



HAL
open science

**Altération des fonctions cognitives et survenue
d'évènements indésirables sous anticoagulants oraux :
suivi prospectif de 120 patients âgés de plus de 60 ans à
l'HIA Laveran**

Christelle Nguyen-Dac

► **To cite this version:**

Christelle Nguyen-Dac. Altération des fonctions cognitives et survenue d'évènements indésirables sous anticoagulants oraux : suivi prospectif de 120 patients âgés de plus de 60 ans à l'HIA Laveran. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01936691

HAL Id: dumas-01936691

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01936691>

Submitted on 7 Jan 2019

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.



**Altération des fonctions cognitives et survenue d'évènements
indésirables sous anticoagulants oraux : suivi prospectif de 120 patients
âgés de plus de 60 ans à l'HIA Laveran**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 30 Mars 2018

Par Madame Christelle NGUYEN DAC

Née le 7 mai 1990 à Villeneuve-Saint-Georges (94)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris

Ancienne élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DEHARO Jean-Claude	Président
Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre	Assesseur
Monsieur le Professeur FRANCESCHI Frédéric	Assesseur
Monsieur le Docteur MASSOURE Pierre Laurent	Directeur
Monsieur le Docteur LE GONIDEC Erwan	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 universitaires : 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 Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

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

MM

PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
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
SASTRE Bernard
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
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

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

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

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

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
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 Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
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

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES 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)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

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)
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)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**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

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
TAIEB David (PU-PH)

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

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

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

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (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)
DUBOURG Grégory (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) *Surnombre*
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) *Surnombre*
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
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)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (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) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

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) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 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)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

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

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

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)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR 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)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

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)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème 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)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

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

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

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

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)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 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)

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

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE 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)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

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

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

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

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

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

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

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

A NOTRE PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur DEHARO Jean-Claude

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef du service de cardiologie, rythmologie

Hôpital de la Timone

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse et nous vous en remercions. Soyez assuré de notre profond respect et de notre considération pour l'ensemble de votre travail.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur MASSOURE Pierre-Laurent

Médecin chef adjoint du service de Cardiologie

Hôpital Laveran

Je te remercie pour ta disponibilité, ta rigueur perfectionniste et ton soutien tout au long de ce travail. J'espère que notre amitié perdurera pour des collaborations futures.

A NOS ASSESSEURS

Monsieur le Professeur FRANCESCHI Frédéric

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service de cardiologie, rythmologie

Hôpital de la Timone

Vous nous faites l'honneur de siéger dans notre jury. Nous vous exprimons nos sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre-Jacques

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Service de Cardiologie B
Hôpital de la Timone

Vous nous faites l'honneur de siéger dans notre jury. Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de tous nos remerciements.

Monsieur le Docteur LE GONIDEC Erwan

Praticien certifié de médecine d'urgence
Médecin-chef adjoint
Bataillon des Marins-Pompiers de Marseille
Chevalier de l'Ordre national du Mérite

Je te remercie de nous faire l'honneur de siéger dans notre jury et de l'attention particulière que tu as portée à notre travail.

ECOLE DU VAL DE GRACE



A Monsieur le médecin général inspecteur

CAVALLO Jean-Didier

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Commandeur dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le médecin général BOISSEAUX Humber

Directeur adjoint de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Officier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

**HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES
ALPHONSE LAVERAN**



A Monsieur le médecin général inspecteur GUISSSET Michel

Médecin chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran

Chevalier de la Légion d'honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

A Monsieur le médecin chef de service SIMON Fabrice

Chef du pôle Formation Enseignement Recherche

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes Académiques

**A Monsieur le Médecin en Chef PAPILLAUT Laurent
des CHARBONNERIES**

Médecin Réserviste au 10^e Centre Médical des Armées

Tuteur de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Au Docteur CASANOVA Ludovic, médecin généraliste et chef de clinique des universités de médecine générale, qui a réalisé mon soutien méthodologique concernant les statistiques de ce travail. Merci de m'avoir appris les filons de la machine de guerre qu'est Stata, et d'avoir pris le temps de déchiffrer mes innombrables tableaux.

A mon tuteur, le Médecin en Chef PAPILLAUT des CHARBONNERIES Laurent, pour votre encadrement, votre réactivité à mes questions et votre soutien pédagogique.

Au Docteur SAGUI Emmanuel, neurologue, pour m'avoir éclairé sur le plan méthodologique au début de ce travail.

A la Direction Centrale du Service de Santé des Armées, pour son soutien financier.

Aux Médecins en Chef THEFENNE Laurent, chef de service de Médecine Physique et Réadaptation (MPR) de l'Hôpital Laveran, TRAPPIER Thomas, JOUVION Arnaud, au Médecin Principal De BRIER Gratiane, adjoints au chef de service de MPR, pour votre soutien sans faille durant mes inclusions, pour votre bonne humeur quotidienne et pour les 3 supers mois que j'ai passé dans votre service.

Aux Médecins Principaux LAVENIR Bertrand, médecin responsable de l'Antenne Médicale de Carpiagne, BRIANT de LAUBRIERE Benoît-Joseph mon maître de stage, à chaque maillon essentiel de la fine équipe de l'infirmerie du 1^{er} Régiment Étranger de Cavalerie (REC), et à tous les Lieutenants (et un Capitaine !) du 1^{er} REC qui m'ont fait découvrir et adorer mon stage à la Légion Étrangère, avec ses popotes inoubliables, ses belles traditions et son inestimable Puylobier.

A ma famille, Papa et Maman, mes deux sœurs, Esther et Mathilde qui m'ont toujours accompagnée et soutenue durant toutes ces longues années laborieuses. Merci pour votre amour, et pour ces moments en famille à la maison qui redonnent plein de courage et les larmes aux yeux en prenant le train !

A Vincent, mon petit cœur et mon meilleur ami, qui a toujours su m'épauler, me soutenir et me supporter surtout en repos de garde ! Merci pour ton amour et ta patience, de toujours croire en moi, et d'être là tous les jours à mes côtés.

A mes grands-parents tous partis trop tôt et à jamais dans mon cœur, surtout ma Mamie qui a toujours été mon modèle, médecin, pharmacien et mère de famille accomplie ; mon Papy complice de mon enfance ; et mon grand-père, ancien combattant et médecin militaire, modèle de courage et de sagesse.

A ma belle-famille, beaux-parents et beaux-parents du Sud, pour votre soutien régulier. Merci à Inès et Océane pour avoir mis leurs talents informatiques à contribution avec patience.

A mes amis de la Boîte, nous avons partagé ces moments inoubliables que je ne pourrai tous citer en une fois, tant de fous rires, de squats en chambre, d'expéditions et de soirées improbables aux 3B, au Macdo et dans les restaurants du vieux Lyon !

Le Couloir : ma Fisso, ma coticoth Manoune, ma Fabichou, ma Ju unique au monde, Hélo, Sympho, Claire, Arthuro le loveur

A ma Sarah, ma Paupau, ma Barbie, le quatuor !

A Steven mon gourou : merci de ta présence de toujours et des moments à refaire le monde, les yeux révulsés !

A mes amies de lycée, Majdoline et Camille, et Anne Lise qui ont suivi mes péripéties depuis le tout début.

A ma famille de la Boîte, surtout ma marraine Sonia et Gillou, qui ont soutenu la bizuthe que j'étais depuis la première P1.

Gillou tu nous a quittés trop tôt, j'aurais tant aimé voir ta bouille barbue en ce jour important, car tu as toujours su trouver le mot juste pour me remotiver. Repose en paix.

A ma famille de Laveran, dont certains m'ont rencontrée toute bébé médecin, votre bonne humeur et nos fous rires au boulot me donnent envie de venir en garde : ma Chouchou chérie, Bast, même le Corolleur, Gwen, Gé, Patou, et Agnès ceux qui m'ont vue depuis le début, puis ma Kaka, Mélo, Charlène, Anais, Caro, Cécilove, et Gladys.

Aux Carabins Rouges Phocéens : Elo, Mat, Thibault, Cécile, Mel, Domi, Chloé, Marchet, Kim mon acolyte de Cardio, Alex, Hubert, Sabine, Flore et Delphine.

A mes chefs de MPR, Arnaud, Thomas, Gratiane et Monsieur Thefenne qui m'ont permis d'aller inclure les 70 000 patients de mon étude ! Ainsi que toute l'équipe soignante de MPR, mon service préféré : vous êtes tous tellement au top !

A l'équipe paramédicale de cardio et à Marie-Caroline, qui ont subi mes débuts d'internat : ma Sandrine, Karine, Fatou, Laura, Agnès, Audrey, Jérôme, Johanne, Camille, Sophie et tous les autres !

○...ALLEZ OU LA PATRIE ET L'HUMANITE ○
VOUS APPELLENT SOYEZ Y TOUJOURS
PRETS A SERVIR L'UNE ET L'AUTRE ET S'IL
LE FAUT SACHEZ IMITER CEUX DE VOS
GENEREUX COMPAGNONS QUI AU MEME POSTE
SONT MORTS MARTYRS DE CE DEVOUEMENT
INTREPIDE ET MAGNANIME
QUI EST LE VERITABLE ACTE DE FOI
DES HOMMES DE NOTRE ETAT.

BARON PERCY

CHIRURGIEN EN CHEF DE LA GRANDE ARMÉE
○ AUX CHIRURGIENS SOUS-AIDES. 1811 ○

TABLE DES MATIERES

Table des matières.....	1
Liste des abréviations	2
Introduction	4
méthodes	5
Résultats.....	8
Discussion.....	16
Conclusion	22
Résumé	23
Références.....	24

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Anticoagulant
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD : Anticoagulant Oral Direct
AVK : Anti Vitamine K
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BAFTA : *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study*
CJP : Critère de Jugement Principal
CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration*
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
ECG : Electrocardiogramme
EHRA : *European Heart Rythm Association*
EI : Effet Indésirable
EP : Embolie Pulmonaire
ESC : *European Society of Cardiology*
FA : Fibrillation Atriale
FC : Fréquence Cardiaque
FIA : Flutter Atrial
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HIA : Hôpital d'Instruction des Armées
HNF : Héparine Non Fractionnée
IDM : Infarctus Du Myocarde
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : *International Normalized Ratio*
Kg : Kilogramme
MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease*
MMC : Medication Management Capacity score
MMSE : Mini Mental State Examination

MTEV : Maladie Thrombo Embolique Veineuse
NTproBNP : *N Terminal pro Brain Natriuretic Peptide*
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PAS : Pression Artérielle Systolique
PDV : Perdus De Vue
RH : Ré hospitalisation
SD : *Standard Deviation*
SPMSQ : *Short Portable Mental Status Questionnaire*
TA : Tension Artérielle
TP : Temps de Prothrombine
TTR : *Time of Therapeutic Range*
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
VG : Ventricule Gauche

INTRODUCTION

En considérant le vieillissement global de la population mondiale, il est estimé qu'en 2050, les personnes âgées de plus de 60 ans représenteront 32% de la population dans les pays développés (1). Cette population vieillissante présente de multiples facteurs de fragilité : déclin cognitif progressif, troubles visuels, locomoteurs et risque de chute, polymédication, hospitalisations régulières, dénutrition (2).

La Fibrillation Atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent, sa prévalence augmentant avec l'âge atteignant environ 10% des patients à partir de 80 ans (3-5). Il en est de même pour la Maladie Thrombo Embolique Veineuse (MTEV) dont l'incidence, proche de 1% par an chez les patients âgés, reste très fortement reliée à l'âge, (6-7).

