UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 2017 2017 TOU3 1594

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

François DELORT

Le 28 Septembre 2017

Influence de l'Apeline Péri-Opératoire sur les troubles COGNITifs post-opératoires chez des patients âgés victimes d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (APOCOGNIT)
- analyse intermédiaire -

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur LABASTE François

JURY

Monsieur le Professeur FOURCADE Olivier	Président
Monsieur le Professeur MINVILLE Vincent	Assesseur
Monsieur le Professeur GEERAERTS Thomas	Assesseur
Monsieur le Docteur BALARDY Laurent	Assesseur
Monsieur le Docteur LABASTE François	Suppléant
Monsieur le Docteur DRAY Cédric	Membre invité

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER Université de Toulouse
FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier

au 1er septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. GEDEON André
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. RIBET André
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BERNADET
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COMBELLES
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur CONTÉ Jean
Professeur MURAT
Professeur MANELFE Claude
Professeur LOUVET P.
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur CARATERO Claude
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur ADER Jean-Louis
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur LARENG Louis
Professeur JOFFRE Francis
Professeur BONEU Bernard
Professeur DABERNAT Henri
Professeur BOCCALON Henri
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur SIMON Jacques
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur ARBUS Louis
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur Jacques LAGARRIGUE

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex **Doyen : D. CARRIE**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale

P.A Médecine générale

POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex **Doyen : E. SERRANO**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry	

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

NOVEMBRE 2016

Remerciements

A notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur Olivier Fourcade,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury. Votre rigueur et votre savoir m'impressionnent toujours.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre jury de thèse

Monsieur le Professeur Vincent Minville,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Je te remercie de ton soutien tout au long de mon internat. Ton esprit scientifique est un exemple pour moi.

Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Thomas Geeraerts

Merci de me faire l'honneur de siéger à mon jury. Je vous remercie pour vos enseignements en réanimation et neuro-réanimation. C'est un plaisir et une chance pour moi de pouvoir travailler à vos côtés.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Laurent Balardy

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Je suis honoré qu'un médecin gériatre s'intéresse à mon travail.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Cédric Dray,

Merci de me faire l'honneur de siéger à mon jury. Tu m'as tant appris pendant mon année de Master 2. Je te remercie de m'avoir guidé dans ce monde complexe de la recherche scientifique. Tu resteras un exemple pour moi.

Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur François Labaste,

Merci d'être là ce soir. Je te remercie pour l'aide précieuse et l'encadrement lors de mon Master 1, de mon Master 2, de mes abstracts communs et de ma thèse. Tes travaux scientifique et universitaire forcent l'admiration.

Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect

A tous ceux que je vais oublier sans le vouloir

A mes maîtres d'un jour et de toujours

A l'équipe du bloc opératoire d'Auch, Louis, Philippe, Thierry, Elodie et les IADE qui ont été pour moi comme des parents, accompagnant mes premiers pas en anesthésie

A l'équipe de la réanimation d'Albi, Michel, Marie-Françoise, Chantal, Sylvain ainsi que les infirmiers et aides-soignants du service

Au monde des enfants qui m'a donné envie de faire du rab 6 mois de plus, Bernard merci de m'avoir fait partager ton expérience immense, Delphine merci pour tes enseignements et pour mon premier papier sur pubmed, Claude, Jean-François, Luc, Medhi, Dalinda, Louis, Rose, Xavier, Gérald

A l'équipe de la maternité, Françoise, Adeline, et aux quelques péri-rachis combinées

A la réa de Rangueil, Pierre, Thierry, Bernard, Laure, Stéphanie, Antoine, JF et bien sûr Jean-Marie merci pour ton expertise en statistique, merci de ton aide dans ce travail

A l'équipe de CCV, Pascale, Sophie, Amel, Edith, Chantal, Thierry, Eric, Michel, Evelyne

A l'équipe d'orthopédie, Claude, Michel, Fabrice, Jean-Philippe, Claudine, Robert

A la réa Purpan qui m'a vu grandir depuis mon externat et m'a donné envie de revenir, Béatrice pour ta gentillesse et ton immense expérience, Hélène pour ta polyvalence merci de m'avoir fait partager ton expérience, Stein merci de tous tes enseignements, Sihem, Jean, Murielle vous me faite presque kiffer l'hémato, Edith, Véro, David, Leslie, Damien

