, de délire, et de désorientation temporo-spatiale est statistiquement corrélée à un Codex préopératoire dégradé (respectivement $p=0.055$, $p=0.041$, $p=0.001$).

En revanche la survenue d'hallucinations n'est pas corrélée de manière significative au Codex préopératoire ($p=0.293$).

DPO et Codex postopératoire

Le DPO est corrélé de manière significative à la DCPO : 32% des patients ayant eu un DPO ont présenté une DCPO ($p=0.003$).

5.3.2. AVC

Trois patients ont présenté un AVC (0,5%).

La survenue d'AVC était elle aussi corrélée de manière significative à un Codex préopératoire médiocre de type D.

5.3.3. Convulsions

Les convulsions survenaient dans 1% des cas.

En revanche, aucun lien significatif entre codex préopératoire et la survenue de convulsions en postopératoire n'a été retrouvé.

	Effectif/604	Codex PREOPERATOIRE				p-value
		A	B	C	D	
AGITATION	46	4,4%	9,1%	9,5%	12,5%	0,055
DELIRE	15	0,8%	3,3%	9,5%	3,4%	0,041
HALLUCINATIONS	28	3,2%	6,2%	0,0%	5,7%	0,293
DTS	47	2,8%	9,9%	14,3%	14,8%	0,001
DPO (=Σ des 4 items)	80	7,1%	16,9%	14,3%	20,5%	0,002
AVC	3	0,0%	0,0%	0,0%	3,4%	0,001
CONVULSION	6	1,2%	0,4%	0,0%	2,3%	0,456
Détérioration score Codex	132	25,8%	21,4%	75%	0%	0,000

TABLEAU V. Troubles neurologiques et Codex préopératoire

5.4. Thématique des troubles cognitifs

En réanimation, 80 patients (13.2%) ont présenté au moins un symptôme de délirium. Cependant un quart des patients (25.3%) rapportaient lors de la réalisation du test postopératoire en service, des symptômes de delirium, à type d'hallucinations pour la plupart, et une amnésie du séjour en réanimation.

Les hallucinations

Elles étaient largement au premier plan des troubles cognitifs postopératoires.

Les hallucinations étaient majoritairement visuelles.

Elles étaient à type de persécution (attaque du GIGN, étranglement), de harcèlement, de distorsion des objets et des murs autour, de visions effrayantes (feux follets, monstres, corps sans têtes), ou d'animaux (animaux de compagnie/mouches volantes/insectes au plafond), de présence de proches (généralement les défunts) ou d'autres personnes inconnues et étranges. Les rêves étranges, psychédélics, extravagants, étaient très souvent rapportés, avec une impression de flotter qui dominait.

En revanche, les hallucinations auditives étaient rarement désagréables, les patients entendaient souvent de la musique douce.

Il existait une véritable peur de ces hallucinations, et surtout une peur d'en parler.

Les hallucinations non effrayantes étaient souvent assez bien critiquées par les patients, surtout celles liées à la présence de leur animaux de compagnie à leur côté dans le box de réanimation.

L'agitation

L'environnement de la réanimation (douleur, bruit, perte de contrôle du corps) génère du stress pouvant majorer l'agitation. Forme active du delirium, l'agitation était notamment favorisée par l'anxiété, la difficulté pour le patient de communiquer, la faim, la soif, les troubles du sommeil, la contention physique et son traitement par des agents sédatifs. L'agitation avait des conséquences péjoratives sur la morbi-mortalité et était à l'origine de nombreux effets indésirables dont l'auto-extubation, l'arrachement accidentel de cathéters, de drains cardiaques, des électrodes épiscopiques. Parce qu'ils se mettaient en danger, l'agitation imposait de ce fait, souvent une contention physique ou chimique.

DCPO précoces

Trois à six jours après la chirurgie, en service, les patients rapportaient fréquemment une amnésie de la période postopératoire en réanimation. Ils se souvenaient juste avoir été confus.

Ils témoignaient d'une grande anxiété, d'un sentiment de peur et d'impuissance, voire même parfois d'oppression, et d'une sensation de désorientation dans le temps et l'espace.

Ils ressentait un changement de caractère et d'humeur, et le maintien de propos incohérents persistait lors de la réalisation du test Codex postopératoire.

Des impressions de déjà vu, déjà vécu étaient très souvent rapportées.

A noter, la grande majorité des patients présentant un délirium ne se souvenaient pas d'avoir été sujet au delirium, seuls 48,8% se souvenaient avoir eu un DPO.

A l'inverse, 21.80% patients rapportaient un souvenir de confusion, alors qu'il n'a pas été diagnostiqué de délirium en reanimation.

6. ANALYSE DE LA COHORTE AVEC DYSFONCTION COGNITIVE

6.1. DPO : Facteurs de risques

6.1.1. Analyse univariée

Sur la base de l'analyse univariée, la régression logistique a identifié 25 facteurs prédictifs indépendants de DPO statistiquement significatifs ($p < 0.05$).

On a relevé ainsi (TABLEAU VI):

- Facteurs prédisposants : âge avancé > 69 ans, FA et insuffisance rénale préopératoire, pathologie obstructive pulmonaire, prémédication hors benzodiazépine, EuroSCORE > 6, l'état cognitif préopératoire.
- Facteurs précipitants : durées de CEC > 113 minutes et de clampage aortique > 80 minutes, le recours à des inotropes et le soutien hémodynamique postopératoire, l'adrénaline ressort comme facteur de risque isolé en peropératoire, score IGS II > 32, reprise chirurgicale, transfusion postopératoire, une durée de ventilation mécanique > 10h, VNI, FA, la survenue de troubles du rythme et de conduction, la nécessité de pacemaker, l'insuffisance rénale postopératoire et l'EER, la survenue d'AVC et de convulsions.

En ajoutant les données recueillies lors de la réalisation du test Codex relatives au ressenti et vécu du patient, au sein desquelles beaucoup de symptômes appartenant au DPO étaient relatés, les mêmes facteurs de risque ressortaient de l'analyse.

On relevait davantage d'expérience de délirium rapporté par les patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique.

Les patients rapportaient davantage de troubles cognitifs lors de l'examen clinique postopératoire lorsqu'ils étaient sujet à un DPO ($p < 0,001$).

La survenue de DPO était associée de manière significative à un allongement des durées de séjour en réanimation et à l'hôpital.

6.1.2. Analyse multivariée

Les variables initialement proposées pour rentrer dans le modèle ont été celles dont la p-valeur en analyse univariée était inférieure à 0.20, soit 28 variables.

Cinq facteurs de risque ont été identifiés comme ayant un rôle statistiquement significatif et indépendant de survenue de DPO (TABLEAU VII) : deux facteurs prédisposants, le sexe masculin ($p=0.028$), l'EuroSCORE élevé ($p < 0.0001$), et trois événements précipitants postopératoire, représentés par l'implantation de pacemaker ($p=0.001$), la réalisation d'une transfusion de produits sanguins ($p=0.001$), et le recours à la VNI ($p=0.001$).

	<i>p valeur</i>	OR	IC 95%
Sexe	0,028	2,0	[1,1 ; 3,7]
EuroSCORE	<0,0001	1,2	[1,1 ; 1,4]
Pacemaker	0,001	3,3	[1.6 ; 6.6]
Transfusion	0,001	2,8	[1.5 ; 5.1]
VNI	0,001	2,5	[1.5 ; 4.2]

TABLEAU VII. ANALYSE MULTIVARIEE - Facteurs de risque de DPO

<i>Caractéristiques</i>	Pas de DPO	DPO	p-valeur	Pas de DPO + troubles cognitifs postopératoires	DPO + troubles cognitifs postopératoires	p-valeur
Données préopératoires						
ÂGE	64,3 ± 12,4	69,2 ± 13,6	0,001	63,6 ± 12,8	67,7 ± 11,8	<0,0001
SEXE FEMININ	161	18 22,50%	0,133	127	52 26,80%	0,295
SEXE MASCULIN	363	62 77,50%		283	142 73,20%	
IMC	26 ± 4,8	25,7 ± 4,5	0,51	25,9 ± 4,8	26,1 ± 4,7	0,57
Diabète	89	13 16,20%	0,87	66	36 18,60%	0,451
HTA	265	49 61,20%	0,075	207	107 55,20%	0,284
FA	97	28 35,00%	0,001	74	51 26,30%	0,020
TSAo	26	7 8,80%	0,19	19	14 7,20%	0,192
Taux d'Hémoglobine	136 ± 17,6	135,5 ± 18,2	0,81	136,3 ± 17,6	135,2 ± 17,9	0,47
Albuminémie	42,6 ± 20,5	41,2 ± 3,6	0,57	42,8 ± 23,1	41,4 ± 3,5	0,42
Insuffisance rénale	69	18 22,50%	0,027	54	33 17,00%	0,21
BPCO/SAOS	60	17 21,20%	0,014	46	31 16,00%	0,101
Tabac	238	40 50,00%	0,444	194	84 43,30%	0,355
Alcool	30	6 7,50%	0,610	22	14 7,20%	0,37
Toxicomanie	7	1 1,20%	0,999	7	1 0,50%	0,447
AVC/AIT	35	9 11,20%	0,143	28	16 8,20%	0,531
Maladie neurologique	24	5 6,20%	0,57	21	8 4,10%	0,592
Dépression	19	5 6,20%	0,23	16	8 4,10%	0,897
Anxiété	39	2 2,50%	0,102	32	9 4,60%	0,149
Prémédication			0,017			0,031
- Benzodiazépine	181	15 18,80%		147	49 25,30%	
- Autres	112	23 28,80%		85	50 25,80%	
- Aucune	231	42 52,50%		178	95 49,00%	
Codex préopératoire A/B			0,041			0,024
C/D	436	59 73,80%		346	149 76,80%	
	88	21 26,20%		64	45 23,20%	
EuroSCORE	5 ± 2,6	6,7 ± 2,5	<0,001	4,9 ± 2,6	5,9 ± 2,6	<0,001
Données peropératoires						
Chirurgie valvulaire	372	65 81,20%	0,06			
PAC	171	22 27,50%	0,359			
Chirurgie de l'Aorte	67	14 17,50%	0,252			
Chirurgie combinée	88	20 25%	0,074			
Type de valve						
- Aortique	248	45 56,20%	0,137	187	106 54,60%	0,03
- Mitrale	137	28 35,00%	0,098	112	53 27,30%	0,999
- Tricuspide	20	6 7,50%	0,138	17	9 4,60%	0,781
- Pulmonaire	10	1 1,20%	0,682	7	4 2,10%	0,752
Benzodiazépine	100	11 13,80%	0,251	79	32 16,50%	0,411
Kétamine	179	24 30,00%	0,463	143	60 30,90%	0,337
Soutien hémodynamique	478	70 87,50%	0,285	374	173 89,20%	0,422
- Ephédrine	288	48 60,00%	0,398	228	108 55,70%	0,989
- Néosynéphrine	393	52 65,00%	0,059	307	138 71,10%	0,329
- Noradrénaline	232	44 55,00%	0,073	179	97 50,00%	0,144
- Adrénaline	4	5 6,20%	0,003	4	5 2,60%	0,155
Inotropes	130	27 33,80%	0,089	107	50 25,80%	0,932

- Dobutamine	128	26	32,50%	0,123	106	48	24,70%	0,77
- Corotrope	3	1	1,20%	0,434	2	2	1,00%	0,442
Transfusion	26	6	7,50%	0,417	20	12	6,20%	0,503
Durée de CEC	96,6 ± 39,8	112,8 ± 44,1		0,001	95,9 ± 39	104,7 ± 43,5		0,02
Clampage Aorte	509	78	97,50%	0,996	399	188	96,90%	0,578
Durée de Clampage	68,4 ± 31,1	79,4 ± 34		0,004	68,9 ± 31,3	72 ± 32,4		0,26
Arrêt circulatoire	14	5	6,20%	0,093	13	6	3,10%	0,939
<i>Données postopératoires</i>								
IGS II	26,9 ± 9,1	32,4 ± 10,9		<0,001	26,4 ± 9,1	30,2 ± 10,1		<0,001
Soutien hémodynamique	230	48	60,00%	0,007	178	100	51,50%	0,061
Inotropes	136	30	37,50%	0,031	109	57	29,40%	0,472
Reprise chirurgicale	21	8	10,00%	0,042	17	12	6,20%	0,274
Transfusion	61	26	32,50%	<0,0001	44	43	22,20%	<0,0001
Durée ventilation mécanique	6,7 ± 13,9	9,7 ± 12,9		0,058	6,7 ± 15,2	7,9 ± 10,5		0,351
FA	151	39	48,80%	<0,0001	104	86	44,30%	<0,001
Troubles du rythme	47	17	21,20%	0,001	34	30	15,50%	<0,001
IDM	4	1	1,20%	0,510	3	2	1,00%	0,705
Pacemaker	28	18	22,50%	<0,0001	19	27	13,90%	0,000
Insuffisance rénale	89	30	37,50%	0,000	345	139	71,60%	0,000
EER	8	5	6,20%	0,02	3	10	5,20%	<0,0001
VNI	126	39	48,80%	<0,001	90	75	38,70%	<0,001
Analgésie								
- Acupan	294	39	48,80%	0,218	231	102	52,60%	0,385
- Topalgic	509	77	96,20%	0,72	399	187	96,40%	0,532
- Morphine	112	22	27,50%	0,219	85	49	25,30%	0,211
DPO								
- Agitation		46	57,50%	<0,0001		46	23,70%	<0,001
- Délire		15	18,80%	<0,0001		15	7,70%	<0,001
- Hallucinations		28	35,00%	<0,0001		28	14,40%	<0,001
- DTS		47	58,80%	<0,001		47	24,20%	<0,001
Troubles cognitifs	114	39	48,80%	<0,0001		153	78,90%	0,001
AVC	0	3	3,80%	0,002	0	3	1,50%	0,033
Convulsion	1	5	6,20%	<0,001	1	5	2,60%	0,033
Durée séjour réanimation	4,4 ± 2,3	8,3 ± 6		<0,001	4,2 ± 2,1	6,3 ± 4,6		<0,001
Durée hospitalisation	17,3 ± 18	23,1 ± 12,2		<0,0001	16,7 ± 8,8	20,9 ± 27,8		0,04

TABLEAU VI. ANALYSE UNIVARIEE - Facteurs de risques de DPO

Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type ou en nombre et pourcentage (%)

6.2. DCPO : Facteurs de risques

6.2.1. Analyse univariée

Sur la base de l'analyse univariée, la régression logistique a identifié 19 facteurs prédictifs indépendants de DCPO précoces statistiquement significatifs ($p < 0.05$). Ces facteurs de risque apparaissent statistiquement significatifs comme participants à la genèse d'une dysfonction cognitive postopératoire, matérialisée par le Codex postopératoire.

On a ainsi relevé (TABLEAU VIII):

- Facteurs prédisposants : âge > 65 ans, HTA, FA préopératoire, pathologie obstructive pulmonaire, EuroSCORE élevé >6, prémédication sans benzodiazépine, et l'état cognitif préopératoire.
- Facteurs précipitants : durée de CEC > 104 minutes et de clampage de l'aorte >74,5 minutes, le recours à un soutien hémodynamique par adrénaline, une durée de ventilation mécanique prolongée > 9h, la reprise chirurgicale, la transfusion dans la période postopératoire, la FA et l'insuffisance rénale postopératoire, la mise en œuvre d'une EER, la VNI, la survenue d'AVC, la survenue de DPO et notamment la désorientation temporo-spatiale, le traitement du DPO par neuroleptique, un score IGS II > 29.

Une relation significative entre DPO et DCPO précoce a été retrouvée.

La survenue de DCPO était significativement associée à une durée de séjour en réanimation prolongée. L'allongement de la durée d'hospitalisation n'était ressorti comme étant significatif.

6.2.1. Analyse multivariée

Sont introduites dans le modèle de régression logistique multiple, les variables qui étaient statistiquement liées à la variable Codex postopératoire au seuil de $p < 0.20$ en analyse univariée, soit 29 variables.

Du modèle final, deux facteurs sont ressortis significativement liés à la DCPO : l'EuroSCORE élevé (OR=1.17 [1.1 ; 1.3], $p < 0.0001$), et le Codex préopératoire altéré (OR=0.50 [0.26 ; 0.95], $p = 0.034$).

Codex POSTOPERATOIRE					
Caractéristiques	A/B (N= 444 patients)		C/D (N=159 patients)		p-value
Données préopératoires					
ÂGE	63,3 ± 12,5		69,4 ± 11,8		<0,001
SEXE FEMININ	130	29,3%	49	30,8%	0,720
SEXE MASCULIN	314	70,7%	110	69,2%	
IMC	25,9 ± 4,8		26,3 ± 4,5		0,405
Diabète	78	17,6%	24	15,1%	0,475
HTA	219	49,3%	94	59,1%	0,034
FA	83	18,7%	42	26,4%	0,039
TSAo	23	5,2%	10	6,3%	0,598
Albuminémie	42,8 ± 22,1		41,1 ± 3,7		0,35
Taux d'Hémoglobine	136,3 ± 17,7		134,9 ± 17,8		0,391
Insuffisance rénale	62	14,0%	25	15,7%	0,588
BPCO/SAOS	46	10,4%	31	19,5%	0,003
Tabac	214	48,2%	63	39,6%	0,063
Alcool	30	6,8%	6	3,8%	0,173
Toxicomanie	8	1,8%	0	0,0%	0,088
AVC/AIT	31	7,0%	13	8,2%	0,619
Maladie neurologique	19	4,3%	10	6,3%	0,309
Dépression	16	3,6%	8	5,0%	0,429
Anxiété	30	6,8%	11	6,9%	0,945
Prémédication					0,021
- Benzodiazépine	156	35,1%	40	25,2%	
- Autres	89	20,0%	46	28,9%	
- Aucune	199	44,8%	73	45,9%	
Codex préopératoire					0,000
A/B	424	95,5%	71	44,7%	
C/D	20	4,5%	88	55,3%	
EuroSCORE	4,8 ± 2,6		6,2 ± 2,6		<0,001
Données peropératoires					
Chirurgie valvulaire	315	70,90%	121	76,10%	0,213
PAC	145	32,70%	48	30,20%	0,57
Chirurgie de l'Aorte	55	12,40%	26	16,50%	0,198
Chirurgie combinée	72	16,20%	36	22,60%	0,07
Type de valve					
- Aortique	211	47,5%	82	51,6%	0,381
- Mitrale	112	25,2%	52	32,7%	0,069
- Tricuspidale	19	4,3%	7	4,4%	0,948
- Pulmonaire	11	2,5%	0	0,0%	0,045
Benzodiazépine	88	19,8%	23	14,5%	0,135
Kétamine	145	32,7%	57	35,8%	0,464
Soutien hémodynamique	402	90,5%	145	91,2%	0,807
- Ephédrine	246	55,4%	90	56,6%	0,794
- Néosynéphrine	328	73,9%	116	73,0%	0,822
- Noradrénaline	194	43,7%	81	50,9%	0,115
- Adrénaline	4	0,9%	5	3,1%	0,045
Inotropes	110	24,8%	46	28,9%	0,304
- Dobutamine	107	24,1%	46	28,9%	0,230
- Corotrope	4	,9%	0	0,0%	0,230
Transfusion	24	5,4%	8	5,0%	0,857

Durée de CEC	96,7 ± 40,7	104 ± 40,8	0,053
Clampage Aorte	428 96,8%	158 99,4%	0,078
Durée de clampage	68 ± 31,5	74,5 ± 31,3	0,03
Arrêt circulatoire	11 2,5%	8 5,0%	0,114
Données postopératoires			
IGS II	27 ± 9,5	29,4 ± 9,4	0,006
Soutien hémodynamique	202 45,5%	75 47,2%	0,716
Inotropes	121 27,3%	44 27,7%	0,919
Reprise chirurgicale	14 3,2%	14 8,8%	0,004
Transfusion	54 12,2%	32 20,1%	0,014
Durée de ventilation mécanique	6,3 ± 11,2	9,2 ± 19,4	0,025
FA	128 28,8%	61 38,4%	0,026
Troubles du rythme	46 10,4%	18 11,3%	0,736
IDM	3 0,7%	2 1,3%	0,487
Pacemaker	31 7,0%	15 9,4%	0,318
Insuffisance rénale	78 17,6%	40 25,2%	0,040
EER	5 1,1%	8 5,0%	0,007
VNI	110 24,8%	54 34,0%	0,025
Analgésie			
- Acupan	256 57,7%	77 48,4%	0,045
- Topalgic	430 96,8%	155 97,5%	0,685
- Morphine	104 23,4%	30 18,9%	0,236
DPO	48 10,8%	32 20,1%	0,003
- Agitation	29 6,5%	17 10,7%	0,090
- Délire	8 1,8%	7 4,4%	0,071
- Hallucinations	18 4,1%	10 6,3%	0,253
- DTS	24 5,4%	23 14,5%	0,000
Troubles cognitifs	98 22,10%	55 34,60%	0,002
AVC	0 0,0%	3 1,9%	0,018
Convulsion	3 0,7%	3 1,9%	0,349
Traitement DPO			
- Neuroleptique	11 2,5%	10 6,3%	0,024
- Propofol	1 0,2%	1 0,6%	0,46
- Autres	14 3,2%	8 5,0%	0,278
Durée de séjour en réanimation	4,6 ± 2,7	5,7 ± 4,4	<0,001
Durée d'hospitalisation	17,4 ± 19,1	19,6 ± 11,4	0,17

TABLEAU VIII. ANALYSE UNIVARIEE - Facteurs de risques de DCPO

Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type ou en nombre et pourcentage (%)

VI. DISCUSSION

1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Au fil du temps, les caractéristiques démographiques des patients subissant une chirurgie cardiaque ont changé pour inclure une proportion plus élevée de patients âgés, subissant des procédures de plus en plus complexes.