Le risque thrombotique cardiaque (en cas de fibrillation auriculaire, thrombi cardiaques et prothèses valvulaires) et la MTEV nécessitent la mise en place d'un traitement anticoagulant (AC), le plus souvent au long cours par Anti Vitamine K (AVK) ou Anticoagulants Oraux Directs (AOD). S'ils sont indispensables pour prévenir le risque thrombotique et embolique, les traitements AC sont la principale cause de morbi-mortalité iatrogène en France avec, en particulier, un nombre élevé d'accidents hémorragiques. L'étude française EMIR réalisée entre 2006 et 2007 avait démontré que les événements hémorragiques constituaient la première cause d'hospitalisation (20,6%) pour effets indésirables médicamenteux, la prise d'AVK étant le facteur le plus fréquemment associé à ces événements (8). En 2013 en France, les AVK représentaient également la première cause d'accidents iatrogènes graves nécessitant une hospitalisation aux urgences, avec plus de 17 000 hospitalisations par an et 4000 décès par an (9). Les AVK restent de maniement difficile en particulier chez le patient âgé avec de nombreuses comorbidités et co-prescriptions, d'où les nombreux écarts par rapport à la cible thérapeutique ; le TTR (*Time in Therapeutic Range*) n'est obtenu que dans la moitié des cas (4).

L'utilisation des AOD, de maniement plus simple, semble diminuer significativement les événements hémorragiques graves, notamment les hémorragies intra crâniennes (réduction d'environ 30%) tout en gardant une efficacité non inférieure ou supérieure aux AVK dans la prévention embolique de la FA et de la MTEV (10-16)

L'incidence des événements indésirables (EI) hémorragiques et thromboemboliques double entre 60 et 80 ans de (17-19). Parallèlement la prévalence de la démence augmente rapidement après 60 ans avec un risque accru pour les patients en FA (20-21). A ce jour, l'altération des fonctions cognitives ne fait pas partie des critères intégrés dans les principaux

scores de risque embolique ou hémorragique sous anticoagulant. Une évaluation réalisée notamment par le Mini Mental State Examination (MMSE), permet un dépistage des dysfonctions cognitives (22). L'existence de troubles cognitifs expose les patients âgés à un risque majoré d'évènements adverses, influence l'observance du traitement AC et multiplie par 2 à 3 l'incidence annuelle des chutes (23-28).

L'objectif de notre étude est d'évaluer s'il existe ou non une association entre la présence d'un déficit cognitif et la survenue d'évènements indésirables (décès, hémorragies graves ou non graves, récurrences d'évènements thrombotiques et emboliques, chutes, ré hospitalisations [RH]) au sein d'une population âgée de plus de 60 ans, recrutée initialement à l'hôpital et traitée par anticoagulants oraux au long cours.

METHODES

Population de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective longitudinale monocentrique non randomisée à l'échelle d'un hôpital (Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille, France). Les patients ont été inclus entre septembre 2016 et juin 2017. Le protocole de l'étude a été validée par le comité d'éthique local.

Les patients étaient issus des services suivants : Cardiologie (n=59), Pneumologie (n=11), Hépatogastro-entérologie (n=10), Médecine Interne (n=20), Pathologies Infectieuses et Tropicales (n=13), Médecine Physique et Réadaptation (n=4), Chirurgie orthopédique et traumatologique (n=3). Chaque patient éligible et acceptant de participer était inclus dans l'étude de la façon suivante : visite de pré-sélection, puis visite d'inclusion après consentement écrit, examen clinique, réalisation du test MMSE (Annexes 1a et 1b) et recueil des données biologiques. Une fiche d'information leur était remise au terme de l'examen clinique (Annexe 2 et 3).

Critères d'inclusion

Pour être inclus il fallait être âgé de plus de 60 ans dans l'année en cours, sans distinction de sexe ou d'origine ethnique et être volontaire pour participer à l'étude par consentement écrit. Les patients étaient inclus au cours de leur hospitalisation et traités de façon continue par

anticoagulants oraux depuis plus d'une semaine, hors période de relais avec un traitement par Héparine. L'indication du traitement anticoagulant était un trouble du rythme supra ventriculaire (FA, flutter atrial ou tachycardie atriale) mis en évidence par un électrocardiogramme (ECG), ou une MTEV mise en évidence par un Doppler veineux, un angioscanner thoracique ou une scintigraphie pulmonaire.

Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion retenus comprenaient : l'initiation d'un traitement par AC depuis moins d'une semaine ou en cours de relais par Héparine, être porteur d'une maladie hépatique avec insuffisance hépato cellulaire en cours d'évolution, d'être un patient non communiquant ou ne parlant pas français (coma, mutisme congénital, aphasie d'étiologie neurologique ou psychiatrique...) ou étant hors d'état d'exprimer librement son consentement, présence d'une surdité sévère ou d'une presbyacousie non appareillée, d'une cécité ou d'une malvoyance, d'être en incapacité de réaliser la partie Praxie du test MMSE dû à une amputation complète ou partielle des membres supérieurs, de ne pas avoir de coordonnées téléphoniques et/ou de personne de confiance. Étaient également exclus les patients privés de liberté par une décision judiciaire ou administrative ou faisant l'objet d'un suivi psychiatrique.

Méthodologie de recueil de données

L'accès au dossier médical personnel des patients a été réalisé via la base de données informatique de l'hôpital. Les données cliniques d'inclusion et de suivi étaient recueillies respectivement lors d'un examen clinique au chevet du patient, puis lors d'un appel téléphonique. Les informations collectées étaient les antécédents généraux et cardiovasculaires (AVC, infarctus du myocarde, antécédent de chute), indication de l'AC, score de CHADS2VASc et HAS-BLED, autonomie pour la prise médicamenteuse, Indice de Masse Corporelle (IMC). Le risque de chute d'un patient était déterminé à partir d'une analyse multifactorielle réalisée par le personnel soignant incluant les critères suivants : antécédents de chute, traitement, facteurs de risque médicaux (ostéoporose, incontinence urinaire et intestinale, maladies cardiovasculaires, diabète, etc...), évaluation des troubles cognitifs, évaluation de l'acuité visuelle, évaluation de la marche, de l'équilibre, de la mobilité et de la force musculaire, évaluation du niveau des activités de la vie quotidienne (y compris l'usage de l'équipement

adaptatif et de l'aide à la mobilité [prothèses, orthèses, fauteuil roulant etc...]), de la perception par le patient de sa capacité fonctionnelle et de sa peur de tomber.

Les données biologiques recueillies étaient : taux d'hémoglobine (en g/dL), taux de plaquettes (en G/L), créatininémie (en $\mu\text{mol/L}$), clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault (en mL/min).

Définition des groupes en fonction du MMSE

Les patients étaient répartis en 3 groupes non appariés en fonction de leur résultat au MMSE : Groupe 1, absence de déficience cognitive ($\text{MMSE} \geq 27/30$) ; Groupe 2, dysfonction modérée des fonctions cognitives (MMSE compris entre 24 et 26 inclus) ; Groupe 3, dysfonction cognitive significative ou démence ($\text{MMSE} < 24$) (Annexe 4).

Suivi

Chaque patient faisait l'objet d'un rappel téléphonique à 3 (M3) et 6 mois (M6). Avant chaque rappel, une revue complète de la synthèse chronologique des événements concernant le patient (hospitalisations, consultations et examens effectués) était réalisée sur la base de données de l'hôpital. Lors de l'entretien téléphonique individuel à M3, l'investigateur recueillait : l'état général du patient, la survenue ou non d'une hémorragie grave/non grave, d'un AVC, d'un événement thromboembolique, l'existence d'une ré hospitalisation (dates, lieu et motifs précisés), la survenue d'une chute avec - ou non - une fracture osseuse, un éventuel changement d'anticoagulant et les délais (depuis l'inclusion) correspondant à ces événements. Le décès du patient, la date ainsi que la cause du décès étaient recueillis par appel de la famille ou du médecin traitant.

Au terme de ce premier entretien, l'investigateur informait le patient de l'existence d'un second rappel dans 3 mois, avec le recueil des mêmes informations. Si le patient lui-même n'était pas joignable au premier appel, un message vocal était laissé et nous faisons une seconde tentative ultérieurement. Si le patient était de nouveau injoignable, la personne de confiance et/ou le médecin traitant étaient contactés. En cas de non réponse, le patient était considéré comme perdu de vue.

Évènements indésirables

Le but de ce travail était de recueillir la survenue d'évènements indésirables. Une hémorragie grave a été définie selon les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS), par la présence d'au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable par des moyens usuels, instabilité hémodynamique avec Pression Artérielle Systolique (PAS) <90 ou diminution de 40 mm Hg par rapport à PAS habituelle, ou Pression Artérielle Moyenne (PAM) <65 mm Hg, ou tout signe de choc, nécessité d'un geste hémostatique urgence (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie), nécessité de transfusion de Concentrés de Globules Rouges, localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (29).

Les autres évènements indésirables recueillis étaient : la survenue d'une hémorragie non grave (hémorragie ne répondant pas aux critères cités précédemment), évènements thromboemboliques tels qu'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou embolie artérielle périphérique, une Embolie Pulmonaire (EP) ou Thrombose Veineuse Profonde (TVP), une ré hospitalisation définie par une admission aux urgences ou une admission non programmée dans un service hospitalier pour une durée de plus de 24h, et décès toutes causes.

Analyses statistiques

Les données recueillies ont été analysées avec le logiciel Stata (StataCorp, College Station, TX, USA, version 12.0). Les valeurs continues ont été exprimées en moyenne avec leur dérivation standard (*Standard Deviation*, SD). Le croisement des variables continues et catégorielles a été réalisé avec le test ANOVA. Le test de tendance de Cochran-Armitage a été utilisé pour les valeurs qualitatives pour comparer les groupes 1, 2 et 3. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme significative.

RESULTATS

Parmi les 120 patients inclus, 58 étaient des hommes [62-99 ans] et 62 des femmes [60-95 ans], répartis en 3 groupes distincts en fonction de leur MMSE : 40 (33,3%) patients avaient un MMSE supérieur ou égal à 27/30 (Groupe 1), 28 (23,3%) avaient un MMSE compris entre 24 et 26 (Groupe 2), enfin 52 (43,4%) avaient un MMSE inférieur à 24 (Groupe 3) (Tableau 1).

Sur les 120 patients inclus, 10 (8,3%) patients ont été perdus de vue, 7 patients ont été exclus de l'étude suite à un arrêt des anticoagulants avant la fin de la durée de suivi.

Plus de la moitié des patients (54,2%) étaient sous AVK (46,7% sous Fluindione et 7,5% sous Warfarine) et 60% des patients sous AVK avaient un MMSE inférieur à 24.

Les patients sous AOD (45,8%) étaient sous Apixaban (24,4%), sous Rivaroxaban (16,7%), et sous Dabigatran (5%). Pour 91 patients, l'ancienneté du traitement AC a pu être recueillie (50 sous AVK et 41 sous AOD), la durée moyenne sous traitement AC étant de 44,4 +/- 7,1 mois, sans différence entre les 3 groupes.