Aux spécialistes d'en haut, François, Rémi, Vincent, Claire pour tes quelques conversations at-hippiques, Diane merci pour tes conseils lors de mes premières gardes séniorisées, Momo, Ségo, Fouad

Aux équipes du SAMU 31 avec une mention spéciale aux infirmiers et aux ambulanciers toujours là pour nous rassurer

A toutes les équipes paramédicales trop nombreuses pour être citées et qui pourtant ne déméritent pas - MERCI

A toute la Promo 2011, ma Carole qui me suit partout ou l'inverse ? merci pour ta bonne humeur et ta kiné respi, Nico avec qui on a compté les Meq de Na dans les réhy d'Albi mais pas que…, Caro souvenir d'Albeach, Fabichou dit trotro, Bamba, Doudou, Alex, Flo, Anne So, Charlotte*2, Stéphanie, PauPau, Baptiste, Max

A tous mes cointernes, John, Loic, Flora et les quelques soirées de Auch à London, Sarah, Carole, Emilie, Julien dit le Tox, Marie et de si bonnes soirées à l'internat d'Albi, autour de la piscine ou sur les plages de Barcelone, Fanny, Thomas et toute la fine équipe de réa Rangueil, Elisa, Charlotte, Joris, Xavier, Cédric, Anne-cé, Souki que de bon souvenir en neurochir, Vincent, Amazigh, Shiem, Cécile, Benoit et les quelques bières au Club

A mon labo de Master Bernard, Philippe, Claire et toute l'équipe de l'I2MC

A mes copains cavaliers et amis des animaux Sabine, Aurélie, Laurent, Nathalie, Hortense, et toute l'équipe de Gerbal, merci à vous tous de me changer les idées autour de quelques « réunions ». Et à Renoir bien sur !

A mes amis d'externat Claire, Nuria, Emma, Elodie… Formath nous aura au moins permis de nous rencontrer… Hadrien, Christine, Sandra, Mélanie… sur les bancs de la fac

A mes copains et aux copains de mes copains qui sont mes copains, Pauline et Charlie de l'autre côté du champ, Yolaine et Tonton le repère parisien, Julie et Nico le bouchon lyonnais, Adeline et Marco, Carole et Mathias, Caro et Mathieu, Elena et Axel, Lilian même si ça fait longtemps

A ma belle-famille Nicole et Michel merci de m'avoir accueilli chez vous. A Isa, Jean et Téo.

A ma famille Cécile et Arthur, François et Sandrine, Christian et Françine, Pierrette et Georges, Marie-Claude et Robert, Nelly et Raymond, Mélanie et Camille, Antho et Solène, Ninon, Bruno et Nadège, je pense à vous souvent.

A mes grands-parents Papi et Mamie de Livinhac merci pour votre amour, Papi et Mamie de Brengues, tu m'avais demandé de penser à toi le jour de ma thèse mais sache que je pense à toi souvent. Je te dédis cette thèse.

A ma sœur Elisabeth et Jonathan, plein de bonheur dans votre nouvelle vie à 3.

A mes parents, Papa et Maman merci de m'avoir permis de faire ces longues études. Vous m'avez transmis cette envie de soigner les gens, de devenir médecin, d'aider les autres. Je ferais en sorte d'être digne de ce que vous m'avez appris, de suivre votre exemple au quotidien. Papa j'aimerai pouvoir exercer la médecine avec la même passion et la même rigueur que toi.

A toi Aemilia, Je t’aime pour ce que tu es, je t’aime car ton cœur est beau, je t’aime pour ce que je suis quand nous sommes ensembles.