La littérature rapporte qu'en dix ans, de 2001 à 2011, l'âge moyen des patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque est passé de 64 ans en 2001 à 67 ans en 2010. Le nombre de patients atteints de maladie neurologique avant la chirurgie a presque doublé, passant de 1,4% à 2,8%. Les procédures de chirurgie cardiaque sont également devenues plus complexes, le nombre de patients soumis à un pontage coronarien isolé diminuant de près de 20%. Malgré des profils de risque plus élevés, le taux de mortalité a légèrement diminué, passant de 4,0% en 2001-2002 à 3,1% en 2010-2011.

Les cohortes de chirurgie cardiaque les plus importantes sont retrouvées dans des études qui s'intéressent aux effets secondaires d'ordre neurocognitifs de la chirurgie cardiaque sous CEC [23 ; 35; 77 ; 86 ; 97]. Celle qui regroupe le volume le plus important de patients (n=8139) est celle établie par Giltay et al. [5] qui étudiait l'incidence de survenue de psychoses et de délirium chez les patients de chirurgie cardiaque opérés sous CEC [35] (ANNEXE IX).

Les observations faites au sein de la population d'étude sont comparables à celles décrites dans la littérature. De la confrontation aux autres études similaires, on relève aussi une prédominance d'hommes (72-75%), âgés en moyenne de 61-65 ans, avec un IMC moyen de 26 kg/m². Comme dans notre cohorte, les patients sont aussi relativement âgés (32% ont plus de 70 ans), hypertendus (50-60%), diabétiques (14-25%), avec des antécédents de FA (11-21%), de tabagisme chronique (42%), de pathologie pulmonaire obstructive (13%), et d'accidents vasculaires (8-10%).

Cependant, notre série de patients présente moins d'athérosclérose, déterminée par la présence d'une pathologie carotidienne (15%), ainsi qu'une consommation d'alcool moindre (10-15%) que dans les autres études.

Le remplacement valvulaire aortique est l'acte chirurgical dominant. Cela se justifie par le fait que notre centre est un centre de référence de la chirurgie valvulaire pour les endocardites. Les données de la base EPICARD® [104] nous éclairent sur le profil des chirurgies cardiaques en France en 2015, où l'on constate aussi une dominance du remplacement valvulaire, notamment aortique:

- La chirurgie valvulaire concerne 19 000 patients par an. La mortalité est de 4,5 à 5 %. Comme dans notre série, la chirurgie de la valve aortique pour rétrécissement aortique calcifié domine (12 000 par an). Un quart des patients bénéficient d'un pontage coronarien associé. Même si le remplacement valvulaire aortique chirurgical par sternotomie reste la référence, la chirurgie du rétrécissement aortique calcifié va être bouleversée dans les 10 ans à venir. L'amélioration confirmée des résultats du TAVI fait que son indication tend à s'élargir vers des patients à risque intermédiaire et moins âgés.
- La revascularisation coronaire : 14 000 pontages coronaires par an, activité en légère croissance depuis 2010. La mortalité est faible (2%).
L'intérêt de la revascularisation chirurgicale par pontage coronaire est largement reconnu, avec des résultats supérieurs à ceux des angioplasties interventionnelles en terme de morbidité. Les pontages s'adressent aux lésions les plus diffuses (pluri-tronculaires, chez des patients plus graves, âgés et souvent diabétiques).
- La chirurgie valvulaire mitrale représente 4 000 interventions par an. Un peu plus de la moitié (55 %) sont des réparations mitrales et 15 % des opérés bénéficient de pontages associés.
- En croissance ces dernières années, la chirurgie de l'aorte thoracique représentait en 2013 près de 3 600 malades

2. INCIDENCE DES TROUBLES COGNITIFS ET PREVALENCE DES FACTEURS DE RISQUE

[70 ; 97]

Cette étude était une investigation prospective des troubles cognitifs après une intervention réglée de chirurgie cardiaque sous CEC.

2.1. INCIDENCE

Nous avons relevé 13,2% de DPO en réanimation, ce qui est comparable aux valeurs d'incidence retrouvées dans les différentes études, qui vont de 8 à 23% [12 ; 29].

De l'ensemble des symptômes du délirium, les hallucinations sont au premier plan, et font l'objet de nombreuses études. Un quart des patients rapportait avoir eu des hallucinations en réanimation, tandis que 51,2% ne se souvenaient pas avoir eu un délirium de réanimation. En effet, les patients se plaignent fréquemment d'hallucinations visuelles après chirurgie cardiaque. Eriksson et al ont rapporté un taux considérablement élevé d' "hallucinations ou illusions" survenant chez des patients avec ou sans délirium post-opératoire après la chirurgie de pontage [29 ; 35]. L'analyse ne retrouvait pas de lien entre les hallucinations et le statut cognitif préopératoire, ce qui laisse penser que les hallucinations constituent une entité à part, propre à la chirurgie cardiaque.

On relève une discordance entre le taux de delirium observé (13,2%) et les impressions à type d'hallucinations (25%) rapportées par le patient une semaine après la chirurgie.

En raison du cours fluctuant et des différents sous-types, notamment le sous-type hypo actif, le diagnostic basé sur l'impression du personnel n'est pas parvenu à détecter près de 21% des cas. Ces différents résultats suggèrent que des efforts restent à faire en matière de dépistage du délirium en réanimation par des échelles validées.

Des DCPO précoces ont été identifiés chez 21.9% des patients. On est loin des 53% de déclin cognitif précoce retrouvé par Newman et al. [77]. Les troubles cognitifs les plus fins affecteraient même jusqu'à 80 % des opérés en période postopératoire immédiate et persisteraient de façon prolongée chez un tiers d'entre eux [5 ; 119].

Cette grande variabilité dans les valeurs d'incidence (de 10 à 70 %) résulte de l'hétérogénéité des populations source, du type de chirurgie et d'anesthésie réalisé, de la définition utilisée pour définir la DCPO mais aussi de la grande disparité dans le choix des tests cognitifs utilisés pour établir la DCPO, le degré d'expertise de l'investigateur, le délai d'évaluation postopératoire, l'incidence variant selon l'intervalle avec la chirurgie [20].

En effet, un test seul ne semble pas être suffisamment discriminant, et son utilisation serait peut-être plus appropriée en association avec d'autres tests, à l'image du groupe ISPOCD, qui utilise lors de ses diverses études, une association de plusieurs tests. Cette association comprend des tests de mémorisation, d'interférence, de concentration et de codage, qui entrent dans un score global appelé « *Z score* » permettant une évaluation plus pertinente du risque de DCPO, mais qui semblent difficiles à réaliser en consultation d'anesthésie.

Dans tous les cas, la plupart des études s'accordent pour établir une altération postopératoire significative des fonctions cognitives chez les sujets âgés après chirurgie cardiaque.

2.2. FACTEURS DE RISQUE

Nous avons mis en évidence 5 facteurs de risque indépendants jouant un rôle significatif dans la survenue de DPO, et 2 facteurs de risque indépendants de DCPO.

- **SEXE MASCULIN**

Il existe peu de données établissant le sexe masculin comme facteur de risque de DPO, même si la plupart des études convergent à exposer une masculinisation des patients de chirurgie cardiaque.

- **EuroSCORE**

L'EuroSCORE est ressorti comme un facteur de risque significatif commun au DPO et à la DCPO. Son augmentation de 1% multiplie par 1,5 le risque défini de DPO. Un EuroSCORE élevé est corrélé avec une incidence plus élevée de delirium [23 ; 51].

- **DEFICIT COGNITIF MODERE PRE EXISTANT [20]**

Les patients âgés avec un déclin des fonctions cognitives préexistantes, appelé « *Mild Cognitive Impairment* » (MCI) ont un risque plus élevé de développer des troubles cognitifs postopératoires. Cela représente une zone de transition entre les fonctions mentales normales et la maladie d'Alzheimer. Ceci est insidieux, et difficile à reconnaître, généralement le diagnostic est rétrospectif, porté chez les personnes développant un état de démence [117]. Un DPO est retrouvé chez des patients qui ne sont pas forcément déments, mais qui présentent un déficit de l'attention préexistant [60]. Il existe une forte relation entre l'état cognitif de base et la sévérité et la durée du DPO et de la DCPO [34].

Dans notre étude, le test Codex a dépisté 18,1% (n=109) patients présentant un déclin cognitif préalable à la chirurgie. Ce sont majoritairement ces patients qui vont s'altérer au plan cognitif au cours du postopératoire. Dans les autres travaux, des taux beaucoup plus importants de troubles cognitifs préexistants ont été rapportés, allant de 35% à 45% [108]. Les auteurs ont attribué ces taux très importants au terrain cardio-vasculaire de leurs patients, connu pour favoriser le développement de troubles cognitifs.

Dans une étude prospective récente menée en chirurgie cardiaque, le DPO était associé à une diminution significative des fonctions cognitives au cours de la première année suivant l'intervention [100], possiblement en raison de l'évolution de troubles cognitifs préexistants non dépistés avant la chirurgie.

L'état cognitif, un état préopératoire dépressif, d'anxiété ou de démence débutante représentent donc des facteurs de risque de DCPO à prendre en compte avant d'établir une stratégie chirurgicale [24 ; 87].

- **TRANSFUSION DE PRODUITS SANGUINS** [65]

Parmi les facteurs pouvant avoir des conséquences délétères sur la perfusion et l'oxygénation cérébrales, seule la transfusion ($p < 0,0001$) est ressortie comme facteur précipitant.

Les pertes sanguines importantes peropératoires, la transfusion massive postopératoire et un hémocrite inférieur 30% sont discutés comme facteurs de risque de DPO dans la chirurgie non cardiaque. Une hémorragie aigüe avec anémie et la nécessité de transfusion sanguine augmente le risque de DPO.

Comparativement aux autres chirurgies, la chirurgie cardiaque est associée à un risque accru de pertes sanguines. Des pertes supérieures à 2L ont été rapportées comme étant un facteur de risque additionnel pour le développement de délirium postopératoire. Le traitement consiste en la transfusion, décrite comme facteur de risques secondaires [12 ; 51]. Ceci peut être expliqué par le fait que l'hémorragie provoque une hypovolémie responsable d'une diminution de la perfusion cérébrale, et une anémie entraînant une diminution de l'apport d'oxygène aux tissus, y compris le cerveau, ce qui peut augmenter la probabilité de délirium.

- **VNI** : les indications sont mal codifiées, préventives chez l'obèse et en cas de SAOS, curatives en cas d'hypoxémie et d'atélectasies.

L'hypoxie après chirurgie est un facteur associé au DPO et DCPO [10]. Est souvent discuté le lien entre VNI et claustrophobie, générateur d'état anxieux pourvoyeur de délirium.

- **PACE MAKER** : l'implantation de pacemaker suite à un trouble de conduction persistant ressort comme facteur de risque de DPO. Avec un taux supérieur à celui rencontré dans les autres études (de l'ordre de 3%), son impact est peu étudié.

Les autres facteurs de risque potentiels isolés dans la littérature ne sont pas ressortis comme ayant un impact significatif lors de l'analyse multivariée. Mais leur importance justifie qu'on s'y attarde.

- **Âge avancé**

Parmi les facteurs sociodémographiques, l'âge est le facteur prédictif majeur de DPO et de DCPO à court comme à long terme, quel que soit le type d'anesthésie et de chirurgie [24 ; 70 – 75; 78; 99]. Surtout supérieur à 70 ans, l'âge avancé est reconnu comme étant un facteur prédisposant indépendant de delirium après chirurgie cardiaque [5 ; 12 ; 20 ; 23 ; 35 ; 65; 97 ; 119]. Toutefois, notre analyse n'a pas isolé ce critère en tant que facteur de risque de DPO, même si il est intégré dans le calcul de l'EuroSCORE, qui lui ressort comme facteur de risque significatif de DPO et de DCPO. Ce résultat vient sans doute du fait que nous n'avons pas constitué de sous-groupes en fonction de l'âge, qui aurait pu permettre de mettre en évidence un seuil d'âge déterminant pour la survenue de DPO ou de DCPO.

Toutefois, nous ne sommes pas sans ignorer l'impact du vieillissement normal, qui entraîne des modifications morphologiques, structurelles et physiologiques, notamment cérébrales et neurologiques (perte synaptique et neuronale au niveau de la région hippocampique, zone clef de la mémoire, déplétion de la plupart des systèmes neurotransmetteurs dont ceux de l'acétylcholine) [67]. Ces phénomènes surviennent au sein de zones impliquées dans les fonctions cognitives, contribuant à l'apparition d'un déclin cognitif ainsi qu'à une diminution de la réserve cognitive fonctionnelle exposant le sujet âgé au risque de décompensation cérébrale péri-opératoire.

L'âge élevé reflète ainsi la baisse des capacités de réserves cognitives.

Le vieillissement physiologique altère aussi les autres grandes fonctions d'organes :

- Cardiovasculaires : fibrose du myocarde, diminution de la compliance artérielle et de la stimulation adrénergique
- Pulmonaire : diminution des volumes pulmonaires
- Rénales : diminution de la filtration glomérulaire
- Hépatiques : diminution de l'activité métabolique
- Endocrinologique : diminution de la masse corporelle avec augmentation de la masse graisseuse

Tout cela concourt à une réelle altération pharmacodynamique de la plupart des composés d'anesthésie (opiacés, hypnotiques, relaxants musculaires) du fait d'une diminution de la clairance plasmatique, une altération du volume de distribution et une augmentation de la demi-vie d'élimination.

Autre point non négligeable.

Dans notre travail, les sujets n'ont pas été regroupés par tranches d'âge et aucune distinction particulière du niveau d'éducation n'a été réalisée.

Pourtant l'âge a un effet d'interaction avec le niveau d'éducation comme déterminant du degré de déclin cognitif au cours du temps. L'éducation joue un rôle significatif et complexe dans l'évolution d'un déficit cognitif mais son impact varie beaucoup selon l'âge du sujet à l'apparition du déficit et selon la fonction cognitive [71; 75 ; 76]. Les personnes âgées de haut niveau d'éducation montrent une plus grande résistance aux modifications dans les tests cognitifs qui présentent une grande composante d'apprentissage (langage et mémoire secondaire) alors que le niveau d'éducation n'a que peu d'impact sur des fonctions comme l'attention, la mémoire implicite et l'analyse visuo-spatiale [54]. Ainsi, un niveau d'éducation élevé confère un certain degré de protection vis-à-vis des troubles cognitifs et semble protéger aussi de la progression de la maladie d'Alzheimer [77].

- **HTA et athérosclérose** [97]

L'HTA est le reflet de l'altération de l'autorégulation cérébrale du fait d'une athérosclérose plus généralisée chez les patients hypertendus.

Le rôle de l'athérosclérose reste malgré tout discuté [99].

Les troubles cognitifs peuvent être affectés par le degré d'athérosclérose de l'aorte et les manifestations non coronariennes de l'athérosclérose [34].

La plupart des AVC sont dus à des embolies d'athérosclérose libérées lors des manipulations chirurgicales de l'aorte [66 ; 97]. Dans notre centre, un scanner de la totalité de l'aorte afin d'éviter la survenue de ce type complication est obligatoire dans le cadre du bilan préopératoire, au même titre que l'exploration des TSAo.

- **Score ASA** : on relève davantage de dysfonctions cognitives chez les patients avec un score ASA élevé [71; 75].

- **Diabète** [12; 79; 97] : les patients diabétiques voient aussi le taux de troubles cognitifs augmenter, ce qui peut être le reflet de l'athérosclérose évoluant sur l'aorte, les carotides et les artères cérébrales. Ceux avec une glycémie mal contrôlée, sont davantage susceptibles de voir apparaître un delirium.

- **Athérosclérose** : il existe une forte corrélation significative entre la pathologie carotidienne (souffle/ sténose/ endartériectomie) et la survenue de DCPO de type I [97]. L'âge élevé est indéniablement associé à l'athérosclérose ce qui accroît le risque de phénomènes emboliques, au même titre que l'altération de la perfusion cérébrale et de l'autorégulation du débit sanguin cérébral.

- **Maladie rénale chronique** [12; 34; 79]: un taux de créatinine préopératoire élevé affecte de manière négative la fonction cognitive préopératoire, en altérant la clairance des médicaments pro confusogènes.

- **Anémie** [48] : l'anémie préopératoire représente un facteur de risque de DPO.

- **L'éthylisme chronique** favorise l'apparition des DCPO, surtout de type II [20;43;97].

- **Intoxication tabagique** [20 ; 34]: l'existence d'une pathologie vasculaire associée au tabagisme concoure à un risque plus élevé de troubles cognitif postopératoire.

- **Antécédent de pathologie pulmonaire**

Une BPCO ou un SAOS sont retrouvés comme étant un facteur de risque et prédictif de troubles cognitifs [34 ; 97]. Ces patients retiennent probablement davantage le CO₂, ce qui retentit sur la vasoréactivité cérébrale, et requièrent une durée prolongée de ventilation mécanique, ce qui affecte aussi le degré de perfusion cérébrale et d'oxygénation. Cette catégorie de patients est plus à risque de lésions neurologiques due à l'hypoxémie.