Caractéristiques	Effectif global (%) 120 patients	Groupe 1 (%) 40 (33,3)	Groupe 2 (%) 28 (23,3)	Groupe 3 (%) 52 (43,3)	p
Sexe					
Masculin	58 (48,3)	27 (67,5)	15 (53,6)	16 (30,8)	0,002
Féminin	62 (51,7)	13 (32,5)	13 (46,4)	36 (69,2)	0,002
Age (années)					
Moyenne +/- SD	82,2 +/- 8,8	82,7 +/- 1,1	81,1 +/- 1,8	82,4 +/- 1,3	0,734
Poids (kg)					
Moyenne +/- SD	75,3 +/- 1,7	79,0 +/- 2,7	78,5 +/- 4,1	70,7 +/- 2,4	0,062
Taille (cm)					
Moyenne +/- SD	165,1 +/- 8,6	166,8 +/- 1,5	167 +/- 1,3	162,9 +/- 1,2	0,039
Indice de Masse Corporelle (kg/m2)					
Moyenne +/- SD	27,7 +/- 0,6	28,5 +/- 1	28,2 +/- 1,6	26,7 +/- 0,9	0,454
Hémoglobininémie (g/dL)					
Moyenne +/- SD	11,7 +/- 2,0	11,8 +/- 0,4	11,4 +/- 0,5	11,7 +/- 0,2	0,675
Plaquettes (G/L)					
Moyenne +/- SD	238,8 +/- 96,8	218,9 +/- 17,4	229,7 +/- 14	259,1 +/- 13,1	0,121
Créatinine (µmol/L)					
Moyenne +/- SD	112,3 +/- 52,7	112,1 +/- 8,7	111 +/- 8,4	113,2 +/- 7,8	0,985
Cockroft (ml/min)					
Moyenne +/- SD	53,1 +/- 26,5	60 +/- 4	56,6 +/- 5,9	45,9 +/- 3,2	0,028

Caractéristiques	Effectif global (%) 120 patients	Groupe 1 (%) 40 (33,3)	Groupe 2 (%) 28 (23,3)	Groupe 3 (%) 52 (43,3)	p
CHADS2VAsC - N (%)					
Moyenne +/- SD	4,6 +/- 1,4	4,5 +/- 0,2	4,1 +/- 0,3	4,9 +/- 0,2	0,048
HAS BLED - N (%)					
Moyenne +/- SD	1,7 +/- 1,1	1,6 +/- 0,1	1,3 +/- 0,2	2,1 +/- 0,2	0,004
AC – N (%)					
AVK	65 (54,2)	21 (52,5)	13 (46,4)	31 (59,6)	0,799
Fluindione	56 (46,7)	19 (47,5)	13 (46,4)	24 (46,2)	0,991
Warfarine	9 (7,5)	2 (5,0)	0	7 (13,5)	0,071
AOD					
Dabigatran	55 (45,8)	19 (47,5)	15 (53,6)	21 (40,4)	0,799
Rivaroxaban	6 (5,0)	1 (2,5)	1 (3,6)	4 (7,7)	0,487
Rivaroxaban	20 (16,7)	6 (15,0)	8 (28,57)	6 (11,5)	0,141
Apixaban	29 (24,4)	12 (30,0)	6 (21,4)	11 (21,6)	0,596
Indication AC – N (%)					
FA et autres*	90 (75)	35 (87,5)	22 (78,6)	33 (63,5)	0,025
MTEV	19 (15,8)	4 (10,0)	3 (10,71)	12 (23,1)	0,164
FA et MTEV	8 (6,7)	0	2 (7,14)	6 (11,5)	0,088
Ancienneté AC	44,4 +/- 7,1	51,9 +/- 11	44,3 +/- 13	36,3 +/- 13	0,639
Antécédent - N (%)					
AVC	19 (15,8)	6 (15,0)	2 (7,1)	11 (21,1)	0,258
IDM	27 (22,5)	11 (27,5)	5 (17,9)	11 (21,2)	0,615
IC	57 (47,5)	22 (55,0)	11 (39,3)	24 (46,2)	0,428
Chute avant AC	23 (19,2)	8 (20,0)	4 (14,3)	11 (21,1)	0,748
Chute après AC	28 (23,3)	9 (22,5)	6 (21,4)	13 (25,0)	0,926
Autonomie Traitement - N (%)	54 (45,0)	26 (65,0)	14 (50,0)	14 (26,9)	0,001
Risque chute - N (%)	59 (49,2)	12 (30,0)	14 (50,0)	33 (63,5)	0,006

SD : Standard Deviation ; CHADS2VAsC : Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 years old, Diabete, Stroke, Vascular event, Age 65-74 years old, Sex category ; HAS-BLED : Hypertension, Abdnormal liver orrenal function, Stroke, Bleeding, Labile International Normalized Ratio, Elderly, Drugs or Alcolhol ; AC : Anticoagulant ; AVK : Anti-Vitamine K ; AOD : Anticoagulants Oraux Directs ; MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; IDM : Infarctus Du Myocarde ; IC : Insuffisance Cardiaque.

*FA et autres : fibrillation atriale, tachycardie atriale, flutter atrial.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Au total, 10 patients (10,6%) ont présenté une hémorragie grave, dont 7 dans le Groupe 3 ([IC95% 0,012-0,151] ; $p=0,023$) (Tableau 2). Deux de ces patients du Groupe 3 ont eu une récurrence d'hémorragie grave au cours du suivi.

La répartition des types d'AC chez les hémorragies graves était la suivante : 6 patients étaient sous AVK dont 4 sous Fluindione, et 4 sous AOD. Chez les patients ayant eu une hémorragie grave, l'indication principale de traitement était la FA (70% des effectifs). Les hémorragies majeures étaient une rectorragie ($n=6$), un méléna ($n=1$), un épistaxis ($n=2$) et un volumineux hématome de la cuisse ($n=1$). Les patients du Groupe 3 qui ont présenté une hémorragie majeure étaient significativement plus âgés (âge moyen $89,6\pm 1,5$; $p=0,047$) que ceux des Groupes 1 et 2 et présentaient un IMC inférieur. Les données biologiques relevées étaient comparables. La clairance de la Créatinine (selon la formule de Cockcroft-Gault) ajustée sur l'âge était inférieure dans le Groupe 3 de façon non significative. Seuls 2 patients sur les 10 ayant présenté une hémorragie majeure étaient autonomes avec leur traitement.

D'autre part, chez les 120 patients suivis pendant 6 mois, 21 (17.5%) patients ont eu une hémorragie mineure avec une récurrence chez un seul patient.

Parmi les 34 (34,7%) patients qui ont présenté au moins un épisode de chute, 20 patients appartenaient au Groupe 3 ([IC95% 0,036-0,247] ; $p=0,009$). Un seul patient a eu une hémorragie grave (hématome de cuisse) consécutive à une chute.

Sur la période de suivi, 48 (40%) patients ont été ré hospitalisés au moins une fois. Il y a eu 25 décès (20,8%) parmi lesquels une majorité de patients appartenant au groupe 3 ($n=17$; [IC95% 0,023-0,162] ; $p=0,009$).

Aucun événement ou récurrence d'événement thromboembolique n'a été observé quelle que soit l'indication du traitement.

Les patients ayant eu un accident hémorragique (majeur ou mineur) ont été comparés aux patients indemnes d'hémorragie. Il n'a pas été observé de différence significative concernant les caractéristiques démographiques (âge, sexe, poids, taille IMC), biologiques (taux d'hémoglobine, plaquettes, créatinine, clairance selon la formule de Cockcroft-Gault), cliniques (antécédents, type d'AC et indications, risque de chute, et autonomie dans la prise du traitement), le nombre de chutes et de décès. Le score HAS-BLED moyen des patients ayant eu un accident hémorragique ($1,8 \pm 0,1$) est similaire à celui des patients n'ayant pas présenté de saignement ($1,7 \pm 0,1$, $p=0,506$), et il en est de même pour le score CHADS2VASc (respectivement $4,8 \pm 0,3$, et $4,5 \pm 0,2$, $p=0,593$). Les patients ayant eu un accident hémorragique ont plus souvent été ré hospitalisés (77,8% sur les 6 mois, $p<0,005$).

Évènements	Effectif total (%) 120 patients	Groupe 1 (%) 40 (33,3)	Groupe 2 (%) 28 (28,3)	Groupe 3 (%) 52 (43,3)	p	IC95%
Hémorragie grave	10 (10,6)	0	3 (15,8)	7 (16,7)	0,023	[0,012 - 0,151]
Hémorragie non grave	21 (17,5)	8 (24,2)	7 (36,8)	6 (14)	0,246	[-0,152 -0,039]
AVC	0	0	0	0	-	-
MTEV	0	0	0	0	-	-
Ré Hospitalisation	48 (40)	14 (35)	12 (42,9)	22 (42,3)	0,497	[-0,067 - 0,138]
Décès	25 (20,8)	4 (10)	4 (14,3)	17 (32,7)	0,006	[0,033-0,198]
Chute	34 (34,7)	5 (15,2)	9 (45)	20 (44,4)	0,009	[0,036 - 0,247]
Changement AC	5 (4,7)	1 (2,8)	1 (4,4)	3 (6,3)	0,469	[-0,028-0,061]

AC : Anticoagulant ; MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral

Tableau 2 : Évènements indésirables (EI) survenus dans une cohorte de 120 patients sous traitement anticoagulant suivis pendant 6 mois et classés en fonction du score MMSE

Les patients décédés durant le suivi ont été comparés aux patients survivants (Tableau 3). Parmi les 25 patients décédés, 17 (68%) appartenaient au Groupe 3 (p=0,025). L'IMC des patients décédés (24,6 +/- 1,2 kg/m²) était inférieur (p=0,001) à celui des survivants, ils ont été davantage ré hospitalisés (p=0,006), et n'étaient pas autonomes dans la prise médicamenteuse (p=0,001). Enfin ils présentaient un risque de chute significatif (n=17 ; 68% ; p=0,034) qui s'est confirmé par un nombre de chute effectif significatif également (n=34 soit 34,7%, p=0,048).

Caractéristiques	Effectif global (%) 120 patients	Patients survivants (%) 95 (79,2)	Patients décédés (%) 25 (20,8)	p
MMSE				0,025
MMSE>26	40 (33,3)	32 (33,7)	4 (16)	0,086
MMSE entre 24 et 26	28 (23,3)	19 (20)	4 (16)	0,651
MMSE <24	52 (43,3)	31 (32,6)	17 (68)	0,001
Sexe				
Masculin	58 (48,3)	47 (81)	11 (19)	0,626
Féminin	62 (51,7)	48 (77,4)	14 (22,3)	0,626
Age (années)				
Moyenne +/- SD	82,2 +/-8,8	82,3 +/- 0,9	81,8 +/- 2	0,820
Poids (kg)				
Moyenne +/- SD	75,3 +/- 1,7	76,7 +/- 1,9	69,7 +/- 4	0,095
Taille (cm)				
Moyenne +/- SD	165,1 +/- 8,6	164,5 +/- 1,7	167,5 +/- 1,7	0,128
Indice de Masse Corporelle (kg/m2)				
Moyenne +/- SD	27,7 +/- 0,6	28,5 +/- 0,7	24,6 +/- 1,2	0,013
Hémoglobininémie (g/dL)				
Moyenne +/- SD	11,7 +/- 2	11,8 +/- 0,2	11,3 +/- 0,3	0,309
Plaquettes (G/L)				
Moyenne +/- SD	238,8 +/- 96,8	232,5 +/- 9,7	262,8 +/- 20,8	0,165
Créatinine (μmol/L)				
Moyenne +/- SD	112,3 +/- 52,7	112,6 +/- 5,6	111,2 +/- 9,3	0,902
Cockroft (ml/min)				
Moyenne +/- SD	53,1 +/- 26,5	55,1 +/- 2,8	45,6 +/- 4,7	0,109
CHADS2VASc				
Moyenne +/- SD	4,6 +/- 1,4	4,5 +/- 0,2	4,7 +/- 0,3	0,751
HAS BLED				
Moyenne +/- SD	1,7 +/- 1,1	1,8 +/- 0,1	1,7 +/- 0,2	0,819