Table des matières

Abréviations 12

Introduction 13

Matériels et Méthodes 16

Critères d'inclusion **16**

Critères de non inclusion **16**

Schéma de l'étude **17**

Dosage de l'apelinémie **18**

Critères de jugement **18**

Statistiques **18**

Ethique **19**

Résultats 20

Figure 1 *Diagramme de flux.* ***20***

Caractéristiques de la population **21**

Tableau 1 *Caractéristiques de la population.* ***21***

Facteurs de risque de delirium : analyse univariée **22**

Tableau 2 *Facteurs de risque de delirium post-opératoire chez les patients âgés (n =60) opérés en urgence d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.* ***22***

Les patients présentant un delirium post-opératoire ont une chute de l'apelinémie **23**

Tableau 3 *Analyse du taux d'apeline plasmatique pré et post-opératoire entre les patients présentant un delirium et ceux ne présentant pas de delirium aux différents temps de l'étude.* ***23***

Figure 2 *Différence d'apelinémie entre J-1 et J7 dans le groupe delirium (A) et le groupe sans delirium (B).* ***24***

Figure 3 *Evolution péri opératoire de l'apelinémie en fonction de la survenue ou non du delirium post-opératoire.* ***24***

La présence d'un delirium est un facteur de risque de DCPO, analyse univariée **25**

Figure 4 *Risque d'évolution vers une dysfonction cognitive post-opératoire chez les patients atteints ou non d'un delirium post-opératoire.* ***25***

Tableau 4 *Facteurs de risque de DCPO chez les patients âgés opérés en urgence d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.* ***25***

Discussion 26

Conclusion 30

Bibliographie 31

Annexes 35

Annexe 1 : IQCODE ou QIDECO **35**

Annexe 2 : MMSE **36**

Annexe 3 : Echelle IADL **38**

Annexe 4 : CAM **39**

Abréviations

AG Anesthésie Générale

AINS Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AOL Appel d'Offre Local

APJ récepteur à l'apeline

BDNF Brain-Derived Neurotrophic Factor

CAM Confusion Assessment Method

CHU Centre Hospitalier Universitaire

DCPO Dysfonction Cognitive Post-Opératoire

DFG Débit de Filtration Glomérulaire

ELISA Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

ERK 1/2 Extracellular signal-Regulated Kinase 1 and/or 2

HR Hazard Ratio

IADL Instrumental Activities of Daily Living

IC Intervalle de Confiance

IQCODE ou QIDECO Questionnaire d'Information des proches sur le DEclin COgnitif

IL InterLeukine

IMC Index de Masse Corporelle

INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LCR Liquide Céphalo-Rachidien

MDRD Modification of the Diet in Renal Disease

MMSE Mini-Mental State Examination

PAM Pression Artérielle Moyenne

PI3-K PhosphoInositide 3 - Kinase

RA RachiAnesthésie

RCPG Récepteur Couplé aux Protéines G

TCPO Troubles Cognitifs Post-Opératoires

TNF- α Tumor Necrosis Factor - alpha

Introduction

Les troubles cognitifs post-opératoires (TCPO) sont des perturbations mnésiques qui ont été décrites dans la littérature, comme associées à un acte chirurgical. Ces TCPO peuvent se manifester sous diverses formes.

Dans la phase post-opératoire précoce, il peut être observé un delirium post-opératoire marqué par la survenue de troubles de l'attention associés à des perturbations cognitives (désorganisation de la pensée, trouble du langage, trouble de la mémoire, désorientation temporo-spatiale) de début brutal et fluctuant, le plus souvent réversible (1).

De façon parallèle, peuvent s'installer des dysfonctions cognitives post-opératoires. Elles se caractérisent par des difficultés de concentration, un défaut d'apprentissage de nouvelles informations et des troubles de la mémorisation (2). A la différence du delirium, ces troubles persistent dans le temps et sont souvent mal connus des médecins anesthésistes réanimateurs car les plaintes fonctionnelles surviennent généralement après la sortie d'hospitalisation. Plusieurs études démontrent une fréquence de survenue non négligeable de ces TCPO dans les populations de plus de 60 ans, d'autant plus en situation de chirurgie urgente. Ainsi, *Silverstein et al.* ont mis en évidence que 25% des patients ayant subi un acte chirurgical associé à une anesthésie générale développaient les premiers signes de TCPO et que 3 mois après l'acte 10% des patients présentaient toujours des signes de TCPO (3). Dans une autre étude, Price et al retrouvent des chiffres comparables avec 12,7% de patients âgés ayant subi une chirurgie lourde concernés par le développement de TCPO 3 mois après l'opération (4).