- **Antécédent de maladie neurologique** [71 ; 97]

Les patients avec comorbidités neurologiques sont aussi plus à risque de développer un délirium, surtout ceux avec un antécédent d'AVC [75].

L'existence d'anomalies neurologiques est un facteur de risque de DCPO de type I. Cela suggère une pathologie cérébrovasculaire sous-jacente, telles que des anomalies du débit sanguin cérébral et de l'autorégulation ou des inadéquations dans les collatéralités vasculaires qui prédisposent les patients à des complications de type 1 après CEC.

En effet, lorsque la pression de perfusion cérébrale est dans les limites de la normale, le flux sanguin cérébral est indépendant de la pression de perfusion.

Si l'auto-régulation est mise en échec, la circulation sanguine cérébrale devient alors dépendante de la pression. La PAm est diminuée pendant la CEC et la valeur peut passer en dessous de la limite inférieure de l'autorégulation chez les patients ayant des antécédents d'hypertension. Ces changements dans la perfusion cérébrale vont rendre le cerveau sensible à l'ischémie. Une réduction du flux sanguin cérébral peut être suivie d'un œdème cérébral [66] et, par conséquent, d'une altération de la perfusion et de l'oxygénation du sang cérébral [34]. Ce n'est pas la PAm en soi qui contribue au déclin cognitif, mais la capacité des mécanismes de régulation du flux sanguin du cerveau à répondre de manière appropriée aux variations de la pression artérielle et aux variations de la saturation en oxygène [86].

- **Troubles neuropsychiatriques** [20]

Les problèmes émotionnels sont communs chez les patients avec une pathologie coronarienne. Les facteurs psychologiques peuvent exercer un effet significatif sur les performances cognitives.

De nombreuses études se sont alors intéressées à la relation entre symptômes dépressifs et maladie coronarienne, et à l'influence des facteurs neuropsychiatriques. La littérature rend compte de résultats très mitigés.

Si la dépression ne ressortait pas initialement comme étant liée à l'émergence de troubles cognitifs dans l'étude princeps [70], Monk, dix ans plus tard a montré, que les patients âgés, qui développent une dépression dans les douze mois qui suivent une chirurgie, sont plus à risques de développer des troubles cognitifs. Ainsi, la diminution des capacités individuelles physiques et cognitives, qui peuvent suivre un acte chirurgical est un facteur de risque pour développer des dépressions postopératoires de type "réactionnelle". La dépression clinique, observée chez cette population âgée, semble être un cofacteur additif et indépendant du DCPO et augmenterait ainsi le taux de mortalité postopératoire [51 ; 71].

Mais aucune association entre l'anxiété ou la dépression et le DPO n'a été objectivée dans l'étude de Destroyer et al. malgré un nombre significatif de patients atteints d'anxiété préopératoire (55,8%), de symptômes d'anxiété généralisée (25,2%) et de symptômes dépressifs (15,5%) [21].

- **La prémédication par benzodiazépines**

A la différence de ce qui est lu dans la littérature, nous n'avons pas mis en évidence d'effet délétère de la prémédication sur l'état cognitif.

Au contraire, il semble même y avoir davantage de troubles cognitifs chez ceux ne recevant aucune prémédication. A noter, la prémédication est davantage prescrite chez les patients aux antécédents d'anxiété, ce qui induit probablement un biais dans notre étude.

Les benzodiazépines utilisées pour réduire l'anxiété préopératoire ont un effet sur la mémoire secondaire, en provoquant une amnésie antérograde mais aucune corrélation n'a été établie entre la prise de benzodiazépines et la sévérité du DPO [95].

De récentes études tendent à dire que les benzodiazépines pourraient favoriser le développement de délirium, voire même d'un état de démence [64; 82]. De par leur activité anticholinergique, les benzodiazépines sont retrouvées comme facteur de risque de délire [24]. La méta-analyse de Clegg et al a montré l'intérêt d'une réévaluation des prescriptions de benzodiazépines (diminution de posologie ou arrêt) en préopératoire chez les sujets à risque [16].

- **Kétamine**

La kétamine, utilisée de nos jours pour ses propriétés anti-algésiques, possède une action anti-NMDA qui limite son utilisation chez le sujet âgé. La kétamine peut produire des troubles de mémoire et même des symptômes de type Alzheimer pendant 7 à 10 jours [26].

Pourtant, Hudetz et al. retrouvaient une diminution du DCPO en postopératoire de chirurgie cardiaque, chez les patients ayant reçu la Kétamine à l'induction (0,5 mg/kg) ($p=0,012$). Ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait d'un faible nombre de patients par groupe [44].

- **Catécholamines :**

Dans la mesure où les collatérales coronariennes seraient le reflet des collatérales cérébrales, il est légitime de se poser la question du maintien d'une PAm élevée pour assurer un bon débit de perfusion cérébrale. De nombreuses études vont dans le sens que le maintien d'une pression élevée (80-100 mmHg) a un impact favorable sur le pourcentage de complications neurologiques, l'incidence du délirium, et le taux de mortalité à 6 mois, qui s'avèrent alors diminuées [107]. Une pression artérielle faible peut altérer l'élimination d'un embolie et affecter l'efficacité de l'auto-régulation cérébrale, déjà évoquée précédemment.

Les conséquences physiologiques de l'anesthésie, hyperventilation, hypotension ou hypoxie, avaient été évoquées comme causes de déficits cognitifs [78].

Pourtant, ni l'hyperventilation, qui provoque une hypocapnie majeure et une vasoconstriction cérébrale, ni l'hypotension prolongée, ni l'hypoxémie ne semblent avoir d'effet significatif sur les fonctions cognitives [70]. Néanmoins, l'idée de maintenir une pression artérielle moyenne pendant la chirurgie cardiaque semble importante pour assurer la protection cérébrale.

- **Adrénaline** : facteur extrêmement discuté de développement de délirium [59 ; 79], ce soutien hémodynamique n'est pas non plus retrouvé dans l'étude de Smulter et al. [110].

- **Type de chirurgie** [38]

Les pontages aorto coronaires présentent un moindre risque de DPO (22%) en comparaison à la chirurgie valvulaire (65%), très probablement due à une incidence plus élevée de micro emboles dans les procédures valvulaires. La combinaison de la CEC et de la chirurgie valvulaire conduit à accroître le risque individuel.

Bien que controversé, la plupart des études mesurent un taux de délire significativement inférieur dans le pontage aorto coronaire exclusif («chirurgie fermée») par rapport à la réparation des valves et de l'aorte avec ou sans CEC. Les chirurgies mixtes (valve + PAC) sont davantage pourvoyeuses de DPO [12 ; 35; 110], mais cela ne ressort pas dans notre série. En revanche la chirurgie aortique entraîne peu de DPO (20%) en comparaison aux autres études.

- **Durées de CEC et de clampage aortique**

Dans notre étude, les durées moyennes de CEC et de clampage aortique sont supérieures à celles rapportées dans la littérature (73 minutes pour la CEC, 55 minutes pour la clampage aortique).

La durée de CEC a longtemps été considérée comme un facteur prédictif majeur, en association avec l'hypothermie [89] et l'hypotension artérielle, en influençant de manière critique l'autorégulation cérébrale. Le temps de clampage aortique semblait également être contributif de par l'agression lors de la reperfusion.

Selon les études, la durée de la mise en CEC apparaît ou non [113] comme un facteur de risque majeur. A priori, aucun impact notable sauf si la chirurgie dure plus de 180 min [12] et si la durée de CEC est supérieure à 120 min [107].

De même d'autres études ne mettent pas en évidence de lien entre les durées de clampage aortique et de CEC sur les troubles cognitifs [34 ; 36].

Cependant, une chirurgie ou une CEC prolongée peut être considérée comme un indicateur d'une procédure plus complexe et d'une affection sous-jacente plus sévère. La complexité des interventions et des complications peropératoires ont une influence sur l'incidence, la durée et la sévérité du DPO [38].

- **Score IGS II [38]:** un score IGS II élevé présente une bonne corrélation au risque de développer un DPO.

- **Durée de la ventilation mécanique [13] :** elle a une influence quantitative sur l'incidence et la sévérité du delirium.

- **Reprise chirurgicale [59]**

Nous avons un taux de reprise chirurgicale supérieur à celui des autres études, néanmoins, cela ne ressort pas comme un risque de délirium.

La survenue d'un délirium chez un patient nécessitant une reprise chirurgicale pour hémorragie est toujours la traduction d'une cause somatique. Une nouvelle thoracotomie dans les 24h suivant la chirurgie première augmente le risque de delirium.

- **Arythmies postopératoires [12; 38; 79]**

Comme dans notre étude, la FA survient dans 20 à 40% des cas : elle augmente la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital. La FA post-opératoire est reconnue comme étant associée à une diminution des performances cognitives. Elle entraîne un délirium de par l'hypotension induite, lors de la perte de la systole auriculaire, et de par l'induction d'embolies cérébraux [97]. D'où l'importance de la prévention de la FA postopératoire.

- **Lésions cérébrales postopératoires [85]**

Il semble probable que la prédisposition d'une maladie cérébrovasculaire, conjuguée au stress de la chirurgie, peut déclencher une cascade multifactorielle d'événements qui entraîne une lésion cérébrale. La lésion cérébrale après la chirurgie cardiaque a un potentiel pour contribuer à l'accélération de maladies chroniques graves telles que la démence. Il existe une corrélation des nouvelles lésions cérébrales postopératoires documentées grâce à l'IRM et la survenue de troubles cognitifs.

- **Insuffisance rénale postopératoire**

L'insuffisance rénale aiguë postopératoire est un facteur de risque indépendant.

Néanmoins, même un traitement adéquat avec une hémodialyse ne peut pas empêcher le développement du délirium postopératoire.

- **Douleur & analgésie postopératoire**

Une douleur mal contrôlée a été identifiée dans la littérature comme un facteur de risque précipitant, important, mais modifiable pour le DPO.

La douleur aiguë sévère, quelle que soit la méthode de l'analgésie, est associée au DPO en chirurgie non cardiaque. Des scores élevés de douleur au repos ont été significativement associés à un risque élevé de délirium [32]. Il est donc nécessaire de s'appliquer à anticiper et traiter la douleur, et ce, avec des moyens ne favorisant pas à leur tour l'apparition d'un DPO. Une prise en charge inadéquate de la douleur postopératoire accroît donc le risque de DPO. L'effet pro-confusiogène de la douleur a été mis en évidence dans le travail de Clegg et al [16], qui montrait que des douleurs importantes non traitées pouvaient déclencher une confusion postopératoire.

Paradoxalement, la plupart des antiémétiques et des antalgiques (narcotiques, anesthésiques locaux, opiacés et anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont été associés à des déficits neurologiques, des états de confusion, voire de délire, chez les sujets âgés. L'HAS [41] a établi des recommandations concernant « la confusion aiguë chez la personne âgée », qui ont constitué, à partir de l'analyse de la littérature scientifique, une liste de médicaments associés à la confusion. Il reste alors peu de médicaments utilisables chez les sujets à risque.

Parmi ceux-ci, on retrouve évidemment le paracétamol – la plupart du temps insuffisant après une chirurgie – mais également les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui représentaient une piste intéressante, du fait de l'implication potentielle d'une réaction inflammatoire dans la physiopathologie des DPO, que nous aborderons dans un autre chapitre.

Si la morphine a souvent été incriminée comme étant liée au délirium [22], une revue systématique des études comparant différents opioïdes et leur relation avec le délire postopératoire a révélé qu'il n'y avait aucune différence entre les opioïdes couramment utilisés en postopératoire, tels que la morphine, l'hydromorphone et le fentanyl dans leur effet sur le développement d'un délirium [32].

Reste que les formes parentérales d'opioïdes semblent être plus délirogènes que les formes orales. Les patients recevant uniquement des opioïdes oraux pour l'analgésie ont beaucoup moins de délirium que ceux qui utilisaient des opioïdes par voie intraveineuse en administration contrôlée [22].

- **Effets adverses**

La dysfonction cognitive postopératoire est un facteur prédictif indépendant reconnu d'augmentation de la mortalité à 6 mois, d'allongement des durées de séjour, et de majoration des coûts de soins [27; 28]. Les autres complications postopératoires, telles que l'allongement de la durée de ventilation mécanique, contribuent aussi à accroître les coûts de santé [35].

La survenue de troubles cognitifs induit une mobilisation accrue des ressources médicales en matière de lits disponibles et de coûts pour la société.

Dans notre travail, les DMS en réanimation et à l'hôpital des patients indemnes de DPO sont respectivement de 4,4 jours et de 17,3 jours, contre 8,3 jours ($p < 0,001$) et 23,1 jours ($p < 0,0001$) pour ceux présentant un DPO.

Concernant la DCPO, les DMS en réanimation et à l'hôpital sont respectivement de 4,6 jours et de 17,4 jours, contre 5,7 jours et 19,6 jours pour ceux présentant une DCPO précoce, avec les coûts qui en sont associés. Un allongement des durées de séjour sont aussi observées dans de nombreuses études [12 ; 35].

Pour conclure, le DPO et la DCPO paraissent être multifactoriels.

Ils rendent compte de l'effet cumulatif de facteurs de prédisposition (âge, état préopératoire cognitif, cérébral ou cérébrovasculaire, ...), de facteurs de facilitation (isolement social et difficulté de communication) et de facteurs de précipitation du délirium (chirurgie, agents psycho-actifs, ...).

C'est pourquoi une approche axée sur la reconnaissance de ces facteurs de risque est l'intervention la plus cliniquement pertinente et potentiellement efficace pour la mise en œuvre de stratégies de prévention et la prise en charge de ces syndromes cognitifs.

3. PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES COGNITIFS

La pathogenèse du déclin cognitif après la chirurgie reste encore incertaine.

L'association significative entre DPO et DCPO précoce suggère que les déficits de l'attention et l'altération des fonctions exécutives placent le DPO et le DCPO dans un continuum du cerveau postopératoire endommagé. Le délirium s'inscrit alors comme manifestation comportementale du dysfonctionnement cognitif.

En effet, le manque de récupération rapide du délirium peut être révélateur d'un cerveau vulnérable aux effets cognitifs de la chirurgie. Cependant, il pourrait y avoir d'autres facteurs impliqués, car tous les sujets qui ont développé un délirium ne sont pas tous sujets à développer des DCPO précoces.

A la suite des études réalisées par le groupe ISPOCD, l'émergence d'un concept de « neurotoxicité cérébrale », en particulier chez la personne âgée, s'est développé. Elle se définit par l'altération fonctionnelle ou structurelle du SNC suite à l'exposition à des agents chimiques, biologiques, pharmacologiques ou physiques.

Le contexte chirurgical est déterminant dans l'incidence des dysfonctions cognitives postopératoires, sachant qu'il est primordial de distinguer les chirurgies cardiaques, des chirurgies non cardiaques. La chirurgie cardiaque valvulaire ou coronarienne constitue un facteur de risque bien documenté des troubles cognitifs postopératoires [71; 75 ; 77].

Différentes hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques de cette complication, dans ce contexte chirurgical, ont été évoquées, comme la formation de micro embolies cérébraux, l'altération de la perfusion cérébrale et de l'oxygénation pendant la chirurgie, la technique chirurgicale (avec ou sans CEC), l'existence de phénomènes inflammatoires importants induits par la chirurgie, sur un terrain naturellement à risque d'accident vasculaire cérébral [34].

Actuellement, l'hypothèse la plus largement acceptée pour la pathophysiologie du délirium postopératoire semble être une agression neurologique aiguë chez un patient présentant un substrat susceptible.

3.1. LE SYSTEME LIMBIQUE

Établi par Paul Broca au XIXe siècle, le « système limbique » est le nom donné à un groupe de structures de l'encéphale jouant un rôle dans le comportement et en particulier, dans diverses émotions comme l'agressivité, la peur, le plaisir ainsi que la formation de la mémoire. « Limbe » du latin *limbus* signifiant « frontière », le système limbique est une interface anatomique et fonctionnelle entre la vie cognitive et la vie végétative. Les principales composantes du système limbique sont l'hippocampe (formation de la mémoire à long terme), l'amygdale (agressivité et la peur), la circonvolution (ou gyrus) cingulaire, le fornix, l'hypothalamus [9].

L'amnésie est la signature de la perturbation du système limbique.

Les lésions du système temporo-limbique sont aussi à l'origine de troubles neuropsychiatriques, notamment psychotiques, données bien explorées dans le cadre des atteintes tumorales, dans lesquelles on retrouve des états psychotiques avec illusions et hallucinations [115]. Mais il n'existe aucune données sur le rôle du système limbique dans le cadre des psychoses en post-opératoire de chirurgie cardiaque.

3.2. NOTION DE RESERVE COGNITIVE [111]

Un nouveau concept semble émerger : celui de réserve cognitive.

Les patients atteints de perturbations cognitives modérées semblent être plus à risques de développer des dysfonctions cognitives après une chirurgie et/ou une anesthésie du fait de leur altération cognitive préalable, relatif à la faiblesse de leur réserve cognitive.

Le postulat est que tout ce qui est à même d'entraver les circuits synaptiques d'un individu, surtout à un âge où la régénération neuronale est alors impossible, est susceptible de détériorer les performances cognitives postopératoires. Ces limitations fonctionnelles observées trouvent leur explication dès lors que ces circuits, notamment ceux situés dans des zones du cerveau qui sont le siège des fonctions exécutives ou de la mémoire, sont détruits lors d'agressions péri opératoires.

Dans les modèles de réserve cognitive décrit par Stern, la réserve est représentée par une augmentation de la taille du cerveau et / ou le nombre de synapses disponibles. Toute détérioration cognitive résultant d'une lésion cérébrale peut être alors compensée par la substitution de la voie neuronale.

Cette notion de réserve cognitive explique probablement le fait que [71] :

- le niveau éducationnel aurait un effet protecteur dans la prévalence de la maladie d'Alzheimer. c'est un bon prédicteur de la résistance cérébrale aux blessures avant que le dysfonctionnement cognitif soit manifeste.
- les AVC (sans séquelles résiduelles) seraient un facteur de risque à développer des DCPO par probable diminution de leur réserve cognitive liée à cet antécédent d'AVC.

Les différences dans le degré de déficience cognitive postopératoire observée entre les individus et entre différentes régions du cerveau peuvent refléter la variabilité spécifique des sites dans la réserve cognitive.

3.3. RÔLE DU DEFICIT CHOLINERGIQUE

La déplétion cholinergique cérébrale est physiologique au cours du vieillissement mais également au cours de certaines pathologies neurodégénératives, en particulier dans la maladie d'Alzheimer. Cette altération cholinergique, même si elle semble constituer un « pilier » de l'altération cognitive au cours du vieillissement cérébral, n'est cependant pas isolée car d'autres systèmes de neurotransmission cérébraux sont altérés.

Le délirium est une manifestation neurocomportementale des déséquilibres dans la synthèse, la libération et l'inactivation des neurotransmetteurs qui contrôlent normalement les fonctions cognitives, le comportement et l'humeur. Spécifiquement, un défaut d'acétylcholine est associé à la survenue d'un délirium. Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'acétylcholine, cible de nombreux agents pharmacologiques, est impliquée dans les processus d'attention, de mémoire, de concentration et d'apprentissage qui sont altérés au cours du délirium [72 ; 118]

Schliebs et Arendt [101] ont montré une corrélation entre l'évaluation du statut cognitif chez l'Homme par le MMS de Folstein et le nombre de neurones cholinergiques dans le cerveau antérieur. Il existe une corrélation entre le statut cognitif préalable du patient, représenté par cette population de neurones cholinergiques, et la consommation de propofol chez des patients âgés de plus de 65 ans. Les besoins anesthésiques de propofol pour maintenir un état anesthésique (évalué par l'index bispectral) varient non pas en fonction de l'âge, mais en fonction du statut cognitif du patient (reflet bien évidemment très indirect et partiel du nombre ou de la fonctionnalité de cette population de neurones cholinergiques).