Caractéristiques	Effectif global (%) 120 patients	Patients survivants (%) 95 (79,2)	Patients décédés (%) 25 (20,8)	p
AC - effectif (%)				
AVK	65 (54,2)	51 (53,7)	14 (56)	0,836
Fluindione	56 (46,7)	45 (47,4)	11 (44)	0,764
Warfarine	9 (7,5)	6 (6,3)	3 (12)	0,337
AOD				
Dabigatran	55 (45,8)	44 (46,3)	11 (44)	0,836
Rivaroxaban	6 (5,0)	5 (5,3)	1 (4)	0,797
Rivaroxaban	20 (16,7)	15 (15,8)	5 (20)	0,615
Apixaban	29 (24,4)	24 (25,3)	5 (20,8)	0,652
Indication AC - effectif (%)				
FA et autres*	90 (75)	72 (75,8)	18 (72)	0,697
MTEV	19 (15,8)	16 (16,8)	3 (12)	0,555
FA et MTEV	8 (6,7)	4 (4,21)	4 (16)	0,035
Antécédent - effectif (%)				
AVC	19 (15,8)	17 (17,9)	2 (8)	0,228
IDM	27 (22,5)	23 (24,2)	4 (16)	0,382
IC	57 (47,5)	43 (45,3)	14 (56)	0,339
Chute avant AC	23 (19,2)	17 (17,9)	6 (24)	0,490
Chute après AC	28 (23,3)	23 (24,2)	5 (20)	0,658
Autonomie traitement - effectif (%)	54 (45,0)	50 (52,6)	4 (16)	0,001
Risque chute - effectif (%)	59 (49,2)	42 (44,2)	17 (68)	0,034
Changement AC	5 (4,6)	3 (3,5)	2 (8)	0,346
Hémorragie	27 (22,5)	18 (19)	9 (36)	0,069
Ré hospitalisation	48 (40)	32 (33,7)	16 (64)	0,006
Chute	34 (34,7)	25 (30,5)	9 (56,3)	0,048

MMSE : Mini Mental State Examination ; SD : Standard Deviation ; CHADS2VASc : Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 years old, Diabete, Stroke, Vascular event, Age 65-74 years old, Sex category ; HAS-BLED : Hypertension, Abdnormal liver orrenal function, Stroke, Bleeding, Labile International Normalized Ratio, Elderly, Drugs or Alcohol ; AC : Anticoagulant ; AVK : Anti Vitamine K ; AOD : Anticoagulant Oraux Directs ; FA : Fibrillation Atriale ; MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; IC : Insuffisance Cardiaque ; IDM : Infarctus Du Myocarde

*FA et autres : fibrillation atriale, tachycardie atriale, flutter atrial

Tableau 3 : Comparaison des patients décédés et survivants à 6 mois de suivi

Rappel à 3 mois

Neuf patients étaient décédés à 3 mois. Les causes de décès étaient : choc septique d'origine bactérienne (n=4), grippe (n=2), pleuro-pneumopathie compliquée d'insuffisance cardiaque (n=1), néoplasie évolutive existante à l'inclusion de type cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (n=1), et un patient étaient en situation de soins palliatifs. Le traitement anticoagulant a été interrompu pour 6 patients au cours de 3 premiers mois pour les raisons suivantes : troubles psychiatriques (n=1), anémie ferriprive persistante (n=2), risque de chute majeur (n=1), risque hémorragique important (n=1), refus de poursuite des AC malgré une information délivrée (n=1).

Les causes d'hémorragie grave étaient les suivantes : 6 rectorragies, 1 épistaxis majeur, 1 hématome de cuisse.

Sur les 26 (24,3%) patients qui ont présenté au moins un épisode de chute, 17 appartenaient au Groupe 3 ([IC95% 0,036-0,247] ; p=0,009).

Durant cette période de suivi, 5 patients ont bénéficié de modifications thérapeutiques : 3 patients sous Warfarine ont été mis sous AOD ; *a contrario*, les 2 autres patients sous AOD ont été mis sous Warfarine. Il a été observé 3 switches dans le Groupe 3, respectivement devant une Hémorragie grave, une chute, et une hémorragie non grave. Ils avaient tous un score HAS BLED inférieur ou égal à 3.

Rappel à 6 mois

Parmi les 16 décès au cours de ces 3 derniers mois de suivi, les causes étaient réparties de façon suivante : 5 sepsis sévères, 5 dans un contexte de soins palliatifs, 2 néoplasies bronchique et cérébrale, 1 état de mal épileptique, 1 arrêt cardio respiratoire sur probable infarctus du myocarde massif, 1 décès par complications d'une chirurgie digestive, 1 insuffisance rénale terminale. Sur ces 16 décès, 12 patients appartenaient au groupe 3 (IC95% [0,030-0,199] ; p=0,009).

Parmi les causes d'hémorragies graves sur la période de 3 à 6 mois, nous avons recensé 2 rectorragies, 1 méléna, et 1 épistaxis majeur.

DISCUSSION

Population de l'étude

La population de l'étude concernait des patients de la « vraie vie » non sélectionnés et hospitalisés dans différents services médicaux et chirurgicaux d'un centre hospitalier général. La moyenne d'âge était plus élevée (moyenne : 82,2 +/- 8,8 ans) que dans la plupart des études sur les AC oraux, excepté l'étude BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study*) qui avait spécifiquement ciblé des patients plus âgés (81,5 +/- 4,2 ans) (14-15)(30-31). La répartition des sexes était représentative de la population générale dans cette tranche d'âge (58 hommes et 62 femmes). Le groupe 3 comptait plus de femmes (69,2% de l'effectif total du groupe) que d'hommes contrairement aux autres où les effectifs masculins et féminins étaient comparables. Si l'espérance de vie des femmes est actuellement supérieure à celle des hommes en France, (84,5 ans à la naissance pour les femmes, contre 79,4 pour les hommes en 2016 en France), le sexe n'influence pas l'incidence de la dysfonction cognitive entre 60 et 80 ans (32-33).

Décès

Le déficit cognitif évalué par le MMSE est associé à un risque majoré de mortalité toutes causes chez le patient âgé, comme nous l'avons également montré (34-37). Pour Park et al., le MMSE serait un facteur prédictif indépendant de mortalité chez la personne âgée dans une cohorte de 2700 patients de plus de 60 ans (38). Différentes études utilisant également d'autres tests pour évaluer les fonctions supérieures (SPMSQ ou *Short Portable Mental Status Questionnaire*, COGTEL *Cognitive Telephone Screening Instrument* ou le *Hodkinson Abbreviated Mental Test Score*) confirment ces résultats que cela soit chez des patients hospitalisés en service de médecine ou en soins intensifs (39-42). Cette association a été également démontrée chez les patients les plus âgés (plus de 95 ans) au sein d'une cohorte de 340 patients suédois, évalués par le MMSE (43). L'altération des fonctions cognitives est donc statistiquement liée à une majoration du risque de mortalité, quel que soit l'âge des patients, et ne dépend pas du test utilisé. Grâce aux données des essais ONTARGET et TRANSCEND, la majoration du risque de mortalité toutes causes et/ou liées au risque cardiovasculaire, variait de manière linéaire après analyse multivariée avec l'altération des fonctions cognitives, évaluée par le MMSE (44). Parmi les causes de décès non cardiovasculaires, les étiologies infectieuses

et pulmonaire étaient prédominantes, les syndromes de pénétration étant plus fréquents chez les patients déments (45). Dans notre étude, le nombre de décès répondant à ces causes étaient également important (10 sur 25 décès).

Chez les patients avec déficit cognitif, la prise d'anticoagulant serait un facteur indépendant de mortalité. Jacobs et al. relevaient que parmi 112 patients ambulatoires ayant une dysfonction cognitive, les patients sous Warfarine avaient un taux de mortalité significativement supérieur (47% versus 12%) (46).

Par ailleurs, dans notre étude, l'IMC était significativement inférieur chez les patients décédés (24,6 +/- 1.2 kg/m² ; p=0.013). Une association entre une altération des fonctions cognitives et une malnutrition chez le sujet âgé est connue. Elle serait un facteur de risque de morbidité et mortalité à court et moyen terme (47-48).

Hémorragies majeures et mineures

D'après nos résultats, il semblerait qu'il existe un lien significatif entre démence et hémorragie grave. Les données de la littérature sont discordantes sur ce point. Sur une cohorte de 15 400 patients tous hospitalisés, un lien significatif entre une altération des fonctions supérieures évaluée par le MMSE et un sur-risque hémorragique n'avait pas été retrouvé avec seulement 22 hémorragies majeures et 20 mineures sous Warfarine pour une médiane de suivi à 18 mois (49). Sur une période plus courte, nous avons retrouvé beaucoup plus d'événements ce qui souligne certainement la fragilité et le poids important des comorbidités de notre population.

Une autre analyse multicentrique menée en 2010 à partir des données de l'étude ACTIVE-W comparant grâce au MMSE, 3 groupes de patients sous AVK pour une FA, retrouvait un lien entre un MMSE altéré et la survenue d'événements thrombotiques ou emboliques (AVC, embolie systémique, IDM) ainsi que de saignements majeurs ou mineurs (30). Ces patients avaient un faible TTR. Cependant, après ajustement en analyse multivariée notamment sur ce dernier critère, l'altération du MMSE n'était pas liée à un sur-risque hémorragique, suggérant une réduction de ces événements en cas de TTR satisfaisant. Il s'agissait d'une donnée non disponible dans notre travail : la significativité de notre lien serait peut être différente si nous avions pu prendre en compte en analyse multivariée le TTR.

Par ailleurs, un IMC élevé majorerait le risque d'une hémorragie majeure sous Warfarine (50). Or dans notre étude, le Groupe 3 qui a présenté le plus d'hémorragie majeure avait un IMC (26,7 +/- 0,9 kg/m²) inférieur aux autres groupes de façon non significative.

Il existe peu d'études à ce jour comparant le lien entre la prise d'AOD et l'existence d'une dysfonction cognitive mais leur utilisation pourrait, pour certains auteurs, être préférée aux AVK chez les patients présentant des critères de fragilité, ainsi que ceux ayant un risque de chute élevé (51). D'autre part le schéma d'administration plus simple des AOD permettrait probablement une meilleure observance chez des patients présentant une altération des fonctions supérieures.

La dysfonction cognitive n'était pas significativement associée à la survenue d'une hémorragie mineure dans notre travail, même si ces événements étaient fréquents (17.5%). Des taux inférieurs ont été retrouvés dans la littérature pour une population similaire (moyenne d'âge supérieure à 80 ans) mais ne prenant pas en compte la fonction cognitive et dont la FA était l'unique indication des AC (52). Bien que ces hémorragies mineures ne mettent pas en jeu le pronostic vital, elles seraient une alerte importante à prendre en compte : en effet le risque relatif ajusté d'avoir une hémorragie grave après une hémorragie mineure serait de 2,9, indépendamment du TTR (53).

Un autre facteur prédictif d'hémorragie grave est la RH précoce, ce que nous retrouvons dans nos résultats avec un nombre significatif de patients ayant présenté un épisode d'hémorragie qui ont été ré hospitalisés pour une cause autre qu'une hémorragie ($p < 0,005$) (54).

Scores hémorragiques et thromboemboliques

Il existe plusieurs scores prédictifs permettant d'estimer le risque d'événement thromboembolique ou hémorragique pour les patients sous AC pour une FA ou une MTEV. Dreshka et al. réalisaient en 2014 une revue de différents scores thromboemboliques (*CHADS2 score*, *R2 CHADS2 score*, *CHADS2VASC score*, *Q Stroke*, *ATRIA Stroke Risk Score*), hémorragiques (*HAS-BLED score*, *HEMORR2HAGES*, *ATRIA Bleeding Risk Score*), et combinés (*SAME-TT2R2 Score*) (55). Au-delà de leurs valeurs prédictives négatives et positives, aucun de ces scores n'incluait un déficit cognitif dans ses critères. Notre travail semble pourtant relever une association entre événement hémorragique et dysfonction cognitive. Recommandé par l'ESC (*European Society of Cardiology*), le score HAS-BLED est reconnu par plusieurs études comme le meilleur score prédictif d'événements hémorragiques, notamment majeurs (56-57). Dans notre étude, le Groupe 3, qui a présenté significativement plus d'hémorragies majeures, possédait en effet le score HAS-BLED le plus élevé (2,1 +/- 0,2 ; $p = 0,004$). Le score *HEMORR2HAGES* qui prend en compte à la fois l'âge avancé (plus de 75 ans) mais aussi l'existence d'un risque de chute important n'a pas été utilisé dans notre travail.