Les facteurs de risque identifiés sont l'âge, la chirurgie majeure, le contexte d'urgence et le bas niveau socio-éducatif du patient concerné (5). De plus il a été montré un lien certain entre le développement d'un delirium en phase précoce post-opératoire et l'évolution vers une dysfonction cognitive résiduelle au long cours.

Le développement de TCPO a un réel impact sur la société. On note une augmentation des arrêts de travail, une augmentation du risque de quitter définitivement le travail ou encore une augmentation des dépenses de sécurité sociale chez les patients atteints de TCPO (6). En plus de l'impact sur la morbidité, les TCPO augmentent la mortalité des patients atteints (HR 1,63 IC95% 1,11-2,38) (7).

Le diagnostic et la prise en charge des TCPO représentent ainsi un réel enjeu de santé publique notamment dans nos pays développés où les progrès de la médecine permettent de proposer des chirurgies lourdes à des patients de plus en plus âgés.

A ce jour, la physiopathologie de ces troubles est mal connue, mais plusieurs études sont en faveur d'une augmentation de l'inflammation hippocampique (zone du cerveau particulièrement impliquée dans la mémoire) durant la période post-opératoire (8). Probablement en lien avec un statut inflammatoire de base plus important, les personnes âgées sont plus sensibles au développement de cette pathologie (9).

A notre connaissance, il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique (10). La recherche de nouvelles pistes thérapeutiques dans le domaine semble assez peu étoffée (11-13). Les stratégies anti-inflammatoires (AINS) pourraient être envisagées si elles n'étaient pas contre-indiquées dans les populations âgées concernées, souvent atteintes de troubles digestifs et rénaux (14-15). Seuls les mesures de réhabilitation précoce et de prise en charge de la douleur non spécifique semblent aujourd'hui bénéfiques pour réduire l'importance des TCPO (16).

Dans le but de développer de nouvelles stratégies permettant de réduire les TCPO, notre équipe de recherche a mis en place un travail longitudinal de la souris à l'homme.

Dans un premier temps, nous avons mis au point un modèle murin de TCPO. Après la réalisation d'une fracture fermée du tibia (17), les souris développaient des TCPO. L'utilisation de ce modèle nous a permis de tester des candidats médicaments ayant pour objectif de réduire l'incidence des TCPO.

Parmi les candidats médicaments potentiels, nous avons choisi de tester l'apeline (18). En effet, ce petit peptide endogène est apparu comme un candidat médicament intéressant (19). L'apeline est principalement sécrétée par le tissu adipeux et est impliquée dans de nombreux procédés métaboliques (20-23). Dans le système nerveux, le récepteur APJ à l'apeline est présent dans de nombreuses structures et notamment dans l'hippocampe (24). Il a été montré à plusieurs reprises un effet neuro-protecteur de l'apeline. Des cellules hippocampiques mises en culture en milieu enrichi en apeline, ont une meilleure viabilité par réduction des voies de signalisation pro-apoptotiques (25). Aussi, des souris traitées en intra-cérébro-ventriculaire par apeline obtiennent de meilleurs scores cognitifs, après la survenue d'un traumatisme crânien (26) ou d'une agression cérébrale ischémique (27). Il a également été montré que l'apeline possède des propriétés anti-inflammatoires (28).

Avec l'aide de notre modèle murin de TCPO, nous avons montré qu'un traitement péri-opératoire intra-péritonéal par apeline permettait de réduire l'importance des TCPO (29-30).

Nous avons montré aussi, que le traitement par apeline permettait de réduire la neuro-inflammation post-opératoire.

D’après ces premiers résultats, il semble exister un déficit relatif en apeline plasmatique dans la période post-opératoire. Nous avons ainsi posé l’hypothèse que ce déficit jouerait un rôle dans l’importance de l’inflammation post-opératoire et dans la genèse des TCPO.

Dans un second temps, nous avons cherché à étendre les premiers résultats observés chez la souris à l’homme. Nous avons notamment cherché un lien entre les TCPO et les variations de concentrations d’apeline plasmatique au décours d’une fracture de l’extrémité supérieure du fémur.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique menée dans le service d'orthopédie et de traumatologie du CHU de TOULOUSE Purpan, hôpital Pierre Paul Riquet.