C'est pourquoi, une altération cognitive préalable, et de ce fait, une altération cholinergique, plus particulièrement dans le cortex et l'hippocampe, structures anatomiques particulièrement impliquées dans la cognition, augmente ainsi la puissance anesthésique du propofol [53].

Une telle modification de la sensibilité cérébrale au propofol peut diminuer ou augmenter la puissance de son effet hypnotique aussi bien pour la réalisation que pour le maintien d'un état anesthésique. La moindre disponibilité en récepteur et/ou leur altération fonctionnelle pourraient perturber l'interaction, au niveau cérébral, entre l'agent anesthésique et les récepteurs cholinergiques et expliquer ainsi qu'il y ait besoin de moins d'agent anesthésique pour aboutir à un état anesthésique.

L'âge n'est donc pas le reflet du statut cognitif des patients, notamment après 60 ans.

3.4. RÔLE DES AGENTS ANESTHÉSQUES

L'impact des anesthésiques sur les performances cognitives, notamment mnésiques, demeure controversé [67]. De nombreux travaux expérimentaux tentent de mettre en évidence les effets « neurotoxiques » des agents anesthésiques, en particulier au cours du vieillissement.

3.4.1. AG versus ALR

Compte tenu des nombreux sites d'action des agents anesthésiques au niveau cérébral, il est légitime de penser que l'anesthésie générale soit plus à risque d'évènements cognitifs postopératoires que l'anesthésie locorégionale (ALR).

En effet, les cibles principales de l'anesthésie sont représentées par les récepteurs GABA, les récepteurs NMDA et les récepteurs nicotiniques, particulièrement impliqués dans les phénomènes de mémoire et d'apprentissage.

Aucune étude, jusqu'à ce jour, n'est parvenue à mettre en évidence le bénéfice de l'ALR par rapport à l'AG en ce qui concerne l'incidence des DCPO selon la technique anesthésique réalisée [92 ; 93]. Etant donné que l'incidence du DCPO ne semble donc pas être influencée par le type d'anesthésie, l'attention doit être portée sur le rôle des phénomènes per chirurgicaux dans la genèse de ces évènements cognitifs.

3.4.2. AG et modifications comportementales

Il est légitime de penser que la nature même des anesthésiques peut augmenter le risque neurologique, et ce, d'autant plus que le vieillissement s'accompagne de pathologies neurodégénératives associées à l'atteinte d'un système neurotransmetteur impliqués dans différents processus cognitifs, la mémoire, l'apprentissage, l'attention, comme nous avons vu précédemment [116].

Pourtant, les résultats sont contradictoires sur l'implication du facteur anesthésique dans les troubles cognitifs observés après AG.

Etant donné qu'il n'est pas éthique de réaliser une chirurgie cardiaque sans utiliser d'agents anesthésiques, l'impact de l'anesthésie sur la cognition demeure difficile à étudier. C'est pourquoi les études cherchent plutôt à savoir si le choix de l'agent d'anesthésie sur la cognition a un impact neurocognitif après chirurgie cardiaque.

D'une manière générale, il en ressort que le choix de l'agent anesthésique n'a eu aucun impact sur les résultats cognitifs [86].

Comme les anesthésiques volatils ont montré un effet cardioprotecteur de la lésion par ischémie-reperfusion dans le pontage cardiaque, il a été théorisé qu'ils peuvent jouer un rôle similaire sur le cerveau. Une amélioration du dysfonctionnement cognitif postopératoire précoce chez les patients recevant du desflurane par rapport au propofol a été retrouvée sans conséquence en revanche sur le delirium [68].

Pourtant, des perturbations de l'apprentissage et de la mémoire chez des rats âgés ont été observées, notamment après une AG réalisée par de l'isoflurane et du protoxyde d'azote, effets non retrouvés après une AG réalisée par le propofol [18].

Un nouvel agent inhalé d'anesthésie, le Xénon pourrait diminuer l'incidence des DCPO en chirurgie non cardiaque [42]. Cet effet neuroprotecteur cérébral du xénon avait été étudié chez le rat ou une diminution de l'incidence des dysfonctions cognitives avait été alors observée. Chez l'homme l'effet n'a pas encore été démontré en chirurgie cardiaque que ce soit après une anesthésie au Xénon, en comparaison avec le desflurane [14] ou le propofol [93].

3.4.3. AG et modifications génomiques

Sur la base de leurs propriétés pharmacocinétiques, les effets des agents anesthésiques ont été longtemps considérés comme de courte durée et rapidement réversibles. Cependant, ces dernières années de nombreuses publications ont pu mettre en évidence des effets à long terme des agents anesthésiques.

Le cerveau étant le principal organe cible des agents anesthésiques, ils vont ainsi perturber l'homéostasie cérébrale, et notamment celle du cerveau âgé, davantage vulnérable. Il a été ainsi mis en évidence que l'AG s'accompagne de modifications de l'expression génique dans le cerveau.

L'étude de différents agents anesthésiques sur des gènes précoces tels que *c-jun* et *c-fos*, apporte que leurs effets persistent bien plus longtemps que ne l'explique leur élimination [88]. Deux jours après une anesthésie à l'isoflurane et au N₂O, l'expression de 297 gènes était modifiée dans l'hippocampe de rats âgés [17 ; 18]. Les gènes modifiés étaient impliqués dans de nombreux processus tels que la survie cellulaire, la transduction de signal, la plasticité synaptique, la régulation transcriptionnelle, le métabolisme, le cycle cellulaire, la biosynthèse protéique.

Il en ressort ainsi que l'environnement moléculaire au niveau cérébral est perturbé alors que les agents anesthésiques ont été éliminés de l'organisme. L'isoflurane semble donc avoir une action pro-apoptotique [91]. Les mêmes observations ont été faites après une anesthésie au desflurane qui entraîne une modification de l'expression génique au niveau cérébral [33].

A l'heure actuelle, aucune explication n'est avancée pour expliquer ces modifications génomiques qui sont retrouvées jusqu'à 72 heures après une anesthésie. Elles pourraient peut-être expliquer les effets latéraux des agents anesthésiques sur les fonctions cognitives, bien au-delà de la période anesthésique [88].

3.4.4. AG et processus neurodégénératifs

Le rôle de l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E (apoE4), retrouvé dans la maladie d'Alzheimer est très discuté.

L'apoE4 s'est révélé être un facteur de risque pour le développement de la maladie d'Alzheimer.

L'apolipoprotéine E est importante dans la récupération des dommages neuronaux grâce à son rôle dans la mobilisation et la distribution du cholestérol dans la réparation et le maintien de la myéline et des membranes neuronales.

Tardiff et al. retrouve une association significative entre l'apoE4 et le déclin cognitif, notamment une altération de la mémoire à court terme après une opération cardiaque [114], observation non retrouvée en chirurgie non cardiaque [2]. La présence d'une copie de l'allèle E4 accroît de manière significative la susceptibilité du développement du délirium post-opératoire précoce, en diminuant la capacité de réparation en cas de lésion cérébrale et en affectant le maintien de l'homéostasie [56].

Dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, il est observé au niveau cérébral des plaques extracellulaires de protéine A β cytotoxique (plaque amyloïde). L'accumulation excessive de cette protéine A β représente le phénomène pathogénique clef de la maladie d'Alzheimer. Elle est également retrouvée dans le cerveau au cours du vieillissement normal, mais à des taux beaucoup moins élevés qu'au cours de la maladie d'Alzheimer.

L'interaction entre anesthésie et système « protéine β amyloïde-apoptose » varie selon l'anesthésique étudié.

Les études animales ont rapportés que les anesthésiques volatiles, notamment l'isoflurane augmentent la production de cette substance bêta amyloïde [109 ; 122], et produisent une dysfonction cognitive sur le long terme. Ainsi, à des concentrations utilisées en pratique clinique, l'isoflurane et l'halothane provoquent une oligomérisation de la protéine A β amyloïde qui potentialise ses effets cytotoxiques, et induit alors des phénomènes apoptotiques tandis que le propofol et le thiopental n'ont pas d'effet [25 ; 83; 122].

La prédisposition génétique semble donc jouer un rôle. Elle interagit avec les facteurs anesthésiques et chirurgicaux, contribuant ainsi au développement du DPO et de la DPCO précoce.

Néanmoins, malgré l'effet délétère de l'anesthésie sur les fonctions cognitives, tous les sujets âgés ne sont pas atteints, ce qui suggère un effet complexe de l'anesthésie et des interactions avec d'autres facteurs de risque.

3.5. RÔLE DE LA CEC

Le rôle de la CEC demeure toujours débattu.

On a longtemps pensé que la CEC était la principale raison des troubles cognitifs, mais de nombreux essais contrôlés la confrontant aux chirurgies sans CEC ont montré des résultats contradictoires [73 ; 113].

La CEC est incriminée du fait de son débit continu et non pulsatile, qui, d'une part, contribue à la diminution du débit de perfusion cérébrale [107] et d'autre part, entraîne le passage dans la circulation cérébrale de micro-embolies [38], qui sont en majeure partie des débris d'athéromes. L'étude de la perfusion cérébrale en spectroscopie des patients opérés de PAC sous CEC une semaine avant la chirurgie, puis 4-6 semaines après chez des patients symptomatiques, retrouvait une hypoperfusion cérébrale [19].

L'exposition du sang aux surfaces non endothéliales pendant la CEC active une variété de médiateurs inflammatoires (cascade de coagulation, système fibrinolytique, systèmes du complément, radicaux libres) qui provoquent la détérioration des lésions préexistantes [66]. Plusieurs améliorations dans la réalisation de la CEC ont pour objectif de diminuer l'incidence des complications neurologiques. La réduction des micro-embolies par un filtre artériel et l'utilisation d'un circuit hépariné diminuent l'augmentation de la protéine S100 β et de ce fait, la fréquence des désordres neurologiques postopératoires [5 ; 105].

En effet, des marqueurs de l'atteinte neuronale ont été identifiés après chirurgie cardiaque. La protéine S100 β constitue un marqueur de l'atteinte cérébrale au cours de la phase postopératoire [105]. Cette protéine intracellulaire contenue en grande concentration dans le tissu glial et les cellules de schwann, semble jouer un rôle de récepteur intracellulaire au calcium et module un grand nombre de processus intracellulaires.

La protéine S100 β est normalement indétectable dans le sérum ; son passage dans le sang est témoin d'une agression cérébrale et son augmentation a été rapportée dans la plupart des complications neurologiques après chirurgie cardiaque sous CEC, phénomène similaire observé dans la démence de type Alzheimer [8; 84]. L'augmentation entre 15 et 48 heures après la CEC est un indicateur très précoce d'agression cérébrale, mais il n'existe pas de valeur seuil prédictive d'un AVC. Son augmentation est surtout importante dans les processus ischémiques résultant d'embolie cérébrale [84 ; 105]. Son élévation est moins marquée lors de syndrome confusionnel isolé.

3.6. MECANISME EMBOLIQUE [69]

Le mécanisme embolique a toujours été considéré comme le facteur principal pourvoyeur d'AVC induisant des troubles comportementaux au cours de ce type de chirurgie. Il existe une littérature abondante relative à l'hypothèse des mécanismes emboliques dans le développement des dysfonctions cognitives. Le rôle délétère des accidents emboliques et de la fibrillation auriculaire sur la dysfonction cognitive est réel [77]. Ils contribuent aux phénomènes ischémiques focaux pourvoyeurs de troubles cognitifs persistants [15].

DPO et DCPO sont associés à la présence de nouvelles lésions ischémiques provenant d'embolies entrant dans la circulation cérébrale pendant la chirurgie cardiaque. Selnes et al. [103] relie les altérations observées à court terme après un pontage coronarien aux effets combinés de l'anesthésie et de l'embolie.

La nature des micro-embolies est variable et ne peut être déterminée avec certitude :

- Volumineux et dangereux de par leur consistance solide quand l'athérome est mobilisé lors de la manipulation de l'aorte, ces embolies représentent davantage une cause d'AVC que de troubles cognitifs. Les périodes à haut risque embolique sont la phase de manipulation du cœur et de l'aorte (60 % des embolies) et la période suivant la levée du clampage aortique (10 %), correspondant au retrait des clamps, au remplissage vasculaire, et à la reprise de l'activité cardiaque. L'ensemble conduit à la fragmentation de la plaque d'athérosclérose et libérant ainsi les particules d'embolies. On peut retrouver aussi des éléments particuliers variés (graisse, agrégats plaquettaires et/ou de fibrine).
- Des micro-embolies gazeuses peuvent provenir de plusieurs sources : air provenant du système de la CEC (chambres cardiaques, oxygénateurs à bulles, réservoirs veineux, ligne veineuse de CEC, pompe). La simple présence de bulles dans le sang actionne une variété de processus inflammatoires. Les bulles dans le système vasculaire cérébral perturbent aussi l'homéostasie de la barrière hémato-encéphalique. Malgré une redistribution rapide de la circulation veineuse, de petites bulles de gaz intra-carotidiens provoquent une réduction subséquente du flux sanguin cérébral et de la fonction neuro-électrique de par les modifications inflammatoires médiées par les leucocytes dans le système vasculaire cérébral.

Le monitoring par Doppler transcrânien continu au décours d'une chirurgie cardiaque sous CEC révèle malgré tout que les micro-embolies sont relativement rares [61]. Ils sont détectables en Doppler continu au niveau de l'artère carotide interne sous la forme de signaux transitoires de haute intensité. La charge embolique appréciée en Doppler est corrélée à la durée de la CEC, au type de chirurgie (plus importante dans le remplacement valvulaire que dans les pontages), et à l'importance des lésions athéromateuses de l'aorte.

Bien que difficile, il est alors important de mettre l'accent sur le développement de stratégies de réduction des micro-embolies dans la poursuite d'une neuroprotection peropératoire axés sur la diminution de la durée de CEC et l'amélioration de la sécurité de la CEC (amélioration des circuits de CEC : utilisation de circuits héparinés, de filtres artériels leucocytaires, piège à bulles, canulation aortique échoguidée).

3.7. INFARCTUS CEREBRAUX SILENCIEUX

Vermeer et al. ont étudié les infarctus cérébraux silencieux et leur implication dans la survenue de démence [120]. Ils sont observés après chirurgie cardiaque avec une incidence élevée [30].

Les infarctus cérébraux silencieux, de par leur absence de symptômes cliniquement évidents, sont associés à des déclin subtils dans la fonction physique et cognitive qui passent généralement inaperçus. Ils sont détectés grâce à l'IRM.

Le couplage de l'imagerie par IRM à une évaluation des performances cognitives de patients de plus de 60 ans ayant subi un PAC, a montré l'existence d'infarctus cérébraux asymptomatiques de novo dans 7% des cas. Les facteurs prédictifs indépendants d'infarctus cérébraux multiples ou importants qui ressortaient étaient un antécédent de pathologie vasculaire cérébrale, une insuffisance rénale, et un déficit cognitif préopératoire. Cela concernait 1/3 des patients atteints de Maladie d'Alzheimer et la moitié des patients atteints de dépression sévère.

Leur présence double le risque d'accident vasculaire cérébral et de démence y compris de maladie d'Alzheimer, d'où la nécessité de mettre en œuvre des stratégies pour repérer et traiter les patients à risque.

3.8. RÔLE DE L'INFLAMMATION [49; 121]

La dernière hypothèse, et non la moindre, qui sous-tend les mécanismes possibles à l'origine de ces dysfonctions cognitives observées en post-opératoire de chirurgie cardiaque sous CEC, est probablement celle de l'agression tissulaire et des conséquences inflammatoires qui en découlent. L'hypothèse d'une toxicité neuronale par des phénomènes inflammatoires peropératoires refait surface [121].

Tous les types de chirurgie sont à risque de développer une inflammation systémique, mais la chirurgie cardiaque est connue pour engendrer des phénomènes inflammatoires importants.

Si une réaction inflammatoire contrôlée est bénéfique en prévenant les infections peropératoires, une réponse inflammatoire incontrôlée semble accroître la morbi-mortalité des patients opérés.

Lors d'une chirurgie cardiaque sous CEC, le sang est exposé à des surfaces étrangères qui ont le potentiel de stimuler les réponses pro inflammatoires. L'inflammation provoque alors un dysfonctionnement endothélial, ce qui peut entraîner une perturbation de la barrière hémato-encéphalique et un œdème cérébral tissulaire transitoire. La principale piste physiopathologique évoquée du delirium est la migration initiale des leucocytes dans le SNC due à la déficience de la barrière hémato-encéphalique.

Cette réaction inflammatoire incontrôlée en réponse au stress chirurgical peut jouer un rôle important dans l'étiologie des DPO et DCPO et être responsable de l'émergence de troubles cognitifs.

Kalman et al. ont étudié les variations du taux de cytokines dans le LCR après chirurgie cardiaque.

Les cytokines sont des protéines endogènes médiatrices de la communication intracellulaire. Elles participent au maintien de l'homéostasie tout en assurant la défense de l'organisme. De par leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, les cytokines produites en réaction à l'agression tissulaire exercent un effet direct et indirect sur le SNC. Les cytokines semblent avoir un effet biphasique : de faibles concentrations semblent améliorer la potentialisation à long terme, tandis que des concentrations plus élevées altèrent la mémoire.

En réponse à un stress chirurgical, les taux des cytokines telles que *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), et diverses interleukines (IL) telles que IL-1 β , IL-6, IL-8 et IL-10, mais aussi celui de protéines de l'inflammation (CRP, PCT) sont augmentées [13; 49; 68]. L'élévation de ces paramètres inflammatoires en postopératoire est le reflet du traumatisme chirurgical.

A une semaine postopératoire, la concentration de la cytokine pro inflammatoire IL-6 est augmentée par rapport à son taux de base, avec une normalisation à 6 mois, en parallèle d'une élévation des taux de l'IL-4, dont les taux sont bas en postopératoires immédiats. Cela suggère qu'une régulation de la réponse immunitaire peut participer au développement d'effets secondaires indésirables d'ordre neurologique dans les suites d'une chirurgie cardiaque.

Si des marqueurs inflammatoires préopératoires élevés (CRP, l'IL 6 et l'*insulin growth factor 1* (IGF-1)) n'ont pas été trouvés comme étant associés avec le développement de DPO [55], le taux de cytokines postopératoire s'est révélé plus élevé chez les patients qui sont devenus délirants que dans des patients indemnes de DPO [98]. L'inflammation favorise la détérioration des performances cognitives après PAC. Les taux d'IL-6 sont non seulement un marqueur de l'atteinte cérébrale pendant la période postopératoire précoce mais s'avèrent aussi être corrélés avec la sévérité de la démence. Les variations du taux de cytokines dans le LCR pourraient alors servir de biomarqueurs et sont prédictifs de la survenue de déclin cognitif en postopératoire de chirurgie cardiaque.

La Copeptine, dont le nom scientifique est CT-proAVP (*C terminal portion of vasopressin*), est un peptide synthétisé principalement au niveau de l'hypothalamus. La Copeptine reflète l'état de stress d'un individu [23].