Le choix du score HAS BLED a été déterminé par sa plus large utilisation en pratique courante (58). Une étude récente préconisait la prise en compte de la dysfonction cognitive dans un score prédictif, le score SAME-TT2R2 (59). Malgré l'existence de ces multiples critères et nombreux scores, aucun score ne saurait supplanter le jugement clinique des praticiens dans l'estimation du risque d'hémorragie majeure (60).

Évènements thromboemboliques

Notre population présentait un score CHADS2VASc moyen relativement élevé (4,6 +/- 1,4) et 31 patients (soit un quart des patients) avaient un score supérieur à 6 correspondant à un risque théorique annuel majeur d'accident thromboembolique (9,8% de risque par an). Pour autant, aucun évènement thromboembolique n'a été recensé sur les 6 mois de suivi.

Dans une cohorte de patients institutionnalisés en 2011, Arpaia et al. retrouvaient qu'une mobilité réduite à cause d'une altération des fonctions cognitives conférait un risque relatif de TVP deux fois plus élevé que chez les patients grabataires pour d'autres raisons que la démence (61).

L'absence d'évènement thromboembolique de notre étude s'explique probablement par le nombre limité de patients et la courte durée de suivi.

Ré hospitalisation (RH)

Sur un suivi de 6 mois, 48 (40%) patients ont été réadmis à l'hôpital, en moyenne à 1,3 +/- 0,8 mois après la date d'inclusion. La médiane du délai de RH après l'inclusion était à 30 jours toutes catégories de MMSE confondues. La répartition en fonction du MMSE n'étant pas significative probablement par manque d'effectif, nous avons pu simplement noter que les taux de RH ont été plus importants dans les groupes 2 et 3 par rapport au Groupe 1. La présence d'un déficit cognitif chez les patients de plus de 60 ans est classiquement associée à une réadmission hospitalière précoce (62). Ce sur-risque est même majoré en cas de prise médicamenteuse autonome et de polymédication (≥ 7 traitements/jour), ce qui a été le cas d'une partie non négligeable de notre population. Dans une cohorte de 720 patients insuffisants cardiaques de plus de 65 ans, des taux de RH similaires à notre étude (48%) étaient rapportés en particulier pour ceux ayant un déficit cognitif (63).

Chutes

L'âge majore le risque de chute des patients. Les chutes peuvent représenter jusqu'à 20% des motifs d'admission chez le patient âgé (âge moyen : 78,6 ans) avec plus d'un tiers des patients ayant chuté réadmis aux urgences ou décédés au bout d'un an (64). Dans notre cohorte, 50% des patients avaient un risque de chute significatif évalué à l'admission. Parmi eux, 34% ont chuté après 6 mois de suivi. Comme nous l'avons constaté, l'altération des fonctions cognitives constitue un facteur de risque de chute, au sein d'une population dont l'âge avancé est déjà un facteur de risque de chute avéré (65-67). L'association entre des antécédents de chute et un risque hémorragique sous AVK est bien connue. Une cohorte de 4093 patients âgés (âge médian 84 ans) sous AVK retrouvait une association significative entre antécédents de chute et risque hémorragique global (68). Mais cette étude était réalisée au sein d'une population qui débutait son traitement par AVK ; Or le risque hémorragique est plus important dans les 30 jours suivant l'introduction des AVK (69).

Cependant, les patients à risque de chute ne sont pas systématiquement exposés à un risque d'hémorragie grave comme nous l'avons également relevé (70). Il a été estimé à partir d'un modèle mathématique qu'un patient sous AC devrait chuter plus de 300 fois par an pour que le risque d'hémorragie intracrânienne dépasse le bénéfice thérapeutique des AC (71).

Au-delà du risque théorique de chute, un antécédent de chute est un facteur important à considérer. A partir des données de l'étude ARISTOTLE comparant l'Apixaban à la Warfarine, la présence d'un antécédent de chute majorerait le risque d'hémorragie grave - notamment intracrânienne – et de mortalité ; sans modifier le taux d'accident thromboembolique (AVC ischémique ou hémorragique, embolies systémiques) (72).

Il y a une surmortalité chez les patients âgés qui chutent (73-74). Ce risque de mortalité avait atteint 6% après la première chute dans une cohorte américaine de patients traités par AC oraux (75-76). Les patients ayant chuté sont souvent porteurs de comorbidités préexistantes et d'une mobilité faible majorant leur risque de décès, et les chutes seraient les conséquences d'une mobilité déjà altérée. Nos résultats vont dans ce sens.

Insuffisance rénale

L'altération de la fonction rénale estimée par la formule de Cockcroft-Gault significativement plus marquée dans le groupe 3 peut être attribuée à l'âge plus élevé et au plus faible poids des patients (77). La dysfonction cognitive estimée par le MMSE augmenterait de façon significative avec le stade d'insuffisance rénale et s'améliorerait après instauration d'une hémodialyse (78-80). Plusieurs études associent la présence d'une insuffisance rénale avec une augmentation du risque d'hémorragie grave : une clairance inférieure à 60ml/min multipliait par deux le risque d'AVC et augmentait de 60% le risque d'hémorragie majeure chez les patients en FA anticoagulés par AVK (81). Plus récemment, une cohorte de patients de plus de 75 ans sous AOD pour une FA, soulignait un bénéfice important des AOD dans la prévention des accidents thromboemboliques mais une majoration du risque d'hémorragie majeure en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (82). Nous avons retrouvé des hémorragies majeures uniquement dans les Groupes 2 et 3, où la clairance de la créatinine était inférieure à 60 ml/min. La surveillance de la fonction rénale est probablement à renforcer chez le patient ayant une dysfonction cognitive même débutante.

Limites de l'étude

L'évaluation des fonctions cognitives intervenait au moment de l'hospitalisation. Nous n'avons donc pas de donnée sur l'ancienneté ni l'évolution de la démence.

Par ailleurs d'autres tests existent pour évaluer la sévérité de la démence. Par exemple, le Mini Cog Performance a été proposé comme marqueur prédictif indépendant de risque de RH chez les patients avec insuffisance cardiaque chronique qui étaient nombreux dans notre population. Ce test semblerait moins influencé que le MMSE par le niveau d'éducation, les différences ethniques et culturelles (83).

Comme nous l'avons déjà signalé, l'analyse du TTR pour les patients sous AVK n'a pu être réalisé. De même, le niveau d'INR pour les patients ayant eu un accident hémorragique sous AVK n'a pu être recueilli.

CONCLUSION

L'altération des fonctions cognitives évaluée par le score MMSE était associée de façon statistiquement significative à la mortalité à 6 mois, à la survenue d'hémorragies graves et au risque de chute au sein de notre cohorte de patients sous anticoagulation orale au long cours. Cependant, ni le risque de chute a priori ni la survenue d'une chute n'étaient associées à un sur risque hémorragique sous anticoagulant oral mais étaient associées à une mortalité accrue dans notre travail. La forte mortalité dans notre cohorte reflète la sévérité des comorbidités et la fragilité de cette population âgée. Nous n'avons pas retrouvé de lien statistique entre le score MMSE et le taux de réadmission hospitalière, ou le taux d'hémorragie mineure. Il n'a pas été observé d'évènements thromboemboliques durant la période de suivi malgré un niveau de risque élevé en particulier chez les patients ayant la plus forte altération des fonctions cognitives. L'évaluation systématique des fonctions cognitives chez les patients âgés hospitalisés sous traitement AC oral semble être un élément majeur dans l'analyse du risque global et du risque lié au traitement, indépendamment de son indication et du type de traitement (AVK ou AOD).

RESUME

Introduction

Les traitements anticoagulants (AC) oraux, Anti Vitamine K (AVK) et Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sont la cause première de morbi-mortalité iatrogène en France. Ces traitements sont prescrits majoritairement chez des sujets âgés. L'évaluation de la dysfonction cognitive (DC) ne fait pas partie des scores de risque thrombotique et hémorragique usuels.

L'objectif de ce travail est d'évaluer s'il existe une association entre la présence d'un déficit cognitif et la survenue d'événement indésirable (EI) en rapport avec le traitement AC oral.

Matériels & Méthode

Une cohorte prospective longitudinale monocentrique non randomisée de patients de plus de 60 ans et sous AC oraux a été suivie entre septembre 2016 et juin 2017. Les patients étaient répartis en trois groupes en fonction du résultat au Mini Mental State Examination (MMSE) : Groupe 1 (absence de DC) $MMSE \geq 27$, Groupe 2 (DC débutante) $24 < MMSE < 26$, Groupe 3 (DC significative) $MMSE \leq 24$. Ils étaient ensuite recontactés à 3 puis 6 mois pour recueillir les EI (décès, hémorragies, chutes, ré hospitalisation, événement thromboembolique).

Résultats

Sur 120 patients inclus (âge moyen : $82,2 \pm 8,8$ ans), la mortalité toutes causes ($n=25$; 20,8%) était significativement plus importante dans le Groupe 3 ($n=17$, $p=0,006$ IC95% [0,033-0,198]) de même que le nombre de chutes (34,7%, $p=0,009$ IC95% (0,036-0,247)) et la survenue d'hémorragie grave ([IC95% 0,012-0,151] ; $p=0,023$). Il n'a pas été observé d'événement thromboembolique. La survenue d'hémorragie mineure et la ré hospitalisation n'était pas différente dans les 3 groupes.

Conclusion

L'altération des fonctions cognitives est associée à la survenue de décès, d'hémorragies graves et de chutes chez les patients âgés hospitalisés sous traitement AC oral. L'évaluation systématique des fonctions supérieures dans ce type de population semble être un élément majeur dans l'analyse du risque global et du risque lié au traitement, indépendamment de son indication et du type de traitement (AVK ou AOD).

RÉFÉRENCES

1. Chan WC, Yeung JWF, Wong CSM, Lam LCW, Chung KF, Luk JKH, et al. Efficacy of physical exercise in preventing falls in older adults with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:149-54.
2. Perna S, Francis MD, Bologna C, Moncagliari F, Riva A, Morazzoni P, et al. Performance of Edmonton Frail Scale on frailty assessment: its association with multi-dimensional geriatric conditions assessed with specific screening tools. *BMC Geriatr.* 4 janv 2017;17(1):2.
3. Karamichalakis N, Letsas KP, Vlachos K, Georgopoulos S, Bakalakos A, Efremidis M, et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:555-62.
4. Lefebvre M-CD, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol.* 2016;32:169-76.
5. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:358-64.
6. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost JTH.* 2010;8:2105-12.
7. Rosendaal FR, VAN Hylckama Vlieg A, Doggen CJM. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost JTH.* 2007;5 Suppl 1:310-7.
8. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, the EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29:106-11.
9. Hanon O. [Novel oral anticoagulants and atrial fibrillation in the elderly]. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil.* déc 2013;11(1 Suppl):34-40.
10. Sørensen R, Jamie Nielsen B, Langtved Pallisgaard J, Ji-Young Lee C, Torp-Pedersen C. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3:151-6.

11. the EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. 2010;
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383:955-62.
13. Investigators TE. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
16. Feuring M, Schulman S, Eriksson H, Kakkar AJ, Schellong S, Hantel S, et al. Net clinical benefit of dabigatran vs. warfarin in venous thromboembolism: analyses from RECOVER(®), RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:484-9.
17. Torn M, Bollen WLEM, van der Meer FJM, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*. 2005;165:1527-32.
18. Poli D, Antonucci E, Lombardi A, Cecchi E, Gensini GF, Abbate R, et al. Management of oral anticoagulant therapy in the real practice of an anticoagulation clinic: focus on atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2005;16:491-4.
19. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:470-8.
20. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2013;9:63-75.e2.
21. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:650-8.

22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
23. Kanagaratnam L, Dramé M, Trenque T, Oubaya N, Nazeyrollas P, Novella J-L, et al. Adverse drug reactions in elderly patients with cognitive disorders: A systematic review. *Maturitas.* 2016;85:56-63.
24. Jankowska-Polańska B, Katarzyna L, Lidia A, Joanna J, Dudek K, Izabella U. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol JGC.* 2016;13:559-65.
25. Hudani ZK, Rojas-Fernandez CH. A scoping review on medication adherence in older patients with cognitive impairment or dementia. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* 2016;12:815-29.
26. Foebel AD, Hirdes JP, Heckman GA. Caregiver status affects medication adherence among older home care clients with heart failure. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24:718-21.
27. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988;319:1701-7.
28. van Doorn C, Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Hebel JR, Port CL, Baumgarten M, et al. Dementia as a risk factor for falls and fall injuries among nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1213-8.
29. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Haute Autorité de Santé; 2008.
30. Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, Pfeffer MA, Goldhaber SZ, Granger CB, et al. Cognitive Function and Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:277-83.
31. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2007;370:493-503.

32. L'espérance de vie reprend sa progression – Centre d'observation de la société [Internet]. [cité 3 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.observationsociete.fr/population/donneesgeneralespopulation/evolution-esperance-de-vie.html>
33. Ferreira L, Ferreira Santos-Galduróz R, Ferri CP, Fernandes Galduróz JC. Rate of cognitive decline in relation to sex after 60 years-of-age: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14:23-31.
34. Bordignon S, Chiara Corti M, Bilato C. Atrial Fibrillation Associated with Heart Failure, Stroke and Mortality. *J Atr Fibrillation*. 2012;5:467.
35. Paddick S-M, Kisoli A, Dotchin CL, Gray WK, Chaote P, Longdon A, et al. Mortality rates in community-dwelling Tanzanians with dementia and mild cognitive impairment: a 4-year follow-up study. *Age Ageing*. 2015;44:636-41.
36. Contador I, Bermejo-Pareja F, Mitchell AJ, Trincado R, Villarejo A, Sánchez-Ferro Á, et al. Cause of death in mild cognitive impairment: a prospective study (NEDICES). *Eur J Neurol*. 2014;21:253-e9.
37. Stump TE, Callahan CM, Hendrie HC. Cognitive impairment and mortality in older primary care patients. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:934-40.
38. Park MH, Kwon DY, Jung JM, Han C, Jo I, Jo SA. Mini-Mental Status Examination as predictors of mortality in the elderly. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127:298-304.
39. Wu C-Y, Chou Y-C, Huang N, Chou Y-J, Hu H-Y, Li C-P. Cognitive impairment assessed at annual geriatric health examinations predicts mortality among the elderly. *Prev Med*. 2014;67:28-34.
40. Perna L, Wahl H-W, Mons U, Saum K-U, Holleczeck B, Brenner H. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing*. 2015;44:445-51.
41. Bo M, Massaia M, Raspo S, Bosco F, Cena P, Molaschi M, et al. Predictive Factors of In-Hospital Mortality in Older Patients Admitted to a Medical Intensive Care Unit. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:529-33.
42. Zuccalà G, Pedone C, Cesari M, Onder G, Pahor M, Marzetti E, et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med*. 2003;115:97-103.
43. Börjesson-Hanson A, Gustafson D, Skoog I. Five-year mortality in relation to dementia and cognitive function in 95-year-olds. *Neurology*. 2007;69:2069-75.

44. O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Sleight P, Dans A, et al. Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality. *Eur Heart J*. 2012;33:1777-86.
45. Bosch X, Formiga F, Cuerpo S, Torres B, Rosón B, López-Soto A. Aspiration pneumonia in old patients with dementia. Prognostic factors of mortality. *Eur J Intern Med*. 2012;23:720-6.
46. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: A single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7:159-66.
47. Morari A, Stevis C, Neocleous C, Giaginis C. Nutritional status of elderly and its association with the degree of cognitive decline. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;13:64.
48. Daradkeh G, Essa MM, Al-Adawi SS, Koshy RP, Al-Asmi A, Waly MI. Nutritional status and cognitive impairment in elderly. *Pak J Biol Sci PJBS*. 2014;17:1098-105.
49. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of Anticoagulation Therapy in Well-informed Older Patients. *Arch Intern Med*. 2004;164:2044-50.
50. Ogunsua AA, Touray S, Lui JK, Ip T, Escobar JV, Gore J. Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:494-8.
51. Pulignano G, Del Sindaco D, Tinti MD, Tolone S, Minardi G, Lax A, et al. Atrial fibrillation management in older heart failure patients: a complex clinical problem. *Heart Int*. 2016;11:41-9.
52. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:999-1002.
53. Veeger NJGM, Piersma-Wichers M, Meijer K, Hillege HL. Minor bleeds alert for subsequent major bleeding in patients using vitamin K antagonists. *Br J Haematol*. 2011;153:508-14.
54. Mahan CE, Spyropoulos AC, Fisher MD, Fields LE, Mills RM, Stephenson JJ, et al. Antithrombotic medication use and bleeding risk in medically ill patients after hospitalization. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2013;19:504-12.
55. Dzeshka MS, Lane DA, Lip GYH. Stroke and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation: Navigating the Alphabet Soup of Risk-Score Acronyms (CHADS2, CHA2DS2-VASc, R2CHADS2, HAS-BLED, ATRIA, and More). *Clin Cardiol*. 2014;37:634-44.

56. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38:555-61.
57. Apostolakis S, Guo Y, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J.* 2013;34:3572-9.
58. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962.
59. Pastori D, Miyazawa K, Lip GYH. Dementia and Atrial Fibrillation: A Dangerous Combination for Ischemic Stroke and Mortality. *J Alzheimers Dis JAD.* 2018;61:1129-32.
60. Donzé J, Rodondi N, Waeber G, Monney P, Cornuz J, Aujesky D. Scores to Predict Major Bleeding Risk During Oral Anticoagulation Therapy: A Prospective Validation Study. *Am J Med.* 2012;125:1095-102.
61. Arpaia G, Ambrogi F, Penza M, Ianes AB, Serras A, Boracchi P, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Patients Nursed at Home or in Long-Term Care Residential Facilities. *Int J Vasc Med [Internet].* 2011 [cité 28 févr 2018];2011. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3124858/>
62. Anderson RE, Birge SJ. Cognitive Dysfunction, Medication Management, and the Risk of Readmission in Hospital Inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:1464-8.
63. Patel A, Parikh R, Howell EH, Hsich E, Landers SH, Gorodeski EZ. Mini-cog performance: novel marker of post discharge risk among patients hospitalized for heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015;8:8-16.
64. Liu SW, Obermeyer Z, Chang Y, Shankar KN. Frequency of ED revisits and death among older adults after a fall. *Am J Emerg Med.* 2015;33:1012-8.
65. Borges S de M, Radanovic M, Forlenza OV. Fear of falling and falls in older adults with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2015;22:312-21.
66. Doi T, Shimada H, Park H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Uemura K, et al. Cognitive function and falling among older adults with mild cognitive impairment and slow gait. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15:1073-8.

67. Delbaere K, Kochan NA, Close JCT, Menant JC, Sturnieks DL, Brodaty H, et al. Mild cognitive impairment as a predictor of falls in community-dwelling older people. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2012;20:845-53.
68. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G, et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 2011;124:824-9.
69. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2013;185:E121-7.
70. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012;125:773-8.
71. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
72. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, Alexander JH, Atar D, Hylek EM, et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2018;131:269-75.e2.
73. Dunn JE, Rudberg MA, Furner SE, Cassel CK. Mortality, disability, and falls in older persons: the role of underlying disease and disability. *Am J Public Health*. 1992;82:395-400.
74. Sylliaas H, Idland G, Sandvik L, Forsen L, Bergland A. Does mortality of the aged increase with the number of falls? Results from a nine-year follow-up study. *Eur J Epidemiol*. 2009;24:351-5.
75. Inui TS, Parina R, Chang DC, Inui TS, Coimbra R. Mortality after ground-level fall in the elderly patient taking oral anticoagulation for atrial fibrillation/flutter: a long-term analysis of risk versus benefit. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76:642-9; discussion 649-50.
76. O'Neal WT, Qureshi WT, Judd SE, Bowling CB, Howard VJ, Howard G, et al. Effect of Falls on Frequency of Atrial Fibrillation and Mortality Risk (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2015;116:1213-8.

77. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Tinti MD, Tarantini L, Cioffi G, et al. Chronic renal dysfunction and anaemia are associated with cognitive impairment in older patients with heart failure. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2014;15:481-90.
78. Kalaitzidis RG, Karasavvidou D, Tatsioni A, Balafa O, Pappas K, Spanos G, et al. Risk factors for cognitive dysfunction in CKD and hypertensive subjects. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:1637-46.
79. Nasser MET, Shawki S, El Shahawy Y, Sany D. Assessment of cognitive dysfunction in kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* 2012;23:1208-14.
80. Thimmaiah R, Murthy KK, Pinto D. Cognitive Dysfunction in Patients with Renal Failure Requiring Hemodialysis. *Indian J Psychol Med.* 2012;34:237-41.
81. Apostolakis S, Guo Y, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J.* 2013;34:3572-9.
82. Khan F, Huang H, Datta YH. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42:573-8.
83. Walsh MN. Assessment of Cognitive Impairment: The Holy Grail of Risk Prediction? *Circ Heart Fail.* 2015;8:2-4.

ANNEXE 1A : MINI MENTAL STATE EXAMINATION OU MMSE (VERSION
CONSENSUELLE DU GRECO) – PAGE 1

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- 1. En quelle année sommes-nous ?
- 2. En quelle saison ?
- 3. En quel mois ?
- 4. Quel jour du mois ?
- 5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

- 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
- 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
- 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
- 9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
- 10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

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

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

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

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Langage

/ 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

- 25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
- 26. Pliez-la en deux,
- 27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

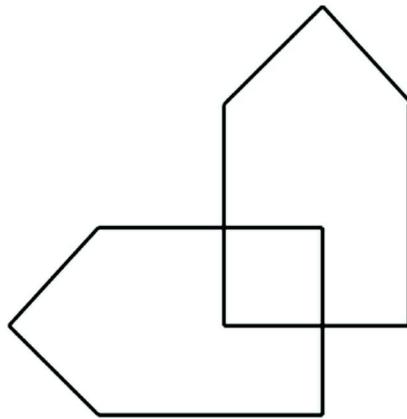
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

« FERMEZ LES YEUX »



NOTICE D'INFORMATION

Pour une participation à une recherche biomédicale :

Altération des fonctions cognitives et survenue d'évènements indésirables sous anticoagulants oraux : suivi prospectif de 120 patients âgés de plus de 60 ans à l'HIA Laveran.

Promoteur : Direction Centrale du Service de Santé des Armées, FORT NEUF DE VINCENNES COURS DES MARECHAUX, BP 125 00459 - ARMEES

Investigateur principal : Docteur Pierre Laurent MASSOURE, Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN, BP 60149, 13384 MARSEILLE CEDEX 13.