Il est déjà communément admis que les concentrations plasmatiques de Copeptine augmentent en réponse à un stress physiologique, s'avèrent alors utiles dans des situations cliniques variées, telles que le diabète insipide, le monitoring du sepsis et des états de choc cardiovasculaires, et ont une valeur pronostique dans de nombreuses pathologies, telles que les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, les pathologies pulmonaires et les états de choc.

Dong et al. ont tenté d'établir le lien entre le taux plasmatique de Copeptine pour prédire la survenue de DPO et DCPO chez les patients subissant une chirurgie cardiaque.

Le taux plasmatique postopératoire de Copeptine est plus élevé chez les patients présentant un épisode de DPO ou de DCPO, et représente un facteur prédictif indépendant de DPO et de DCPO après chirurgie cardiaque sous CEC.

Le cerveau serait ainsi sensible aux effets de l'inflammation et probablement plus vulnérable au cours du vieillissement.

Ainsi, l'hypothèse inflammatoire semble avoir un rôle important dans la pathogenèse des troubles cognitifs postopératoires. Certains auteurs suggèrent que le fait de bloquer ou de diminuer cette réponse inflammatoire pourrait faire partie d'une stratégie préventive ou thérapeutique pour la prise en charge de ces complications cognitives [122].

4. PREVENTION ET TRAITEMENT DES TROUBLES COGNITIFS [20]

À ce jour, les options de traitement bien établies pour prendre en charge la dysfonction cognitive post-opératoire manquent. Cela souligne l'importance d'établir des stratégies prophylactiques pour diminuer le poids du déclin cognitif après une intervention cardiaque. Les stratégies d'intervention préopératoires reposent principalement sur le ciblage et donc une bonne connaissance des différents facteurs prédisposants et précipitants du délirium, afin de fournir des pistes aux cliniciens sur les possibilités de prévention.

En termes de prévention, l'accent est mis sur les facteurs de risque modifiables.

4.1. STRATEGIES DE PREVENTION DU DPO

La gestion du délirium en réanimation est intriquée avec celle de la sédation et de l'analgésie. Des recommandations nord-américaines ont été publiées en 2013 [6]. Elles s'intègrent dans un concept de gestion commune de la douleur, de l'agitation et du délirium et insistent sur la nécessité d'un allègement de la sédation, la prévention et le traitement du délirium.

Cette prise en charge du DPO est ainsi divisée en deux catégories principales, à savoir l'intervention prophylactique avant l'apparition du délirium et le traitement du délirium quand il se produit. Le diagnostic précoce de DPO est la première étape, et probablement la plus importante du traitement.

Comme pour tout processus de maladie multifactorielle, la prévention du DPO est multimodale et comprend des stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques.

4.1.1. Actions non pharmacologiques de prévention

Le DPO peut être prévenu chez certains patients.

Des plans de sensibilisation et de prise en charge sont nécessaires pour mettre en œuvre les interventions adéquates pour diminuer ou améliorer l'incidence du DPO. Ces programmes de prévention et d'intervention rencontrent d'ailleurs un certain succès.

L'étape préopératoire de la consultation d'anesthésie est essentielle pour rechercher les facteurs intrinsèques en ciblant les patients de plus de 70 ans, et en portant davantage attention à ceux présentant les antécédents à risque (démence avérée, troubles cognitifs chroniques sous-jacents ou antécédents de confusion postopératoire, antécédent de déficit sensoriel (visuel/auditif), dénutrition, polymédication, troubles de l'humeur, notamment dépressif). Elle permet aussi de réaliser une évaluation cognitive. Les patients ainsi dépistés pourraient bénéficier d'une consultation gériatrique et psychiatrique avant l'intervention pour une évaluation clinique plus précise et une adaptation des thérapeutiques.

Rien qu'une consultation de gériatrie a montré une diminution de l'incidence des DPO en chirurgie non cardiaque [68].

Dans le même sens, il a été démontré qu'un plus grand nombre de visites préopératoires par un psychiatre ou une évaluation neuropsychologique préopératoire exigeante, dans le but de réduire l'anxiété par une intervention pharmacologique ou psychiatrique, conduisent à de meilleurs résultats cognitifs.

L'introduction de programmes éducatifs pour la prévention du délirium réduit son incidence. L'objectif de ces programmes est de sensibiliser les équipes de soins au délirium afin d'en assurer la reconnaissance, la prévention et la gestion par le personnel concerné.

Inouye et al. ont mis en place une intervention basée sur plusieurs axes [45].

Relativement efficace, le programme d'intervention, *the Hospital Elder Life Program (HELP)* porte sur la gestion via un protocole de six facteurs de risque de délirium: déficience visuelle et auditive, déficience cognitive, privation de sommeil, immobilité et déshydratation. Ces facteurs ont été choisis sur la base de leur association avec le risque de délirium et parce qu'ils étaient susceptibles de stratégies d'intervention jugées réalisables dans le contexte de la pratique hospitalière actuelle. Grâce à la mise en œuvre de ce programme d'intervention, *the Elder Life Program*, les patients de l'étude ont eu une réduction significative de l'incidence et de la durée des épisodes de délirium, mais cela n'a pas permis de diminuer la gravité du délirium quand il s'est produit, ni la durée du séjour en réanimation.

Les interventions spécifiques consistent en une présentation approfondie des informations d'orientation, par exemple, date, heure, nom du personnel hospitalier, activités de stimulation cognitive, acoustique et visuelle (y compris les prothèses auditives et les lunettes), aides au sommeil non pharmacologiques (par exemple, musique relaxante et massage) et comprennent des actions qui favorisent le confort du patient (ANNEXE X) [45]. Un environnement axé sur le patient avec des chambres simples et une lumière du jour suffisante a réduit l'incidence de DPO [123].

A la suite de ces observations, depuis 2010 s'est développé l'objectif «ABCDE bundle» (*Awakening and Breathing Coordination, Delirium monitoring / management and Early exercise mobility (ABCDE) bundle*). Cela consiste en l'obtention d'une sédation coopérative pour un patient participant activement à ses soins, afin de permettre des interactions avec les acteurs de soins et la famille et l'utilisation de techniques de physiothérapie (kinésithérapie, mobilisation précoce) pour prévenir la neuropathie de réanimation 2013 [6 ; 82]. Cela a été renforcé par des recommandations nord-américaines publiées en 2013, fondées sur le concept de la « triade de la Réanimation » qui reconnaît que la douleur, l'agitation et le délirium – et à plus forte raison leur gestion – sont étroitement liés. En effet, Barr et coll. ont montré que l'association des stratégies de prise en charge de la douleur, de l'agitation et du délirium avec des essais d'éveil spontané, de ventilation spontanée et les programmes de mobilisation précoce et d'hygiène du sommeil, est associée à une réduction significative de la morbi-mortalité et du coût des soins en réanimation (ANNEXE XI).

La prévention primaire apparaît donc être la stratégie la plus efficace.

4.1.2. Prise en charge pharmacologique

Les tentatives de prophylaxie pharmacologique ont rencontré des résultats mitigés.

Nombre d'agents neuroprotecteurs ont été étudiés afin d'évaluer si ceux-ci pourraient être administrés afin d'aider à préserver la fonction neurocognitive.

Quant au traitement pharmacologique symptomatique, son objectif est l'atténuation des symptômes actifs, tels que l'agitation, l'hyperactivité ou le comportement agressif [11; 96]. Cela ne résout pas nécessairement le délirium.

- **KETAMINE** [44]

La kétamine peut exercer des effets neuroprotecteurs après une ischémie cérébrale, globale et focale, ou un traumatisme.

Une dose unique de kétamine à la posologie de 0,5 mg/kg administrée lors de l'induction est associée à des niveaux sériques plus faibles de protéine C-réactive et à une plus faible incidence de délire. Chez les patients souffrant de dépression réfractaire cette dose unique aurait même un impact profond et prolongé de deux semaines après l'administration [90].

Cela s'appuie sur ces effets neuroprotecteurs de la kétamine, notamment par la prévention de l'apoptose après une ischémie cérébrale, la préservation de la pression de perfusion cérébrale par la stimulation du système nerveux sympathique et la suppression des réponses inflammatoires du SNC à une lésion du SNC.

La kétamine semble donc protéger contre le dysfonctionnement cognitif postopératoire les patients âgés de chirurgie cardiaque et atténue le délirium postopératoire.

- **GABAPENTINE** [57]

La gabapentine, en tant qu'agent complémentaire dans le traitement de la douleur postopératoire, réduit l'apparition et l'incidence de DPO chez les patients chirurgicaux probablement en raison d'un effet épargnant des opioïdes.

- **NEUROLEPTIQUE** [40]

L'halopéridol est l'agent utilisé en première ligne dans le traitement du délirium.

Il s'agit d'un antipsychotique antagoniste du récepteur D2 de la dopamine. L'administration d'une dose de 0,5 à 1 mg IV, toutes les 10-15 minutes jusqu'à ce que le comportement soit contrôlé, entraîne une diminution significative de l'incidence du délirium (posologie de 2 à 10 mg toutes les 60 à 90 minutes).

Une titration est indispensable pour éviter les surdosages et les effets prolongés dus à sa demi-vie longue (jusqu'à 72 h). Toutefois, l'étude de Schrader et al. sur la prophylaxie à l'halopéridol combinée à des stratégies de prévention non pharmacologique n'a montré aucune différence dans l'incidence du délirium, mais une réduction significative de la sévérité et de la durée du délirium avec une diminution associée de la durée de séjour hospitalière [36 ; 102].

Les antipsychotiques de deuxième génération se sont révélés supérieurs à l'halopéridol. En effet, l'administration postopératoire d'une dose de 0,5 mg de rispéridone toutes les 12 h après une chirurgie cardiaque réduit significativement l'incidence du délirium par rapport au placebo.

Il semble que l'ondansétron serait efficace dans le traitement du délirium après une intervention cardiaque, et avec des effets secondaires plus modérés que ceux de l'halopéridol [112]. Ce dernier pourrait représenter l'agent de choix chez les patients qui développent un DPO dans les suites d'une CEC.

- **LIDOCAÏNE** [86]

Un autre agent neuroprotecteur fréquemment utilisé est la lidocaïne.

Il semblerait que la lidocaïne inhibe les réponses inflammatoires lors de la chirurgie cardiaque par la modulation des agents inflammatoires, la réduction du métabolisme cérébral et la décélération des flux d'ions ischémiques. Mais les études sont encore contradictoires.

- **DEXAMETHASONE** [11 ; 81]

Si, comme nous l'avons vu précédemment l'inflammation joue un rôle dans la pathogenèse des troubles cognitifs, la suppression de la réponse inflammatoire pourrait donc réduire l'incidence ou la gravité de ces derniers.

La dexaméthasone est un glucocorticoïde synthétique puissant avec une longue durée d'action. Sa demi-vie biologique est d'environ 36 à 54 h. La dexaméthasone supprime la libération de cytokines pro-inflammatoires et de médiateurs de phase aiguë chez les patients exposés à une chirurgie cardiaque avec une CEC. Néanmoins il n'existe aucune preuve à ce jour que des doses élevées (1 mg/kg) de dexaméthasone ne permettent pas de réduire le risque de DPO et de DCPO après chirurgie cardiaque.

- **STATINES**

Il existe de nombreuses études mentionnant les effets positifs des statines préopératoires sur l'incidence de la FA, de l'AVC, du délirium et de la mortalité après chirurgie cardiaque [58].

Les statines réduisent les différentes voies de l'inflammation en réduisant la libération de cytokines pro inflammatoires ainsi que l'adhésion des neutrophiles et en augmentant la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires. Elles augmentent aussi le flux sanguin cérébral et limitent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, diminuant la transmigration des leucocytes [50].

Les statines semblent donc être des agents efficaces pour réduire les complications cardiovasculaires et avoir des effets neuroprotecteurs, en participant à la diminution de survenue du délirium.

- **NITRATES**

L'administration préopératoire de nitrate permettrait de réduire les complications neurologiques après chirurgie cardiaque [34].

Des études animales ont indiquées que les composés nitrés sont efficaces dans l'amélioration de la mémoire. Au niveau de l'hippocampe, les nitrates modulent la transmission synaptique dans les régions cérébrales jouant un rôle dans l'apprentissage et la mémoire. De plus, de par leur propriété vasodilatatrice, les nitrates sont capables de réduire la dysfonction cognitive en améliorant le flux sanguin cérébral.

- **MELATONINE**

La mélatonine hormone synthétisée par la glande pinéale, est essentielle pour réguler les rythmes circadiens et le cycle du sommeil-éveil et a également des effets importants sur le système endocrinien, la fonction immunitaire et la croissance cellulaire.

Les altérations du cycle sommeil-éveil sont souvent observées lors d'un état de délirium. La perturbation du sommeil a de ce fait été suggérée comme un facteur de risque important du délirium, bien qu'une relation de causalité définie ne soit pas encore clairement élucidée.

La mélatonine a récemment été démontrée comme une prophylaxie dans la prévention de l'apparition de délirium [68]. En effet, le tryptophane, précurseur d'acides aminés de la sérotonine, et la mélatonine, l'un de ses métabolite, peuvent avoir un certain effet sur le début du délirium en contexte de maladie aigüe [106].

- **DEXMEDETOMIDINE** [11 ; 82]

Quand l'état clinique du patient impose le maintien sous ventilation mécanique, une sédation par propofol ou par lorazepam associé à du sufentanil est alors entreprise, le lorazepam étant recommandé par la *Society of Critical Care Medicine* comme sédation pour la ventilation mécanique en unité de soins intensifs.

Le lorazepam est la benzodiazépine de choix pour la sédation en réanimation des patients sous ventilation mécanique, mais les benzodiazépines sont reconnues pour contribuer à accroître la dysfonction cérébrale, délirium et coma. En France, la benzodiazépine la plus employée est le midazolam dont les propriétés pharmacologiques sont proches de celle du lorazepam. Les benzodiazépines et le propofol ont une forte affinité pour les récepteurs GABA, dont l'activation peut altérer les niveaux de nombreux neurotransmetteurs jugés délirigènes [82; 119]. De plus, les benzodiazépines altèrent la qualité du sommeil par la suppression du sommeil à ondes lentes, contribuant ainsi au délirium.

La Dexmédétomidine agit sur d'autres récepteurs du SNC que les benzodiazépines. Il s'agit d'un agent sélectif des récepteurs agonistes alpha2-adrénergiques (1 300 fois plus puissant que la clonidine) de courte durée d'action, et dont l'action est ciblée sur le *locus ceruleus* (centre de l'éveil) et le cordon spinal pour produire à la fois une sédation et une analgésie, sans effet dépresseur respiratoire cliniquement significatif. La dexmédétomidine a de surcroît un effet positif sur l'architecture du sommeil: elle permet de conserver un sommeil lent, plus proche du sommeil physiologique, n'entraînant pas de mémorisation.

Au décours de l'étude MENDS (*Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing neurological Dysfunction*) il a été démontré que les agonistes alpha-2-adrénergiques induisent moins de délirium que les benzodiazépines pendant les séjours en réanimation. Parmi les patients de chirurgie cardiaque, 8% des patients sédatisés par la dexmédétomidine ont développé un DPO *versus* 50% chez ceux sédatisés avec du propofol ou du midazolam, soutenant alors l'hypothèse selon laquelle les agonistes des récepteurs alpha2 peuvent conduire à moins de délirium [63]. On observe aussi des résultats bénéfiques sur les durées de ventilation mécanique et du délirium, et sur la mortalité à 28 jours et à 12 mois.

Récemment, elle a été testée dans le travail de Ji et al, [46] réalisé en chirurgie cardiaque, où les patients recevant une perfusion per opératoire de dexmédétomidine à la posologie de 0,24 à 0,6 µg/kg/h jusqu'à la 24^{ème} heure postopératoire présentaient significativement moins de DPO. La méta-analyse de Zhang et al. confirme aussi ces résultats [124].

C'est pourquoi les benzodiazépines sont des molécules dont la place devrait se réduire dans les années à venir en matière de sédation. Souvent administrés en perfusion continue, ces agents ou leurs métabolites s'accumulent et accroissent la morbidité induite par la prolongation de ventilation mécanique et par le risque d'évènements ventilatoires (auto-extubation, asynchronie patient-respirateur...) et allongent la durée de séjour.

La dexmédétomidine a obtenu l'AMM en Europe en octobre 2011 (pour les patients adultes de réanimation « nécessitant un état de sédation permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à 3 sur l'échelle de vigilance-sédation de RASS) »).

4.2. STRATEGIES DE PREVENTION DU DCPO

La prévention et le traitement du DCPO sont encore indéfinis. On ne sait pas si les stratégies de prévention du délirium influent sur les résultats cognitifs. A ce jour, il n'existe pas de facteur unique responsable du déclin cognitif postopératoire ou d'une intervention unique capable de protéger le cerveau pendant la chirurgie. Aucun essai n'a démontré un avantage reproductible cliniquement significatif conféré par l'utilisation d'un médicament neuroprotecteur particulier.

En interprétant les facteurs de risque associés au déclin cognitif postopératoire, il semble que les efforts visant à protéger le cerveau pendant la chirurgie sont intrinsèquement liés à la nécessité de contrôler la progression des maladies cardiovasculaires, en particulier chez les patients plus âgés. Il est possible que les patients dépassent un « seuil » de vulnérabilité préexistante où la capacité du cerveau à compenser les blessures ou l'inflammation pendant la chirurgie est absente.

La survenue d'évènements cognitifs postopératoires a été évoquée comme un mode d'entrée potentiel vers une démence, mais cette hypothèse reste difficile à vérifier.

Dans tous les cas, la prévention du DCPO s'inscrit dans la lignée des techniques développées pour le DPO. Des programmes de réadaptation avec mobilisation et réorientation des sujets par des repères spatiaux ou temporels (chambre avec fenêtre, calendrier, radio, photos et objets familiers), et correction des déficits sensoriels, développé après une opération orthopédique (oxygène, prévention des complications et des infections postopératoires) ont permis de diminuer significativement l'incidence du DPO (de 61,3 à 47,6 %) et du DCPO (de 51,5 % à 43,9 %) [4].

Au final la prise en charge des troubles cognitifs paraît malgré tout assez standardisée : identification de l'individu à risque et des problèmes médicaux sous-jacents, prise de conscience des facteurs aggravants peropératoires, optimisation de l'environnement, lutte contre la douleur, et traitement pharmacologique pour les cas réfractaires. Il est important de souligner que le traitement pharmacologique n'est pas la première ligne, mais il peut s'avérer nécessaire lorsque l'agitation met le patient et les soignants à risque de nuire ou entrave les soins postopératoires normaux. Le médicament de choix reste l'halopéridol. Les contentions physiques sont indésirables, sauf dans les cas les plus sévères et seulement comme une mesure temporaire alors que les interventions pharmacologiques ont échoué.

Il est donc souhaitable de ne pas perdre de vue les patients ayant développé un DPO en les adressant vers un centre mémoire spécialisé pour une évaluation et un suivi à distance.

5. LES FORCES ET LES LIMITES DE L'ETUDE

5.1. FORCES

Les principales forces de notre étude sont fondées sur le caractère prospectif et sur un taux d'inclusion fort de 85,5%, avec un effectif important de 604 patients. De plus, pour chaque patient il n'y avait aucune donnée manquante, les dossiers étant tous complets.

L'originalité de ce travail repose sur une recherche systématique, chez tous les patients, de l'état cognitif avant la chirurgie, grâce au test Codex. Cela nous a permis d'établir un état des lieux des fonctions cognitives des patients de chirurgie cardiaque chez qui l'altération cognitive postopératoire est bien étudiée.

5.2. LIMITES

- Etude monocentrique

Tous les patients sont issus d'un seul centre, pris en charge par des équipes qui travaillent dans un même axe, avec des pratiques spécifiques et similaires. Il paraît donc plus difficile de mettre en évidence les différences dues à la chirurgie et à l'anesthésie puisque les techniques varient peu au sein d'un même centre.

- Suivi court

En effet, la durée de suivi des patients est relativement court, limitée à une semaine après la chirurgie cardiaque. De ce fait, nous avons évalué uniquement les DCPO précoces.

- Biais de recrutement :

Davantage de chirurgies valvulaires sont réalisées, de par la spécialisation de notre centre dans les endocardites.

- Facteurs de confusion

Le nombre de facteurs de confusion pharmacologiques, physiologiques, psychologiques et environnementaux est tel que le déclin cognitif n'est pas évalué avec précision, d'autant que notre étude est centrée sur les complications peropératoires de l'intervention cardiaque.

- Le délirium en réanimation

La mise en évidence des troubles cognitifs en réanimation résulte d'une simple observation par le personnel médical et paramédical et non d'une recherche systématique, donc probablement sous-estimée car les patients ont peur d'en parler.

D'une manière générale, les méthodes d'évaluation du délirium sont sous-optimales par rapport aux normes actuelles.

Les critères diagnostiques du délirium ont une sensibilité et une spécificité accrues lorsqu'ils ont été complétés suite à un entretien mental officiel avec évaluation de l'attention et mise en œuvre d'un instrument standardisé. En effet, nous n'avons pas utilisé un instrument du délirium spécifique, incluant une évaluation de l'attention. En conséquence, nous croyons que le délirium est sous-reconnu dans cette étude.

- Evaluation des performances cognitives

Les performances cognitives sont évaluées selon une vaste gamme de tests ce qui rend difficile la comparaison entre les différentes études.

D'une manière générale, le choix de l'instrument est largement dicté par des considérations pratiques, notamment la durée de l'examen, plus que par leur intérêt théorique, d'où un choix arbitraire des tests, qui déséquilibre les analyses en donnant la part belle à certains domaines cognitifs (rappel verbal immédiat) au détriment d'autres fonctions cognitives telles que le langage, la mémoire non verbale ou les capacités d'analyse visuo-spatiales, davantage discriminantes pour les altérations cognitives précoces [4].

En utilisant 5 types différents d'instruments, Mahanna et al. [62] ont montré une grande variation de l'incidence du déclin cognitif après une intervention cardiaque au sein d'un même groupe de patients (de 15,3 à 66 % pour un même patient).

Se discute aussi le manque d'expérience technique dans la réalisation des tests neuropsychologiques et le temps requis pour effectuer ces tests.

- Test Codex [7]

Avec un test trop simple, le risque, quand les résultats des tests sont exprimés en termes d'apparition ou d'une détérioration par rapport au score préopératoire, comme c'est le cas dans notre étude, est de compromettre l'évaluation par effet de plafond [4 ; 78].

Au problème de sensibilité des tests, s'ajoutent ceux de la fiabilité et de leur reproductibilité. L'étude implique en effet l'évaluation cognitive des sujets au cours de passations successives plus ou moins rapprochées dans le temps. Il n'y a aucun consensus concernant la longueur de l'intervalle entre chaque passation : les évaluations se font le plus souvent la veille de l'opération, puis quelques jours (entre 3 et 14) après l'opération [4].

La fiabilité des résultats de ce test peuvent se discuter. En effet, les patients réalisent le test Codex lors de la consultation d'anesthésie, qui reste un moment stressant dans le parcours du patient qui va se « faire opérer du cœur ».

Il se pose aussi la problématique de l'effet d'apprentissage qui peut varier selon le type de tests cognitifs utilisés. Pour les tests les plus sensibles l'absence de mise en évidence d'altération cognitive peut en fait masquer une perte de capacité d'apprentissage et conduire à une sous-estimation de l'incidence ou de la sévérité du DCPO. C'est pourquoi il existe le « *Z score* » qui tient compte de cet effet d'apprentissage au cours des passations successives et permet de standardiser le résultat par rapport aux scores contrôles [70 ; 95].

Dans l'idéal, il faudrait un test qui serait une compilation de tous les items des différents tests ayant montré des différences significatives, axé sur l'évaluation de l'apprentissage verbal, la mémorisation, et la mémoire épisodique [20].

6. PERSPECTIVES

- Améliorer la détection et la prise en charge des patients à risque de troubles cognitifs
- Assurer un suivi plus long à trois et six mois des patients opérés en chirurgie cardiaque afin de suivre l'évolution des troubles cognitifs
- Evaluer le DPO par des tests standardisés et validés en réanimation
- Etudier le lien de causalité entre le DPO et le DCPO à court terme
- Porter une attention accrue aux hallucinations qui se distinguent des autres symptômes du délirium, de par l'absence de lien retrouvé à l'état cognitif préopératoire. Les hallucinations constituent une entité à part, propre à la chirurgie cardiaque.
- Mieux évaluer les données hémodynamiques :
 - Relever la PAm peropératoire avec le temps pendant lequel la PAm est inférieure à 60mmHg
 - Différencier la détresse hémodynamique de la vasoplégie post-CEC selon la posologie des amines
- Evaluer la mise en place de la Dexmédétomidine pour le réveil en réanimation

CONCLUSION

La chirurgie cardiaque n'a cessé de progresser ces dernières années : perfectionnement des équipes chirurgicales, circulation extracorporelle d'une durée plus courte avec des matériaux davantage biocompatibles, technique opératoire de plus en plus fiable. On tend ainsi à une simplification d'une procédure complexe, qui se traduit par la diminution de la mortalité et un recul important de la morbidité.

Malheureusement, les problèmes cognitifs postopératoires demeurent une considération non négligeable, de par leur fréquence et leur gravité. Ces complications neuropsychiques augmentent la morbi-mortalité avec à terme une altération de la qualité de vie.

Ce déclin neuro-cognitif après chirurgie cardiaque est un phénomène complexe. Les facteurs de risques sont multiples mais cependant dominés par la singularité du cerveau « âgé » et par le statut « cérébral » ou « cognitif » préalable au geste anesthésique et chirurgical. En effet, 18% des patients analysés avaient une altération cognitive préopératoire méconnue démasquée grâce au test Codex. Trois quart d'entre eux ont présenté par la suite une dysfonction cognitive précoce. Le délirium en réanimation a touché 13.2% des patients, lui aussi était corrélé à l'état cognitif préopératoire. Les hallucinations constituent une entité à part sans lien avec l'état neurocognitif initial.

C'est pourquoi, toute l'attention doit être portée sur la prise en charge péri-opératoire des sujets à risque de troubles cognitifs, et surtout ceux présentant un déclin cognitif préalable, patients les plus susceptibles de développer des troubles comportementaux péri-opératoires. Les tests neuropsychologiques, la surveillance au Doppler transcrânien peropératoire et la neuro-imagerie joueront un rôle de plus en plus important dans l'optimisation du traitement. D'autres investigations sont alors nécessaires pour développer des stratégies préventives et thérapeutiques afin de réduire la morbi-mortalité, préserver les ressources de santé, comprendre les mécanismes physiopathologiques afin de diminuer l'incidence de ces complications cognitives.

En termes de santé publique, les perspectives seraient la mise en place avec les services d'anesthésie d'un « bilan de risque cognitif » lors de la consultation d'anesthésie, basé sur l'identification des sujets et des pratiques à risque. L'amélioration de la gestion du délirium et de la dysfonction cognitive postopératoire ne pourra se faire sans une modification profonde de la perception de la relation soignant-patient.

ANNEXES

ANNEXE I. Fiche CIL

C o r r e s p o n d a n t I n f o r m a t i q u e e t
L i b e r t é s - A P - H M



Professeur Jacques Sarles
Tél : 04 91 38 80 60
Ligne privée
Tél : 04 91 34 67 36
cil@ap-hm.fr

Philippe TOURRON
Responsable sécurité
des systèmes d'information
Tél : 04 91 38 16 20
Philippe.tourron@ap-hm.fr
rssl@ap-hm.fr



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Le 02/05/2017

A Mme le Dr Guidon

Chère collègue,

La fiche de déclaration du Traitement : «**Syndrome de dysfonction cognitive post-opératoire après chirurgie cardiaque sous CEC**»

dont vous avez la responsabilité de mise en œuvre, est inscrite au registre CIL/AP-HM sous le numéro :

2017-27

Vous pouvez considérer l'utilisation de ce traitement comme en règle de déclaration vis-à-vis de la CNIL. Toute modification du traitement dans ses modalités, aspects techniques ou finalité rendrait cette déclaration obsolète et doit être signalée et faire l'objet d'une nouvelle déclaration avant toute mise en œuvre. Le manquement à cette obligation mettrait en cause votre responsabilité à titre personnel.

Nous sommes à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et vous adressons nos sincères salutations.

Pr J. SARLES
CIL

Philippe TOURRON
RSSI

ANNEXE II. Test Codex

Nom Opérateur : Dr

Date :

Heure :

ETIQUETTE PATIENT

TEST CODEX

PRE-op

ETAPE 1 :

Demander au patient de répéter et mémoriser les 3 mots simples énoncés : **CLE / BALLON / CITRON**
(ou en cas de re-test/ test post-op : **FLEUR / CIGARE / PORTE**)

ETAPE 2 : TEST DE L'HORLOGE

Donner au patient la feuille de papier sur laquelle est imprimé le cercle de grande taille (cf. verso)

- lui demander de figurer les nombres des heures de façon à représenter un cadran de montre
- puis, lui demander de dessiner les aiguilles de façon à représenter **14h25** ou **11h10**

Les nombres sont-ils tous présents ? Oui / Non

Sont-ils correctement placés ? Oui / Non

Y a-t-il une petite et une grande aiguille ? Oui / Non

Leurs directions sont-elles convenables ? Oui / Non

4 OUI =
Horloge normale
Sinon anormale

ETAPE 3 : RAPPEL

Demander au patient de réciter les 3 mots mémorisés

RAPPEL : oui / non - 1 mot / 2 mots / 3 mots

ETAPE 4 : Orientation spatiale

⇒ *Si 1 des 2 test ANORMAL*

⇒ *NE PAS FAIRE Si les 2 tests sont normaux ou anormaux*

Demander au patient les 5 questions suivantes : 1 point par bonne réponse

1. Quel est le nom de l'hôpital dans lequel nous nous trouvons ?
2. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
3. Dans quel département ?
4. Dans quelle région ?
5. A quel étage sommes-nous ?

Chaque question est cotée 1 point si la réponse est bonne, 0 sinon.



Nom Opérateur : Dr

Date :

Heure :

ETIQUETTE PATIENT

TEST CODEX

POST-op

ETAPE 1 :

Demander au patient :

- Si il a eu des hallucinations ou ressenti des choses bizarres pendant le séjour à la réa
⇒ Si oui, les annoter :
- Puis De répéter et mémoriser les 3 mots simples énoncés : **FLEUR / CIGARE / PORTE**

ETAPE 2 : TEST DE L'HORLOGE

Donner au patient la feuille de papier sur laquelle est imprimé le cercle de grande taille (cf. verso)

- lui demander de figurer les nombres des heures de façon à représenter un cadran de montre
- puis, lui demander de dessiner les aiguilles de façon à représenter **11h10**

Les nombres sont-ils tous présents ? Oui / Non

Sont-ils correctement placés ? Oui / Non

Y a-t-il une petite et une grande aiguille ? Oui / Non

Leurs directions sont-elles convenables ? Oui / Non

4 OUI =

Horloge normale

Sinon anormale

ETAPE 3 : RAPPEL

Demander au patient de réciter les 3 mots mémorisés

RAPPEL : oui / non - 1 mot / 2mots / 3 mots

ETAPE 4 : Orientation spatiale

⇒ **Si 1 des 2 test ANORMAL**

⇒ **NE PAS FAIRE Si les 2 tests sont normaux ou anormaux**

Demander au patient les 5 questions suivantes : 1 point par bonne réponse

1. Quel est le nom de l'hôpital dans lequel nous nous trouvons ?
2. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
3. Dans quel département ?
4. Dans quelle région ?
5. A quel étage sommes-nous ?

Chaque question est cotée 1 point si la réponse est bonne, 0 sinon.



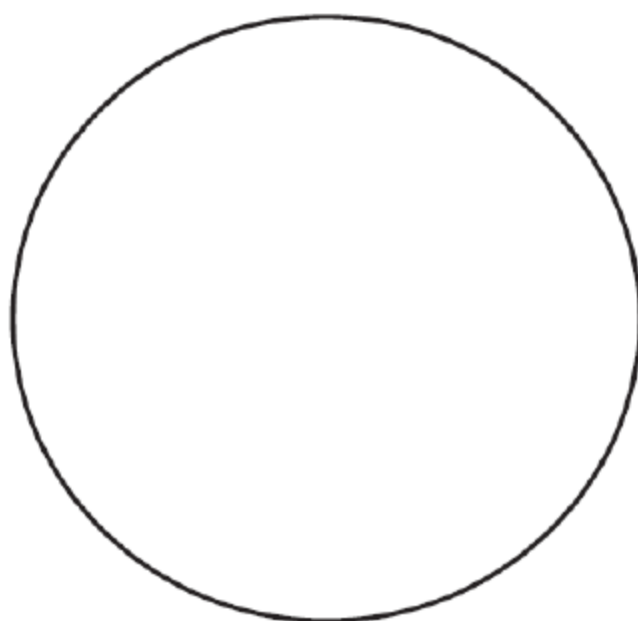
Nom Opérateur : Dr

Date :

Heure :

ETIQUETTE PATIENT

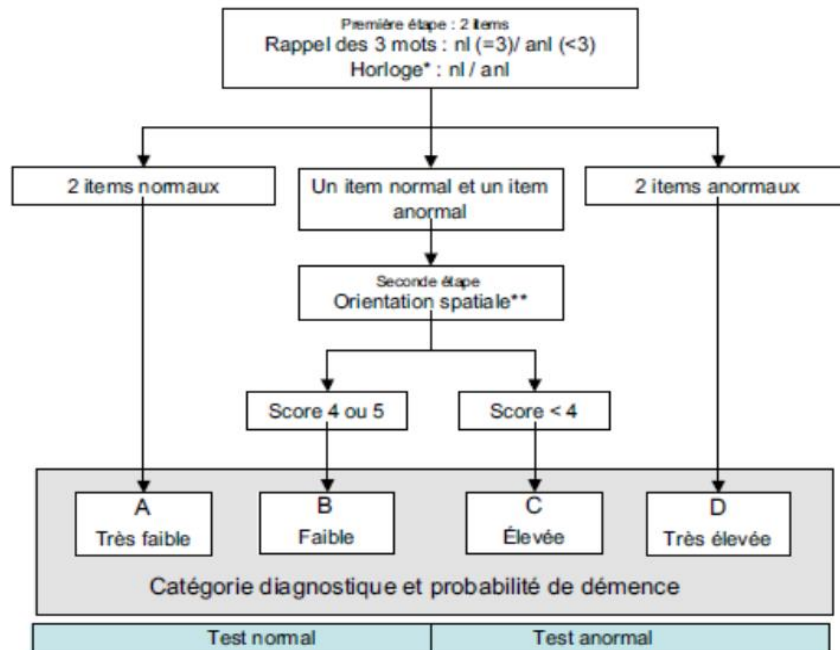
TEST DE L'HORLOGE



ANNEXE III. Cotation du test Codex et probabilité de démence [7]

Codex : détection des démences du sujet âgé

Nom : Date :/...../.....
 Prénom : Evalueur :



*L'horloge est cotée comme normale si ces 4 conditions sont vérifiées : tous les chiffres sont représentés ; leur positionnement est correct ; on peut identifier une petite et une grande aiguille ; les aiguilles indiquent l'heure demandée (à quelques degrés près). Elle est considérée comme anormale si une ou plusieurs conditions ne sont pas vérifiées.
 **On pose au sujet les 5 questions suivante : quel est le nom de l'hôpital ou nous nous trouvons (ou bien dans quelle rue se situe le cabinet médical où nous nous trouvons) ? Dans quelle ville se trouve-t-il ? Dans quel département ? Dans quelle région ? A quel étage sommes nous ?
 Chaque question est cotée 1 point si la réponse est bonne et 0 sinon. Le score est la somme des 5 cotations.

Référence : Belmin J, Paniel-Madjlessi S, Surun P, et al. The cognitive disorders examination (Codex) is a reliable 3-minute test for detection of dementia in the elderly (validation study on 323 subjects). Presse Med 2007;36 :1183-90.
 Contact : Joël Belmin, Hôpital Charles Fox, 94205 Ivry-sur-Seine, France. E-mail : joel.belmin@dx.aphp.fr

Patients ayant les critères de démence (%)	
Catégorie diagnostique du Codex	
A (n=62)	0
B (n=68)	22
C (n=17)	71
D (n=176)	92
Conclusion du Codex	
Normal (n=130)	11
Anormal (n=193)	90

Tableau 1 : Probabilité d'avoir une démence selon les critères du DSM-IV en fonction de la catégorie diagnostique du test Codex (A, B, C, D) chez 323 patients de 6 consultations mémoire. Le seuil de décision du test Codex (normal/anormal) a été fixé entre les catégories B et C.

ANNEXE IV. Fiche d'information destinée au patient



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Chef de Service
Docteur C. GUIDON
RPPS 1003350385

Docteur S. DEGRIMENCI
RPPS 10100561611

Docteur R. DUPONDQ
RPPS 1003441607

Docteur F. GAILLAT
RPPS 1003371383

Docteur R. GDMERT
RPPS 101004061140

Docteur F. HERAUD
RPPS 10005156194

Docteur D. LAGIER
RPPS 10100690972

Docteur P. MEDIR
RPPS 1003351581

Docteur N. FERMOUD
RPPS 1003376687

Docteur G. QUINTANA
RPPS 10100339265

Docteur J. VILLACORBA
RPPS 1003302345

Docteur M. BELLEZZA
RPPS 1003373445

Docteur A. BERTHIER
RPPS 10100761907

Docteur S. HAMANA
RPPS 1003426953

Cadre Infirmier Supérieur
J. AVABELLO
Tél 04.13.42.94.55

Cadre IADE
B. CRESTA
Tél 04.13.42.93.67

M.R.C.C.
Unité 1 : 04.91.38.57.22
Unité 2 : 04.91.38.57.20
Surveillance continue :
04.13.42.93.98

Secrétariat
Tél : 04.13.42.93.71
Fax : 04.91.38.57.35

CENTRE HÔPITALIER UNIVERSITAIRE - TIMONE

REANIMATION 1
CARDIOVASCULAIRE POLYVALENTE

Pôle Anesthésie - Réanimation Docteur C. GUIDON

LETRE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS
POUR PARTICIPATION A UN TRAVAIL DE THESE

SYNDROME DE DYSFUNCTION COGNITIVE EN POST-OPERATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE ETUDE OBSERVATIONNELLE SUR UNE ANNEE

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude pour la thèse de notre interne en anesthésie réanimation.

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude. Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations et pour demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris, lors d'un prochain entretien.

BUT DE L'ETUDE

Après une intervention de chirurgie cardiaque il est possible d'avoir des troubles cognitifs, phénomène relativement fréquent mais réversible. Nous cherchons à identifier les facteurs de risque pouvant induire ces troubles cognitifs en post-opératoire de chirurgie cardiaque.