Investigateur associé : Interne des Hôpitaux des Armées Christelle NGUYEN-DAC, Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN, BP 60149, 13384 MARSEILLE CEDEX 13. Tél : 06 40 59 59 60

EXEMPLAIRE DESTINE À L'INVESTIGATEUR

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique. Cette notice d'information a pour but de vous en présenter l'objet, mentionné ci-dessus. Prenez le temps de lire ce document et de le comprendre. Il vous appartient. Un autre document intitulé « Formulaire de de consentement » est destiné à recueillir votre consentement écrit.

I. Contexte et objectifs de la recherche

Vous prenez actuellement un traitement anticoagulant oral de type **Anti Vitamine K (AVK) ou Anti coagulants Oraux Directs (AOD)**. Il s'agit d'un traitement administré dans le cadre de la prise en charge de pathologies telles que la Fibrillation Auriculaire (FA) ou la

maladie thromboembolique veineuse (MTEV) avec comme exemples l'embolie pulmonaire (EP) ou la thrombose veineuse profonde (TVP), communément appelée phlébite. Ce traitement peut être administré aussi si vous êtes porteur d'une valve cardiaque mécanique ou si vous souffrez de complication d'un infarctus du myocarde (IDM) comme le thrombus intra cardiaque.

Ces pathologies cardio-vasculaires concernent en général des patients âgés de plus de 60 ans, qui présentent parfois des **troubles de la mémoire** le plus souvent liés à l'âge. Ces troubles peuvent être évalués par plusieurs tests standardisés, dont le **Mini Mental State (MMS)**.

De plus, comme la plupart des médicaments, les anticoagulants oraux peuvent être dans certains cas responsables **d'évènements indésirables (EI)** ou de complications en cas de sur ou de sous dosage.

L'adaptation de leur posologie est très précise, notamment pour les AVK et nécessite une bonne observance de la part du patient afin d'être efficaces. Dans le cas contraire, des complications peuvent survenir tels que : la survenue d'un saignement intracérébral ou digestif, la survenue d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC), la survenue d'un évènement thromboembolique veineux, une ré hospitalisation, le décès.

Ces derniers peuvent avoir des conséquences importantes, voire mettre en jeu le pronostic à court terme des patients traités.

Nous cherchons ainsi à déterminer si la survenue de ces évènements est reliée aux troubles de la mémoire évalués par le test MMS entre autres.

II. Durée de participation

La première partie de cette étude ne dure qu'une dizaine de minutes : recueil des données personnelles, puis test MMS. Trois mois puis six mois après votre date d'inclusion dans l'étude vous serez recontacté par téléphone afin de recueillir les données du suivi (survenue d'évènements indésirables). Le recueil de données se fera donc en deux appels téléphoniques.

III. Déroulement de l'étude

Durant votre hospitalisation à l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran à Marseille, un médecin investigateur de l'étude viendra à votre rencontre afin de vous expliquer les modalités

de cette étude monocentrique réalisée sur l'HIA Laveran. Au terme des explications, votre consentement éclairé sera recueilli.

Un questionnaire succinct comprenant des données biologiques d'analyses sanguines, vos coordonnées personnelles ainsi que celles de votre médecin traitant, vous sera soumis. Puis vous réaliserez le MMS qui comprend des questions d'orientation dans l'espace et dans le temps, de mémorisation, de calcul mental, de langage et d'écriture.

Nous recueillerons ainsi soigneusement le score réalisé dans une grille de recueil de données.

Trois mois plus tard, vous recevrez un appel téléphonique, pour un entretien d'une courte durée avec le médecin investigateur afin d'évaluer s'il y a eu survenue d'évènements indésirables, et si oui lesquels, depuis votre inclusion dans l'étude. Cet appel sera renouvelé à six mois à compter de votre date d'inclusion.

IV. Contraintes et risques possibles de cette étude

Il n'existe pas de risque lié à la réalisation de ce test cognitif. Il ne sera pas nécessaire d'effectuer des prélèvements sanguins supplémentaires à ceux réalisés de façon systématique à votre entrée dans le service.

Les effets indésirables éventuels sont ceux du traitement que vous prenez actuellement.

Les principales contraintes de l'étude sont d'accepter le rappel téléphonique à six mois et de ne pas faire partie simultanément d'un autre protocole de recherche.

V. Traitement des données personnelles

Les données recueillies sont informatisées. Elles sont strictement confidentielles. Leur consultation ne peut se faire que par des personnes désignées par les investigateurs et éventuellement par un représentant des autorités de Santé. Le traitement de ces données, nominatives, est conforme aux dispositions de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le texte de cette loi est accessible en ligne sur le site de la Commission Nationale Informatique et Liberté : www.cnil.fr. Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi en vous adressant à l'investigateur de l'étude. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données

couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Au cours ou à l'issue de la recherche, vous pourrez avoir communication des informations concernant votre santé et détenues par l'investigateur, selon la loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

A l'issue de la recherche, vous avez la possibilité d'avoir connaissance des résultats globaux de cette étude par simple demande écrite auprès de l'investigateur principal dont les coordonnées figurent en première page de ce document.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de vos données médicales en application de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

VI. Le consentement

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de poursuivre cette recherche biomédicale. Quelle que soit votre décision, cela n'aura pas de conséquence sur votre prise en charge. Vous êtes libre de retirer à tout moment et sans justification votre consentement. Votre consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et vous conservez tous vos droits garantis par la loi.

VII. Aspects réglementaires

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du comité d'éthique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran,

- la lettre n°3308/DEF/DCSSA/AST/REC du 25 novembre 2005 précise que, dans les conditions fixées par l'article L. 1121-10 du code de la santé publique, l'Etat, lorsqu'il a la qualité de promoteur, est soumis aux obligations incombant à l'assureur. A ce titre, il assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour les personnes qui s'y prêtent et celle de ses ayant droits. Les conditions d'indemnisation sont prévues à l'article L114163 du code de la santé publique et dans les articles R-1121-5 à R.1121-10 du décret n°2996-477 du 26 avril 2006.),

- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,

- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Vos garanties sont encadrées par le Code de la Santé Publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales. Vous pouvez le consulter en ligne et gratuitement sur le site internet de Légifrance : www.legifrance.gouv.fr .

Le promoteur étant un organisme publique et d'Etat, l'assurance est mise en œuvre par l'Etat. Elle est donc réalisée par la Direction Centrale du Service de Santé des Armées.

Ce document vous appartient.

Remis à Marseille, le

Signature de l'investigateur

Signature du patient (ou de son
représentant légal)
précédée de la mention
"Lu, compris et approuvé"

NOTICE D'INFORMATION

Pour une participation à une recherche biomédicale :

Altération des fonctions cognitives et survenue d'évènements indésirables sous anticoagulants oraux : suivi prospectif de 120 patients âgés de plus de 60 ans à l'HIA Laveran.

Promoteur : Direction Centrale du Service de Santé des Armées, FORT NEUF DE VINCENNES COURS DES MARECHAUX, BP 125 00459 - ARMEES

Investigateur principal : Docteur Pierre Laurent MASSOURE, Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN, BP 60149, 13384 MARSEILLE CEDEX 13.

Investigateur associé : Interne des Hôpitaux des Armées Christelle NGUYEN-DAC, Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN, BP 60149, 13384 MARSEILLE CEDEX 13. Tél : 06 40 59 59 60

EXEMPLAIRE DESTINE AU SUJET

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche clinique. Cette notice d'information a pour but de vous en présenter l'objet, mentionné ci-dessus. Prenez le temps de lire ce document et de le comprendre. Il vous appartient. Un autre document intitulé « Formulaire de de consentement » est destiné à recueillir votre consentement écrit.

I. Contexte et objectifs de la recherche

Vous prenez actuellement un traitement anticoagulant oral de type **Anti Vitamine K (AVK) ou Anti coagulants Oraux Directs (AOD)**. Il s'agit d'un traitement administré dans le cadre de la prise en charge de pathologies telles que la Fibrillation Auriculaire (FA) ou la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) avec comme exemples l'embolie pulmonaire

(EP) ou la thrombose veineuse profonde (TVP), communément appelée phlébite. Ce traitement peut être administré aussi si vous êtes porteur d'une valve cardiaque mécanique ou si vous souffrez de complication d'un infarctus du myocarde (IDM) comme le thrombus intra cardiaque.

Ces pathologies cardio-vasculaires concernent en général des patients âgés de plus de 60 ans, qui présentent parfois des **troubles de la mémoire** le plus souvent liés à l'âge. Ces troubles peuvent être évalués par plusieurs tests standardisés, dont le **Mini Mental State (MMS)**.

De plus, comme la plupart des médicaments, les anticoagulants oraux peuvent être dans certains cas responsables **d'évènements indésirables (EI)** ou de complications en cas de sur ou de sous dosage.

L'adaptation de leur posologie est très précise, notamment pour les AVK et nécessite une bonne observance de la part du patient afin d'être efficaces. Dans le cas contraire, des complications peuvent survenir tels que : la survenue d'un saignement intracérébral ou digestif, la survenue d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC), la survenue d'un événement thromboembolique veineux, une ré hospitalisation, le décès.

Ces derniers peuvent avoir des conséquences importantes, voire mettre en jeu le pronostic à court terme des patients traités.

Nous cherchons ainsi à déterminer si la survenue de ces évènements est reliée aux troubles de la mémoire évalués par le test MMS entre autres.

II. Durée de participation

La première partie de cette étude ne dure qu'une dizaine de minutes : recueil des données personnelles, puis test MMS. Trois mois puis six mois après votre date d'inclusion dans l'étude vous serez recontacté par téléphone afin de recueillir les données du suivi (survenue d'évènements indésirables). Le recueil de données se fera donc en deux appels téléphoniques.

III. Déroulement de l'étude

Durant votre hospitalisation à l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran à Marseille, un médecin investigateur de l'étude viendra à votre rencontre afin de vous expliquer les modalités de cette étude monocentrique réalisée sur l'HIA Laveran. Au terme des explications, votre consentement éclairé sera recueilli.

Un questionnaire succinct comprenant des données biologiques d'analyses sanguines, vos coordonnées personnelles ainsi que celles de votre médecin traitant, vous sera soumis. Puis vous réaliserez le MMS qui comprend des questions d'orientation dans l'espace et dans le temps, de mémorisation, de calcul mental, de langage et d'écriture.

Nous recueillerons ainsi soigneusement le score réalisé dans une grille de recueil de données.

Trois mois plus tard, vous recevrez un appel téléphonique, pour un entretien d'une courte durée avec le médecin investigateur afin d'évaluer s'il y a eu survenue d'évènements indésirables, et si oui lesquels, depuis votre inclusion dans l'étude. Cet appel sera renouvelé à six mois à compter de votre date d'inclusion.

IV. Contraintes et risques possibles de cette étude

Il n'existe pas de risque lié à la réalisation de ce test cognitif. Il ne sera pas nécessaire d'effectuer des prélèvements sanguins supplémentaires à ceux réalisés de façon systématique à votre entrée dans le service.

Les effets indésirables éventuels sont ceux du traitement que vous prenez actuellement.

Les principales contraintes de l'étude sont d'accepter le rappel téléphonique à six mois et de ne pas faire partie simultanément d'un autre protocole de recherche.

V. Traitement des données personnelles

Les données recueillies sont informatisées. Elles sont strictement confidentielles. Leur consultation ne peut se faire que par des personnes désignées par les investigateurs et éventuellement par un représentant des autorités de Santé. Le traitement de ces données, nominatives, est conforme aux dispositions de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le texte de cette loi est accessible en ligne sur le site de la Commission Nationale Informatique et Liberté : www.cnil.fr. Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi en vous adressant à l'investigateur de l'étude. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Au cours ou à l'issue de la recherche, vous pourrez avoir communication des informations concernant votre santé et détenues par l'investigateur, selon la loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

A l'issue de la recherche, vous avez la possibilité d'avoir connaissance des résultats globaux de cette étude par simple demande écrite auprès de l'investigateur principal dont les coordonnées figurent en première page de ce document.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de vos données médicales en application de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

VI. Le consentement

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de poursuivre cette recherche biomédicale. Quelle que soit votre décision, cela n'aura pas de conséquence sur votre prise en charge. Vous êtes libre de retirer à tout moment et sans justification votre consentement. Votre consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et vous conservez tous vos droits garantis par la loi.