BENEFICE(S) ATTENDUS

Eviter la survenue des troubles cognitifs

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude qui se déroule sur un période d'une année et qui concerne tous les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque.

On va vous faire un test avant, lors de la consultation d'anesthésie, et ce même test après la chirurgie, c'est-à-dire après le séjour en réanimation, quand vous serez retourné dans votre chambre, et après y avoir passé une nuit.

Il s'agit d'un test simple, rapide, d'une durée inférieure à 5 min qui va évaluer les fonctions cognitives en 3 étapes. Ce test sera effectué par deux personnes différentes, aux deux étapes du recueil.

RISQUES POTENTIELS

Cela ne représente aucun risque pour vous.



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

CENTRE HÔPITALIER UNIVERSITAIRE - TIMONE

REANIMATION 1
CARDIOVASCULAIRE POLYVALENTE

Pôle Anesthésie - Réanimation Docteur C. GUIDON

Chef de Service
Docteur C. GUIDON
RPPS 10003350385

Docteur S. DEGIRMENCI
RPPS 10100561011

Docteur B. DU POND
RPPS 10003441097

Docteur F. GAILLAT
RPPS 10003371181

Docteur B. GOMERT
RPPS 101004061140

Docteur F. HERAUD
RPPS 10005156104

Docteur D. LAGIER
RPPS 10100690971

Docteur P. MEDIR
RPPS 10003351081

Docteur M. PERNOD
RPPS 10003376087

Docteur G. QUINTANA
RPPS 10100339265

Docteur J. VILLACORTE
RPPS 10003302345

Docteur M. BELLEZZA
RPPS 10003373445

Docteur A. BERTHIER
RPPS 10100761997

Docteur S. HAMANA
RPPS 10003426951

Cadre Infirmier Supérieur
J. AVARELLO
Tél 04.13.42.94.55

Cadre IADE
B. CRESTA
Tél 04.13.42.93.67

U.R.C.C.
Unité 1 : 04.91.38.57.22
Unité 2 : 04.91.38.57.20
Surveillance continue :
04.13.42.93.98

Secrétariat
Tél : 04.13.42.93.71
Fax : 04.91.38.57.35

CONFIDENTIALITE

Toute information vous concernant recueillie sera traitée de façon confidentielle.

Seuls les responsables de l'étude pourront avoir accès à ces données. A l'exception de ces personnes -qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical-, votre anonymat sera préservé.

La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé et anonymisé.

Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades) les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Si vous avez des questions pendant votre participation à cette étude, vous pourrez contacter le médecin responsable de l'étude, le Dr Guidon, et l'interne référent du projet, Puechal Delphine

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude.

Cela n'influencera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information.

CONTACTS

Dr GUIDON : catherine.guidon@ap-hm.fr

PUECHAL Delphine : delphine.puechal@ap-hm.fr

ANNEXE V. Fiche de recueil

FICHE DE RECUEIL : Troubles Neuropsychologiques Et Chirurgie Cardiaque (Thèse Delphine PUECHAL)



ETIQUETTE
PATIENT

DATE :

Poids :

Taille :

IMC :

ASA :

ANTECEDENTS :

Diabète :

Créat :

HTA :

FA :

TSAo > 50% :

Albumine :

Hb :

AVC/AIT :

Maladie Neuro :

OH :

Tabac :

BPCO :

Dépression :

Anxiété :

Toxico :

PREMEDICATION :

BZD :

Atarax :

Autre :

PER-OPERATOIRE :

BZD :

Kétamine :

Ephedrine :

Néosyne :

Non-adrénaline :

Adrénaline :

Dobutamine :

Corotrope :

CEC (min) :

Clampage Ao (min) :

Arrêt circulatoire (min) :

GRD :

Cell saver :

CUP :

PVA :

Geste chirurgical :

POST-OPERATOIRE :

IGSII :

Euroscore II :

Durée IOT(h) :

FA :

TDC :

PM :

IDM :

Créat 48 h :

HDPC :

Transfusion :

Reprise chirurgicale :

Non-adrénaline :

Dobutamine :

Corotrope :

Adrénaline :

Analgésie : PFG :

Acupan :

Topalgic + droleptan :

Morphine :

COMPLICATIONS :

Agitation :

Déline :

Hallucinations :

Désorientation :

Trt : Neuroleptiques :

Propofol :

Autres :

AVC :

Convulsions :

VNI :

Durée (j) : Séjour réa :

Durée (j) d'hospitalisation :

Vivant :

ANNEXE VI. Score ASA

ASA Physical Status Classification System

1	Patient normal
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Ces définitions sont disponibles dans l'édition annuelle du "ASA Relative Value Guide".SFAR
Référence : <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>

ANNEXE VII. EuroSCORE

19.12.2016 DOSSIER INFORMATIQUE DU PATIENT - REANIMATION CARDIOVASCULAIRE

EUROSCORE

Facteurs liés au patient

Sexe	Homme :	0	Femme :	1
------	---------	---	---------	---

Age	< 60 ans	0	70-74	3	85-89	6
	≥ 60-64	1	75-79	4	90-94	7
	65-69	2	80-84	5	≥ 95	8

BPCO	Sous bronchodilatateurs et / ou stéroïdes	1
Artériopathie	<i>Au moins une des conditions suivantes :</i> claudication, occlusion ou sténose carotidienne > 50 %, antécédents ou intervention programmée au niveau de l'aorte abdominale, des carotides ou des artères des membres inférieurs	2
Pathologie neurologique	Maladie invalidante	2
Réintervention		3
Insuffisance rénale	Créatinine > 200 µmol/L	2
Endocardite active	Sous antibiothérapie lors de la chirurgie	3
Etat critique préopératoire	<i>Une ou plusieurs des situations suivantes en préopératoire :</i> tachycardie ou fibrillation ventriculaire, mort subite récupérée, massage cardiaque, intubation, support inotrope, BCPA ou insuffisance rénale aiguë (anurie ou oligurie < 10 ml/h)	3

Facteurs liés à l'état cardiaque

Angor instable	Sous nitrates I.V. avant l'arrivée au bloc	2
Altération du VG	Modérée FEVG = 30-50 %	1
	Sévère FEVG < 30 %	3
Infarctus du myocarde récent	< 90 jours	2
HTAP	PAPs > 60 mmHg	2

Facteurs liés à l'intervention

Urgence	Intervention dans les 24 heures suivant l'admission	2
Tous gestes avec CEC	Exceptés les pontages isolés	2
Chirurgie de l'aorte thoracique	Ascendante, crosse ou descendante	3
CIV post-infarctus		4

TOTAL	
-------	--

ANNEXE VIII. SCORE IGS II

19.12.2016 DOSSIER INFORMATIQUE DU PATIENT - REANIMATION CARDIOVASCULAIRE

NOM :
Prénom :
Date de naissance :
N° Hospitalisation :

N° DOSSIER :

CORA

DATE D'ENTREE :

Passage SC le :

DATE DE SORTIE :

IGS :

NB : Il faut saisir un IGS à chaque entrée et passage en réanimation

Transfusion : OUI NON

MODE D'ADMISSION

- Chirurgie urgente
- Médecine
- Chirurgie Programmée

MALADIES CHRONIQUES

- Aucune
- Cancer métastasé
- Mal. Hématologique
- SIDA

SCORE DE GLASGOW

- < à 6
- 6 - 8
- 9 - 10
- 11 - 13
- 14 - 15

AGE

- < à 40
- 40 à 59
- 60 à 69
- 70 à 74
- 75 à 79
- ≥ 80

PRESSION ART. SYSTOLIQUE

- < à 70 mmHg
- 70 à 99 mmHg
- 100 à 199 mmHg
- ≥ 200 mmHg

FREQUENCE CARDIAQUE

- < à 40
- 40 à 69
- 70 à 119
- 120 à 159
- ≥ 160

TEMPERATURE

- < 39°C
- ≥ 39°C

PaO₂/FiO₂ (mmHg)

- < à 100
- 100 à 199
- ≥ 200

DIURESE (L/24h)

- < à 0,5
- 0,5 à 0,999
- ≥ 1

UREE SANGUINE

- < à 10 mmol/l
- 10 à 29,9 mmol/l
- ≥ 30 mmol/l

LEUCOCYTES

- < à 1 000/mm³
- 1 000 à 19 000/mm³
- ≥ 20 000/mm³

KALIEMIE

- 3 à 4,9 mEq/l
- < à 3 mEq/l
- ≥ 5 mEq/l

NATREMIE

- 125 à 144 mEq/l
- ≥ 145 mEq/l
- < à 125 mEq/l

HCO₃

- ≥ 20 mEq/l
- 15 à 19 mEq/l
- < 15 mEq/l

BILIRUBINE (si ictère)

- < à 68,4 µmol/l
- 68,4 à 102,5 µmol/l
- > à 102,6 µmol/l

NB : Les valeurs normales sont en gras

DOSSIER CONCLU / Dr :

Acte Chirurgical :

DIAGNOSTIC PRINCIPAL :

DIAGNOSTICS SECONDAIRES :

AP-HM - CHU TIMONE ADULTES
REANIMATION 1 CARDIOVASCULAIRE - Dr C. GUIDON
UF 1055 - UF 3340

Variable IGS II	Définition de la variable
Âge	Au dernier anniversaire
Fréquence cardiaque (b · min ⁻¹)	Noter la valeur la plus anormale pendant les 24 premières heures (bradycardie ou tachycardie) l'arrêt cardiaque (11 points) la tachycardie (> 160) (7 points), exemple Si AC + tachycardie < 160 : compter 11 points
Pression artérielle systolique	Si la PAS varie de 60 à 205 mmHg compter 13 points (correspondant à une PAS de 60)
Température centrale	Tenir compte de la température la plus élevée
Rapport PaO ₂ /FIO ₂	Prendre la valeur la plus basse du rapport Si le malade n'est ni ventilé, ni sous CPA : compter 0
Débit urinaire	Si le malade ne reste pas 24 heures, noter la diurèse totale observée pendant la durée de séjour et extrapoler la diurèse de 24 heures (exemple : 1 L en 8 heures, 3 L en 24 heures)

ANNEXE IX. Population de chirurgie cardiaque selon Giltay et al. [35]

Factor	No psychotic symptoms	Psychotic symptoms		Univariate logistic regression		Multiple logistic regression*	
	N	N	%	Odds ratio	95% CI	Odds ratio	95% CI
Demographics							
Age (years)							
<60	2334	13	0.6	1		1	
60–70	2729	53	1.9	3.5	1.9–6.4	3.2	1.8–6.0
≥70	2908	102	3.4	6.3	3.5–11	5.1	2.8–9.2
Body mass index (kg/m²)							
<24.9	2481	64	2.5	1			
25–30	3952	79	2.0	0.77	0.56–1.1		
≥30	1538	25	1.6	0.63	0.40–1.0		
Sex							
Male	5809	126	2.1	1			
Female	2162	42	1.9	0.90	0.63–1.3		
General co-morbidity							
Currently smoking							
Absent	6514	143	2.1	1			
Present	1457	25	1.7	0.78	0.51–1.2		
COPD							
Absent	6850	126	1.8	1			
Present	1121	42	3.6	2.0	1.4–2.9		
Preoperative renal dysfunction (μmol/L)							
Creatinine level <100	5767	85	1.5	1		1	
Creatinine level 100–150	1918	64	3.2	2.3	1.6–3.1	1.7	1.2–2.4
Creatinine level ≥150	286	19	6.2	4.5	2.7–7.5	2.5	1.4–4.3
Dialysis							
Absent	7947	165	2.0	1		1	
Present	24	3	11.1	6.0	1.8–20	3.8	1.0–14
Diabetes mellitus							
Absent	6623	136	2.0	1			
Present	1348	32	2.3	1.2	0.78–1.7		

ANNEXE X. Facteurs de risque et protocoles d'intervention selon Inouye et al. [45]

TABLE 1. RISK FACTORS FOR DELIRIUM AND INTERVENTION PROTOCOLS.

TARGETED RISK FACTOR AND ELIGIBLE PATIENTS	STANDARDIZED INTERVENTION PROTOCOLS	TARGETED OUTCOME FOR REASSESSMENT
<p>Cognitive impairment*</p> <p>All patients, protocol once daily; patients with base-line MMSE score of <20 or orientation score of <8, protocol three times daily</p>	<p>Orientation protocol: board with names of care-team members and day's schedule; communication to reorient to surroundings</p> <p>Therapeutic-activities protocol: cognitively stimulating activities three times daily (e.g., discussion of current events, structured reminiscence, or word games)</p>	Change in orientation score
<p>Sleep deprivation</p> <p>All patients; need for protocol assessed once daily</p>	<p>Nonpharmacologic sleep protocol: at bedtime, warm drink (milk or herbal tea), relaxation tapes or music, and back massage</p> <p>Sleep-enhancement protocol: unit-wide noise-reduction strategies (e.g., silent pill crushers, vibrating beepers, and quiet hallways) and schedule adjustments to allow sleep (e.g., rescheduling of medications and procedures)</p>	Change in rate of use of sedative drug for sleep†
<p>Immobility</p> <p>All patients; ambulation whenever possible, and range-of-motion exercises when patients chronically non-ambulatory, bed or wheelchair bound, immobilized (e.g., because of an extremity fracture or deep venous thrombosis), or when prescribed bed rest</p>	<p>Early-mobilization protocol: ambulation or active range-of-motion exercises three times daily; minimal use of immobilizing equipment (e.g., bladder catheters or physical restraints)</p>	Change in Activities of Daily Living score
<p>Visual impairment</p> <p>Patients with <20/70 visual acuity on binocular near-vision testing</p>	<p>Vision protocol: visual aids (e.g., glasses or magnifying lenses) and adaptive equipment (e.g., large illuminated telephone key-pads, large-print books, and fluorescent tape on call bell), with daily reinforcement of their use</p>	Early correction of vision, ≤48 hr after admission
<p>Hearing impairment</p> <p>Patients hearing ≤6 of 12 whispers on Whisper Test</p>	<p>Hearing protocol: portable amplifying devices, earwax disimpaction, and special communication techniques, with daily reinforcement of these adaptations</p>	Change in Whisper Test score
<p>Dehydration</p> <p>Patients with ratio of blood urea nitrogen to creatinine ≥18, screened for protocol by geriatric nurse-specialist</p>	<p>Dehydration protocol: early recognition of dehydration and volume repletion (i.e., encouragement of oral intake of fluids)</p>	Change in ratio of blood urea nitrogen to creatinine

*The orientation score consisted of results on the first 10 items on the Mini-Mental State Examination (MMSE).

†Sedative drugs included standard hypnotic agents, benzodiazepines, and antihistamines, used as needed for sleep.

ANNEXE XI. Les principales recommandations de 2013 selon Baar et al. [6]

Douleur et analgésie	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de la douleur ≥ 4 fois / équipe - Echelles validées : BPS et CPOT (quand échelles d'auto-évaluations non utilisables) - Traitement dans les 30 minutes suivant l'évaluation par les moyens médicamenteux et non-médicamenteux. <ul style="list-style-type: none"> o Douleurs non neuropathiques : opioïdes par voie intraveineuse en première intention o Douleurs neuropathiques : gabapentine ou carbamazépine en plus des opioïdes - Mesures préventives : bolus analgésiques avant les actes douloureux (soins/mobilisations)
Stratégie	Associer l'analgésie lors de l'introduction de la sédation chez les patients sous ventilation mécanique <small>(grade 2B)</small>
Sédation et agitation	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de la sédation et de l'agitation ≥ 4 fois / équipe - Echelle validées : RASS et SAS (agitation si RASS $\geq +1$ ou SAS ≥ 5) - Pas de BIS (Index Bispectral), ni de monitoring EEG en première intention - Pas de benzodiazépines pour la sédation - Si agitation : <ul style="list-style-type: none"> o Rechercher et traiter la douleur en premier. o Eviter les benzodiazépines (sauf éventuellement si suspicion de syndrome de sevrage aux benzodiazépines ou à l'alcool)
Stratégie	Arrêter quotidiennement la sédation ou maintenir une cible de sédation légère chez les patients sous ventilation mécanique <small>(grade 1C)</small>
Déirium	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation régulière par des échelles validées : CAM – ICU ou ICDCS (delirium si CAM-ICU positive ou ICDCS ≥ 4) - Prévention : <ul style="list-style-type: none"> o Identifier les facteurs de risque à l'admission : <ul style="list-style-type: none"> - Démence préexistante - HTA - Intoxication alcoolique chronique - Sévérité de la pathologie à l'admission o Pas de benzodiazépines si des facteurs de risque identifiés o Mobilisation précoce o Favoriser le sommeil o Pas d'haloperidol ou autres agents atypiques - Traitement du délirium : <ul style="list-style-type: none"> o Traitement de la douleur si besoin o Réorienter le patient o Eviter les benzodiazépines, la rivastigmine. Pas de neuroleptiques en cas de torsades de pointe. o Préférer les neuroleptiques atypiques à l'haloperidol o La dexmedetomidine (plutôt que les benzodiazépines) diminuerait la durée du délirium liée à un syndrome de sevrage en benzodiazépine
Stratégie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Favoriser le sommeil par des mesures environnementales (maîtrise du bruit et de la lumière, respect du cycle veille/sommeil ...) <small>(grade 1C)</small> 2) Pas de mode de ventilation spécifique pour favoriser le sommeil <small>(grade C)</small>

Les recommandations insistent sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire avec formation des personnels et utilisation de protocoles pour faciliter l'application de celles-ci. (grade 1B)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, et al. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:1246-51.
- [2] Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 855–61.
- [3] American Psychiatric Association. DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4e éd. rév; traduit par J.-D. Guelfi et M.-A. Crocq) (2003). Paris, France: Masson.
- [4] Ancelin ML, DE Roquefeuil G, Ritchie K. Anesthésie et troubles cognitifs postopératoires chez le sujet âgé: état des connaissances cliniques et épidémiologiques. *Rev. Epidém. et Santé Publ.*, 2000, 48, 459-472.
- [5] Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 84:378-93.
- [6] Barr J, Pandharipande PP. The pain, agitation, and delirium care bundle: synergistic benefits of implementing the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Guidelines in an integrated and interdisciplinary fashion. *Crit Care Med* 2013; 41:S99-115. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16ff0
- [7] Belmin J, Pariel-Madjlessi S, Surun P, et al. The cognitive disorders examination (Codex) is a reliable 3-minutes test for detection of dementia in the elderly (validation study on 323 subjects). *Presse Med* 2007; 36: 1183-90.
- [8] Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C et al. The appearance of S100 β protein in serum during and after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. *J Cardiothor Vasc Anest* 1997; 11: 699-703.
- [9] Broca, P. « Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: le grand lobe limbique » *Rev Anthropol.* 1878;1: 385–498.