VII. Aspects réglementaires

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du comité d'éthique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran,

- la lettre n°3308/DEF/DCSSA/AST/REC du 25 novembre 2005 précise que, dans les conditions fixées par l'article L. 1121-10 du code de la santé publique, l'Etat, lorsqu'il a la qualité de promoteur, est soumis aux obligations incombant à l'assureur. A ce titre, il assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour les personnes qui s'y prêtent et celle de ses ayant droits. Les conditions d'indemnisation sont prévues à l'article L114163 du code de la santé publique et dans les articles R-1121-5 à R.1121-10 du décret n°2996-477 du 26 avril 2006.),

- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,

- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Vos garanties sont encadrées par le Code de la Santé Publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales. Vous pouvez le consulter en ligne et gratuitement sur le site internet de Légifrance : www.legifrance.gouv.fr .

Le promoteur étant un organisme publique et d'Etat, l'assurance est mise en œuvre par l'Etat. Elle est donc réalisée par la Direction Centrale du Service de Santé des Armées.

Ce document vous appartient.

Remis à Marseille, le

Signature de l'investigateur

Signature du patient (ou de son
représentant légal)
précédée de la mention
"Lu, compris et approuvé"

BROCHURE INVESTIGATEUR : FICHE DE RECUEIL DE DONNEES

Pour une participation à une recherche biomédicale :

Altération des fonctions cognitives et survenue d'évènements indésirables sous anticoagulants oraux : suivi prospectif de 120 patients âgés de plus de 60 ans à l'HIA Laveran.

Promoteur : Direction Centrale du Service de Santé des Armées, FORT NEUF DE VINCENNES COURS DES MARECHAUX, BP 125 00459 - ARMEES

Investigateur principal : Docteur Pierre Laurent MASSOURE, Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN, BP 60149, 13384 MARSEILLE CEDEX 13.

Investigateur associé : Interne des Hôpitaux des Armées Christelle NGUYEN-DAC, Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN, BP 60149, 13384 MARSEILLE CEDEX 13. Tél : 06 40 59 59 60

Schéma de l'étude : *Recrutement des patients satisfaisant les critères d'inclusion et de non-inclusion au niveau de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran. Présentation de l'étude aux patients éligibles via la notice d'information et un entretien oral, puis recueil du consentement libre et éclairé du patient avec signature du formulaire.*

Réalisation d test cognitif : *Mini Mental State (MMS)*

Rappel des patients à 3 puis 6 mois *à partir de la date d'inclusion, pour un entretien téléphonique et recueil du (ou des) événement(s) indésirable(s).*

Critères d'inclusion :

- *Patient majeur de sexe masculin ou féminin, âgé de plus de 60 ans,*
- *Volontaires pour participer à l'expérimentation et ayant donné leur consentement par écrit*
- *en cours d'hospitalisation à l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran*

- *Traité par anticoagulants oraux depuis plus d'une semaine, par Anti Vitamine K (AVK), ou Anticoagulant Oral Direct (AOD)*
- *Indication du traitement anticoagulant : Fibrillation Atriale (FA), traitement et prévention de la Maladie ThromboEmbolique Veineuse (MTEV), patients porteurs de valve cardiaque mécanique, thrombus intra cardiaque.*

Critères de non-inclusion :

- *Patient âgé de moins de 60 ans*
- *Indication de traitement anticoagulant autre que FA et MTEV (par ex : syndrome des Anti-phospholipides...), valve mécanique ou thrombus intra cardiaque*
- *Traitement par anticoagulant depuis moins d'une semaine ou en cours de relais Héparine*
- *Prise d'anticoagulant par voie sous cutanée ou intraveineuse*
- *Patient non communiquant (coma tel que score de Glasgow <8, mutisme congénital ou d'étiologie psychiatrique...)*
- *Patient sourd ou atteint de presbyacousie non appareillé*
- *Patient atteint de cécité*
- *Patient ne parlant pas français*
- *Patient ne pouvant pas réaliser la partie Praxie du test MMS et le test de l'horloge dû à une amputation des membres supérieurs*
- *Patient n'ayant pas de coordonnées téléphoniques pour le rappel à 6 mois*
- *Patient déjà inclus dans un autre protocole de recherche*

IDENTITE PATIENT

Numéro patient :

Date d'inclusion :

Date de naissance :

Sexe : M F

Poids : kg

Taille : cm

IMC :kg/m²

Risque de chute :

Service d'hospitalisation :

7. Autonomie pour la prise médicamenteuse : OUI
(Rayez la mention inutile) NON

DONNÉES BIOLOGIQUES

1. Taux d'hémoglobine : g/dL
2. Taux de plaquettes : G/L
3. Créatininémie : $\mu\text{mol/L}$
4. Clairance de la créatinine selon la formule de Cockroft : mL/min
5. NTproBNP : ng/L

SUIVI DU PATIENT au RAPPEL à 3 puis 6 mois

1. Date du rappel à M+3 :
2. Nouvelle hospitalisation : OUI
 NON
3. Motif cardiologique d'hospitalisation : OUI
 NON
si oui, Délai de l'hospitalisation :
..... mois
4. Evènement indésirable : AVC
 MTEV
 Saignement majeur
 Saignement mineur
 Décès lié aux complications de l'anticoagulation

5. Délai de survenue de l'événement indésirable : mois

6. Date du rappel à M+6 :

7. Nouvelle hospitalisation : OUI
 NON

8. Motif cardiologique d'hospitalisation : OUI
 NON
si oui, Délai de l'hospitalisation :
..... mois

9. Evènement indésirable : AVC

MTEV

Saignement majeur

Saignement mineur

Décès lié aux complications de l'anticoagulation

10. Délai de survenue de l'événement indésirable : mois

FIN DE L'ETUDE

1. Date de fin de l'étude :

2. Sortie prématurée de l'étude : OUI NON

3. Si oui, raison de la sortie prématurée :

ANNEXE 5 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT –EXEMPLAIRE DESTINE
A L'INVESTIGATEUR

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Pour une participation à une recherche biomédicale :

Altération des fonctions cognitives et survenue d'évènements indésirables sous anticoagulants oraux : suivi prospectif de 120 patients âgés de plus de 60 ans à l'HIA Laveran.

Promoteur : Direction Centrale du Service de Santé des Armées, FORT NEUF DE VINCENNES COURS DES MARECHAUX, BP 125 00459 - ARMEES

Investigateur principal : Docteur Pierre Laurent MASSOURE, Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN, BP 60149, 13384 MARSEILLE CEDEX 13.

Investigateur associé : Interne des Hôpitaux des Armées Christelle NGUYEN-DAC, Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN, BP 60149, 13384 MARSEILLE CEDEX 13. Tél : 06 40 59 59 60

EXEMPLAIRE DESTINE À L'INVESTIGATEUR

Je soussigné(e) (NOM/Prénom)
accepte par la présente, de participer à l'étude citée ci-dessus qui m'a été proposée par le
Pr/Dr/Interne

J'ai compris que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer sans conséquence pour moi, je pourrai retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier et sans conséquence sur la qualité des soins qui me seront prodigués.

Un exemplaire de la notice d'information m'a été remis. J'ai compris que cette recherche biomédicale était en conformité avec le Code de la Santé Publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales, qu'elle avait obtenu un avis favorable du Comité d'éthique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran à Marseille.

Des informations orales et écrites m'ont été données. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses adaptées. J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant entre ces informations et le présent consentement.

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'atteste que je suis affilié à un régime de sécurité sociale, ou bénéficiaire d'un tel régime.

J'ai bien pris note que le promoteur étant un organisme publique et d'Etat, l'assurance étant mise en œuvre par l'Etat. Elle est donc réalisée par la Direction Centrale du Service de Santé des Armées.

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeureront strictement confidentielles et ne pourraient être consultées que par des personnes désignées par les investigateurs et éventuellement par un représentant des autorités de Santé.

J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et des lois subséquentes qui l'ont modifiée. En particulier, j'ai noté que je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi en m'adressant auprès de l'investigateur principal dont les coordonnées figurent en première page de ce document et de la notice d'information.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs et le promoteur de cette étude de leurs responsabilités à mon égard, et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je donne mon accord / Je ne donne pas mon accord pour que des images soient utilisées à des fins de présentation de cette recherche, pour une durée de 5 ans, sous le contrôle de l'investigateur principal.

En foi de quoi j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche biomédicale.

Remis à Marseille, le

Signature de l'investigateur

Signature du patient (ou du
représentant légal)
précédée de la mention
"Lu, compris et approuvé"

ANNEXE 6 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT – EXEMPLAIRE DESTINE
AU PATIENT

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Pour une participation à une recherche biomédicale :

Altération des fonctions cognitives et survenue d'évènements indésirables sous anticoagulants oraux : suivi prospectif de 120 patients âgés de plus de 60 ans à l'HIA Laveran.

Promoteur : Direction Centrale du Service de Santé des Armées, FORT NEUF DE VINCENNES COURS DES MARECHAUX, BP 125 00459 - ARMEES

Investigateur principal : Docteur Pierre Laurent MASSOURE, Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN, BP 60149, 13384 MARSEILLE CEDEX 13.

Investigateur associé : Interne des Hôpitaux des Armées Christelle NGUYEN-DAC, Hôpital d'Instruction des Armées LAVERAN, BP 60149, 13384 MARSEILLE CEDEX 13. Tél : 06 40 59 59 60

EXEMPLAIRE DESTINE AU SUJET

Je soussigné(e) (NOM/Prénom)
accepte par la présente, de participer à l'étude citée ci-dessus qui m'a été proposée par le
Pr/Dr/Interne

J'ai compris que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer sans conséquence pour moi, je pourrai retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier et sans conséquence sur la qualité des soins qui me seront prodigués.

Un exemplaire de la notice d'information m'a été remis. J'ai compris que cette recherche biomédicale était en conformité avec le Code de la Santé Publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales, qu'elle avait obtenu un avis favorable du Comité d'éthique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran à Marseille.

Des informations orales et écrites m'ont été données. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses adaptées. J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant entre ces informations et le présent consentement.

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'atteste que je suis affilié à un régime de sécurité sociale, ou bénéficiaire d'un tel régime.

J'ai bien pris note que le promoteur étant un organisme public et d'Etat, l'assurance étant mise en œuvre par l'Etat. Elle est donc réalisée par la Direction Centrale du Service de Santé des Armées.

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeureront strictement confidentielles et ne pourraient être consultées que par des personnes désignées par les investigateurs et éventuellement par un représentant des autorités de Santé.

J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et des lois subséquentes qui l'ont modifiée. En particulier, j'ai noté que je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi en m'adressant auprès de l'investigateur principal dont les coordonnées figurent en première page de ce document et de la notice d'information.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs et le promoteur de cette étude de leurs responsabilités à mon égard, et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je donne mon accord / Je ne donne pas mon accord pour que des images soient utilisées à des fins de présentation de cette recherche, pour une durée de 5 ans, sous le contrôle de l'investigateur principal.

En foi de quoi j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche biomédicale.

Remis à Marseille, le

Signature de l'investigateur

Signature du patient (ou du
représentant légal)
précédée de la mention
"Lu, compris et approuvé"



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.