- [10] Browne SM, Halligan PW, Wade DT, Taggart DP. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1061-1064.
- [11] Bruder N, Velly L. Pharmacologic Approach for Delirium After Cardiac Surgery: There Is No Magic Bullet. *Critical Care Medicine*: January 2015 - Volume 43 - Issue 1 - p 256–257. doi: 10.1097/CCM.0000000000000730
- [12] Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beatingheart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127: 57–64.
- [13] Burkhart CS, Dell-Kuster S, Steiner LA, et al. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24:555–559.
- [14] Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, Thiel V, Fries M, Hein M, et al. Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: A double-blinded randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2007; 98:756–62.
- [15] Clark RE, Brillman J, Davis DA, et al. Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 ; 109:249-257.
- [16] Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011 Jan;40(1):23–9.
- [17] Culley DJ, Yukhananov RY, Xie Z, Gali RR, Tanzi RE, Crosby G. Altered hippocampal gene expression 2 days after general anesthesia in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;549: 71-8.
- [18] Culley DJ, Baxter MG, Crosby CA, Yukhananov R, Crosby G. Impaired acquisition of spatial memory 2 weeks after isoflurane and isoflurane–nitrous oxide anaesthesia in aged rats. *AnesthAnalg* 2004; 99: 1393–7.
- [19] Degirmenci B, Durak H, Hazan E, Karabay O, Derebek E, Yilmaz M, et al. The effect of coronary artery bypass surgery on brain perfusion. *J Nucl Med*. 1998 Apr;39(4):587-91.
- [20] Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 103 (BJA/PGA Supplement): i41–i46 (2009) doi:10.1093/bja/aep291

- [21] Detroyer E, Dobbels F, Verfaillie E et al. Is preoperative anxiety and depression associated with onset of delirium after cardiac surgery in older patients? A prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2008 Dec; 56(12): 2278–2284.
- [22] Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001 Aug; 27(8): 1297–1304.
- [23] Dong S, Chun-Lai Lib, Wan-Dong Liangc, Mao-Hua Chend, Yun-Tian Bie, Xing-Wang Li. Postoperative plasma copeptin levels independently predict delirium and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Peptides* 59 (2014) 70–74.
- [24] Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Int Med* 1995; 155: 461-5.
- [25] Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, Carnini A, Kang B, Wei W, et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerisation and cytotoxicity. *Anesthesiology* 2004;101:703-9.
- [26] Ellison G. The N-methyl-D-aspartate antagonists phencyclidine, ketamine and dizocilpine as both behavioral and anatomical models of the dementias. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 250-67.
- [27] Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-1379.
- [28] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21): 2703-2710.
- [29] Eriksson M, Samuelsson E, Gustafson Y, Aberg T, Engstrom KG. Delirium after coronary bypass surgery evaluated by the organic brain syndrome protocol. *Scand Cardiovasc*, 2002 J36:250-255.
- [30] Floyd TF, Shah PN, Price CC, et al. Clinically silent cerebral ischemic events after cardiac surgery: their incidence, regional vascular occurrence, and procedural dependence. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 2160–6.

- [31] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res*, 12 (1975), pp. 189–198.
- [32] Fong HK, Sands LP & Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006 Apr; 102(4): 1255–1266.
- [33] Futterer CD, Maurer MH, Schmitt A, Feldmann RE, Kuschinsky W, Waschke KF. Alterations in rat brain proteins after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 302-8.
- [34] Ghaffary S, Talasaz AH, Ghaeli P, Karimi A, Salehiomran A, Hajighasemi A, et al. Association between Perioperative Parameters and Cognitive Impairment in Post-Cardiac Surgery Patients. *J Teh Univ Heart Ctr* 2015; 10(2):85-92.
- [35] Giltay EJ, Huijskes R, King Kho H, Blansjaar B, Rosseel P. Psychotic symptoms in patients undergoing coronary artery bypass grafting and heart valve operation. *Eur J Cardiothorac Surg* (2006) 30 (1): 140-147.
- [36] Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR and Zaal IJ. Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review. *Crit Care* (2015) 19:346.
- [37] Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM et al. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol* 2010 Mar; 67(3): 338–344.
- [38] Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, Mathew J, Reves JG, Phillips-Bute B, Smith PK, Newman MF; Neurologic Outcome Research Group (NORG); Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (CARE) Investigators' of the Duke Heart Center Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2002; 33:537–41.
- [39] Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, et al et al. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Ann Surg* 2013 ; 257(6):1160-1167.
- [40] Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012 May; 116(5): 987–997.

- [41] HAS. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation. Argumentaire. 2009.
- [42] Höcker J, Stapelfeldt C, Leiendecker J, Meybohm P, Hanss R, Scholz J, Bein B. Postoperative Neurocognitive Dysfunction in Elderly Patients after Xenon versus Propofol Anesthesia for Major Noncardiac Surgery: A Double-blinded Randomized Controlled Pilot Study *Anesthesiology* 2009 ; 110 (5) : 1068-1076. doi:10.1097/ALN.0b013e31819dad92
- [43] Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse". *Anesthesiology*. 2007 ; 106 (3): 423–30. doi:10.1097/00000542-200703000-00005
- [44] Hudetz J, Patterson KM, Iqbal Z, et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 651–7.
- [45] Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR et al. A multicompartiment intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669–76.
- [46] Ji F, Li Z, Nguyen H, Young N, Shi P, Fleming N, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013 Apr 16;127(15):1576–84.
- [47] Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, et al. ISPOCD2 Investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002;96:1351-7.
- [48] Joosten E, Lemiengre J, Nelis T, et al. Is an aemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population? *Gerontology* 2006 ; 52: 382-385.
- [49] Kalman J, Juhasz A, Bogats G, Babik B, Rimanoczy A, Janka Z, et al. 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.
- [50] Katznelson R, Djaiani GN, Borger MA, Friedman Z, Abbey SE, Fedorko L, et al. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2009; 110:67-73.

- [51] Koster S, Hensens AG, Van der Palen J. The Long-Term Cognitive and Functional Outcomes of Postoperative Delirium After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1469–74
- [52] Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ et al. Consequences of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012 Mar; 93(3): 705–711.
- [53] Laalou FZ, Pereira de Vasconcelos A, Oberling P, Cassel JC, Jeltsch H, Pain L. Involvement of the basal cholinergic forebrain in the mediation of general (propofol) anesthesia. *Anesthesiology* 2008;108:888-96.
- [54] Leibovici D, Ritchie K, Ledesert B, Touchon J. Does education level determine the course of cognitive decline? *Age Ageing* 1996; 25: 392-7.
- [55] Lemstra A, Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, van Gool WA, Eikenlenboom P. Preoperative inflammatory markers and the risk of postoperative delirium in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 943–8.
- [56] 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; 107:406-1.
- [57] Leung JM, Sands LP, Rico M et al. Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. *Neurology* 2006 Oct 10; 67(7): 1251–1253.
- [58] Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dörge H, et al., Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients, undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J* 2008; 29:1548-1559.
- [59] Lopenen P, Luther M, Wistbacka JO, et al. Postoperative delirium and health related quality of life after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2008;42;337–44.
- [60] Lowery DP, Wesnes K, Ballard CG. Subtle attentional deficits in the absence of dementia are associated with an increased risk of postoperative delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 390–4.
- [61] Lund, C., Hol, P.K., Lundblad, R., Fosse, E., Sundet, K., Tennoe, B., Brucher, R., Russell, D. Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg* 2003; 76, 765–770.

- [62] Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1342-7.
- [63] Maldonado JR, van der Starre PJ, Wysong A. Postoperative sedation and the incidence of ICU delirium in cardiac surgery patients *Anesthesiology*. 2003; 99:A465.
- [64] Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272: 1518-22.
- [65] Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 1998 Nov; 105(5): 380–384.
- [66] Martin JF, Melo RO, Sousa LP. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2008; 23:245-255.
- [67] Maze M, Cibelli M, Grocott H. Taking the lead in research into postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2008; 108:1-2.
- [68] McDaniel M, Brudney Ch. Postoperative delirium: etiology and management. *Curr Opin Crit Care* 2012, 18:372–376.
- [69] Mitchell SJ, Merry AF. Perspective on Cerebral Microemboli in Cardiac Surgery: Significant Problem or Much Ado About Nothing? *JECT*. 2015; 47:10–15.
- [70] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD 1 study. *Lancet* 1998; 351:857-61.
- [71] 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 (1): 18–30. doi:10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e.
- [72] Moore AR, O’Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15: 15-28.
- [73] Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 12-7.

- [74] Neubauer RA, Golden C. Can postoperative cognitive dysfunction be prevented? *Journal of American Physicians and Surgeons*. 2005; 10 (1): 22. doi:10.3410/M1-14
- [75] Newfield P. Postoperative cognitive dysfunction. *F1000 Medicine Reports*. 2009; 1 (14). doi:10.3410/M1-14
- [76] Newman SD, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007. 106 (3): 572–90.
- [77] Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001; 344:395-402.
- [78] Newman SP. Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1351-5.
- [79] Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, et al. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc* 2007. J41:180-185.
- [80] Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA, de Boer MJ. Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Neth Heart J* 2012; 20: 494-498.
- [81] Ottens TH, Dieleman JM, Sauër AMC, Peelen LM, Nierich AP, de Groot WJ. Effects of Dexamethasone on Cognitive Decline after Cardiac Surgery for the DEXamethasone for Cardiac Surgery (DECS) Study Group. *Anesthesiology* 2014; 121:492-500.
- [82] Padharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard T, Miller R, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients. *JAMA* 2007; 298:2644-53.
- [83] Palotás M, Palotas A, Bjelik A, Pakaski M, Hügycz M, Janka Z, Kalman J. Effect of general anesthetics on amyloid precursor protein and mRNA levels in the rat brain. *Neurochem Res* 2005; 30:1021-6.
- [84] Palotás A, Reis HJ, Bogáts G, Babik B, Racsmány M, Engvau L, et al. Coronary artery bypass surgery provokes Alzheimer’s disease-like changes in the cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis*. 2010; 21(4):1153-64.

- [85] Patel N, Minhas JS, Chung EML. The Presence of New MRI Lesions and Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Systematic Review. *J Card Surg* 2015; 30:808–812.
- [86] Patel N, Minhas JS, Chung EML; Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology* Volume 2015, Article ID 370612, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/370612>
- [87] Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in elderly. *Anesth Analg* 1995; 80: 1223-32.
- [88] Perouansky M. Liaisons dangereuses? General anaesthetics and long-term toxicity in the CNS. *Eur J Anaesthesiol*. 2007; 24:107-15.
- [89] Planel E, Richter KE, Nolan CE, Finley JE, Liu L, Wen Y, et al. Dufibition of phosphatase activity by hypothermia. *J Neurosci* 2007; 3090-7.
- [90] Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 522–6.
- [91] Rampil IJ, Moller DH, Bell AH. Isoflurane modulates genomic expression in rat amygdala. *Anesth Analg* 2006; 102: 1431-8.
- [92] 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.
- [93] Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2006; 20 (2): 315–30.
- [94] Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001; 45:275–89.
- [95] Rasmussen LS. Defining postoperative cognitive dysfunction. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 761-4.
- [96] Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2014; 370:444–54. doi:10.1056/NEJMra1208705

- [97] Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R et al. Adverse Cerebral Outcomes after Coronary Bypass Surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* December 19, 1996; 335:1857-1864.
- [98] Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, et al. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *J Gerontol* 2008; 63A:184–9.
- [99] Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, Silverstein JH, Rasmussen LS, Crosby GJ, Inouye SK. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia* 2008; 63: 941–7.
- [100] Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5; 367(1):30–9.
- [101] Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2006; 113:1625-44.
- [102] Schrader SL, Wellik KE, Demaerschalk BM, Caselli RJ, Woodruff BK, Wingerchuk DM. Adjunctive haloperidol prophylaxis reduces postoperative delirium severity and duration in at-risk elderly patients. *Neurologist* 2008; 14: 134–7.
- [103] Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, McKhann GM. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1999; 353: 1601-6.
- [104] Bases de données chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire. Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV), Douzième rapport : juin 2015. www.sfctcv.org. Bases de données – le petit Livre rouge 2015: 13-23.
- [105] Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 β protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85:287-98.
- [106] Shim JJ, Leug JM. An update on delirium in the postoperative setting: Prevention, diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 26 (2012) 327–343.

- [107] Siepe M, Pfeiffer T, Byersdorf F, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40:200–207.
- [108] Silbert BS, Scott DA, Evered LA, Lewis MS, Maruff PT. Preexisting cognitive impairment in patients scheduled for elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2007 May; 104(5):1023–8, tables of contents.
- [109] Silbert B, Evered L, Scott DA. Cognitive decline in the elderly: Is anaesthesia implicated? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2011 ; 25 (3): 379–93.
- [110] Smulter N, LingeHall HC, Gustafson Y, et al. Delirium after cardiac surgery: Incidence and risk factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17:790-796.
- [111] Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the cognitive research concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:48-60.
- [112] Tagarakis GI et al. Ondasetron versus haloperidol for the treatment of post cardiectomy delirium: a prospective, randomized, double-blind study. *J Cardio Thorac Surg* 2012; 7:25.
- [113] Taggart DP, Browne SM, Halligan PW, Wade DT. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 414-21.
- [114] Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM et al. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 715-20.
- [115] Trimble MR, Mendez MF, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms from the temporolimbic lobes. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 9, no. 3, 1997; 429–438.
- [116] Trimble MR. The dementias. *Biol Psychiatry* 1996; 290-324.
- [117] Tully P, Baune B, Baker R. Cognitive impairment before and six months after cardiac surgery increase mortality risk at median 11 year follow-up: a cohort study. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (3): 2796–802.
- [118] Tune L. Serum anticholinergic activity levels and delirium in the elderly. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5: 149–53.

[119] Van der Mast RC, Roest FHJ. Delirium after cardiac surgery: a critical review. *J Psychosom Res* 1996; 41: 13-30.

[120] 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.

[121] 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.

[122] Xie Z, Dong Y, Maeda U, Alfille P, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid B protein levels. *Anesthesiology* 2006; 104:988-94.

[123] Zaal IJ, Spruyt CF, Peelen LM, et al. Intensive care unit environment may affect the course of delirium. *Intensive Care Med* 39: 481-488, 2013.

[124] Zhang H, Lu Y, Liu M, Zou Z, Wang L, Xu F-Y, et al. Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Lond Engl*. 2013; 17(2):R47.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABCDE bundle	Awakening and Breathing Coordination, Delirium monitoring / management and Early exercise mobility bundle
AG	Anesthésie Générale
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALR	Anesthésie Loco Régionale
ASA	American Society of Anesthesiologists
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CAM	Confusion Assessment Method
CEC	Circulation Extracorporelle
CEE	Choc Electrique Externe
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CO ₂	dioxyde de carbone
Codex	Cognitive disorders examination
CRP	protéine C réactive
DCPO	Dysfonction cognitive postopératoire
DMS	Durée Moyenne de Séjour
DPO :	Délirium postopératoire
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTS	Désorientation temporo-spatiale
ECG	Electrocardiogramme
EER	Epuration Extra Rénale
EFR	Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
ETT	Echographie Trans Thoracique
ETO	Echocardiographie Trans Œsophagienne
FA	Fibrillation Auriculaire
GABA	Acide gamma amino butyrique

HDFC	Hémodiafiltration Continue
HTA	Hypertension Artérielle
ICU	Intensive Care Unit
IDM	Infarctus Du Myocarde
IGF-1	Insulin Growth Factor 1
IGS	Indice de Gravité Simplifié
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
ISPOCD	International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction
IV	Intraveineux(se)
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental Status Examination
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
N2O	Protoxyde d'azote
OR	Odds Ratio
PAC	Pontage Aorto Coronaire
PAm	Pression Artérielle moyenne
PAs	Pression Artérielle systolique
PCT	Procalcitonine
POCD	Post Operative Cognitive Dysfonction
POD	Post Operative Delirium
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAOS	Syndrome des Apnées Obstructives du Sommeil
SNC	Système Nerveux Central
TAs	Tension Artérielle systolique
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TDM	Tomodensitométrie
TNF	Tumor Necrosis Factor
TSAo	Troncs Supra Aortique
VNI	Ventilation Non Invasive

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

PUECHAL Delphine

Thèse soutenue le 17 octobre 2017 à Marseille

Dysfonction cognitive après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle.

RESUME

Les complications neurologiques postopératoires correspondent à deux entités : le *délirium postopératoire* (DPO) et la *dysfonction cognitive postopératoire* (DPCO), complications fréquentes après chirurgie cardiaque. La survenue d'événements cognitifs postopératoires augmente avec l'âge, aggrave la morbi-mortalité et accroît les dépenses de santé de par l'allongement des durées de séjour à l'hôpital et l'altération de la qualité de vie des patients. La connaissance des facteurs de risques permettrait de prévenir leur survenue et d'adapter la prise en charge des sujets à risque.

L'OBJECTIF principal de cette étude était d'évaluer l'incidence des troubles cognitifs après chirurgie cardiaque et la prévalence des facteurs de risque associés. Les objectifs secondaires consistaient en la recherche des facteurs prédisposants et précipitants, et des effets adverses.

MATERIELS : Au cours d'un travail prospectif observationnel sur une période de 12 mois, du 1er février 2016 au 1er janvier 2017 nous avons observé et analysé l'ensemble des patients majeurs éligibles pour une chirurgie cardiaque réglée sous circulation extra corporelle au sein de l'unité de chirurgie cardiaque du C.H.U Timone à Marseille. Une évaluation des fonctions cognitives, par le test neurocognitif Codex, était réalisée lors de la consultation d'anesthésie et à partir du 6^{ème} jour après l'intervention. La présence ou non de troubles cognitifs était alors recherchée. En réanimation, une recherche des symptômes du délirium comme référencé dans le *Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux* était effectuée. Les données pré/per/postopératoire ont été collectées. Les critères de jugement étaient la fréquence de survenue et les facteurs de risque de DPO et de DCPO. L'analyse statistique comprenait une analyse univariée: Tests du χ^2 ou de Fisher (variables qualitatives) et Tests de Student (variables quantitatives), ainsi qu'une analyse multivariée (régression logistique).

RESULTATS : 604 patients ont été inclus. 13,2% de DPO ont été observé en réanimation, tandis que 25,3% des patients ont déclaré avoir eu des hallucinations. 21.9% des patients avaient un score cognitif qui se dégradait en postopératoire. Trois quart des patients ayant un déclin cognitif préalable ont présenté une DCPO précoce. Les facteurs de risque de DPO qui ressortaient statistiquement significatifs en analyse multivariée étaient le sexe masculin (OR=2.0 [1.1 ; 3.7] $p=0.028$), un Euroscore élevé (OR = 1.2 [1.1 ; 1.4] $p=0,0001$), le recours à la VNI (OR=2.5 [1.5 ; 4.2], $p=0.001$), la réalisation d'une transfusion de produits sanguins (OR=2.8 [1.5 ; 5.1], $p=0.001$), et l'implantation de pacemaker suite à des troubles de conduction persistants (OR =3.3 [1.6 ; 6.6], $p=0.001$). Deux facteurs de risque de DCPO sont ressortis statistiquement significatifs : l'EuroSCORE élevé (OR=1.17 [1.1 ; 1.3], $p<0.0001$), et le Codex préopératoire altéré (OR=0.50 [0.26 ; 0.95], $p=0.034$). Les effets adverses retrouvés étaient un allongement des durées de ventilation mécanique (9,7 jours vs 6,7 jours, $p=0,058$), une augmentation de la durée de séjour en réanimation (8,3 jours vs 4,4 jours, $p<0,001$) et à l'hôpital (23,1 jours vs 17,3 jours $p<0,0001$). Le taux de mortalité était de 0.85%.

CONCLUSION : Les facteurs de risques de la dysfonction cognitive après chirurgie cardiaque sont dominés par le statut « cérébral » ou « cognitif » des patients. Une optimisation de la prise en charge des facteurs prédictifs, en développant des stratégies diagnostiques et thérapeutiques, permettrait de diminuer la morbidité et les ressources de santé mises en œuvre.

MOTS CLEFS

Troubles cognitifs, personne âgée, délirium postopératoire, dysfonction cognitive postopératoire précoce, évaluation cognitive, anesthésie cardiaque, chirurgie cardiaque