L'étude a reçu un financement dans le cadre des AOL 2014, étude APOCOGNIT. Nous présentons ici une partie du protocole.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont ceux de l'étude APOCOGNIT, à savoir :

- Age : plus de 75 ans
- Fracture chirurgicale de l'extrémité supérieure du fémur
- Chirurgie à réaliser sous rachianesthésie (RA) : l'étude APOCOGNIT prévoit un prélèvement de LCR (résultats non présentés ici)
- MMSE $\geq$ 20 /30
- Personnes capables de comprendre le protocole, de donner leur consentement éclairé par écrit et acceptant les contraintes liées à l'étude
- Personnes affiliées à un régime de sécurité sociale ou équivalent

Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion sont ceux de l'étude APOCOGNIT, à savoir :

- Chirurgie orthopédique programmée
- Maladie d'Alzheimer connue
- Sepsis en cours
- Chirurgie à réaliser sous anesthésie générale (contre-indication ou refus de RA)
- Personnes sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle

Schéma de l'étude

Le protocole se compose de quatre phases durant lesquelles sont recueillis les critères d'inclusion, les caractéristiques du patient et de sa prise en charge, les prélèvements biologiques et les tests d'évaluation des performances cognitives.

A l'entrée du patient dans notre service suites à une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (J-1), nous procédons :

- A la recherche des critères d'inclusion et de non inclusion, recueil du consentement
- Au relevé des données sociodémographiques, des comorbidités et des traitements associés extraits de la consultation d'anesthésie
- Au prélèvement du bilan sanguin pour dosage de l'apelinémie
- A l'évaluation des performances cognitives pré-opératoires : réalisation d'un IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) (Annexe 1) avec l'entourage (ou à défaut le patient lui-même) pour quantifier l'importance de la dysfonction cognitive en pré-opératoire et d'un MMSE (Annexe 2) pré-opératoire. Cette évaluation est complétée d'une évaluation de l'autonomie pour les activités instrumentales de la vie quotidienne par l'échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) (Annexe 3).

Durant la période opératoire (J0) nous procédons :

- Au relevé des caractéristiques de l'anesthésie et du geste chirurgical

Durant la période post-opératoire précoce (J1-J7) nous procédons :

- Au dosage sanguin à J1 et J7 de l'apelinémie
- A la recherche d'un delirium post-opératoire : utilisation de l'échelle CAM (Confusion Assessment Method) (Annexe 4) pour le dépistage et le diagnostic de delirium. La recherche est quotidienne durant les 7 premiers jours post-opératoires (à défaut jusqu'à la sortie du patient). Nous définissons alors la survenue d'un delirium comme la positivité de l'échelle CAM durant au moins une des évaluations post-opératoires.
- A la recherche d'une dysfonction cognitive résiduelle durant la période post-opératoire avec la réalisation d'un MMSE à J7 (à défaut à la sortie du patient). Nous définissons alors la survenue d'une dysfonction cognitive post-opératoire (DCPO) comme la perte de 2 points ou plus de MMSE entre l'évaluation pré-opératoire et cette évaluation à J7 (ou à défaut à la sortie du patient).

Au 3ème mois après l'intervention nous procédons à un rappel téléphonique d'un proche du patient (ou à défaut le patient lui-même) pour recueillir :

- le mode de vie du patient depuis son accident
- les performances cognitives évaluées en utilisant l'IQCODE
- l'état d'autonomie du patient par l'échelle IADL

Cette étude n'entraîne pas de modification de la prise en charge des patients (31). Les bilans péri-opératoires ont été réalisés selon les pratiques habituelles du service, aucun test thérapeutique n'a été effectué.

Dosage de l'apelinémie

Des kits de dosage ELISA ont été utilisés pour mesurer la concentration plasmatique d'apeline exprimée en ng/ml.

Les dosages d'apelinémie ont été réalisés au sein de notre équipe de recherche (laboratoire I2MC, INSERM U1048, Equipe 3 – Sécrétion adipocytaire, obésité et pathologies associées).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal porte sur l'analyse du taux d'apelinémie péri-opératoire en fonction de la survenue d'un delirium.

Les critères de jugement secondaires incluent les facteurs de risques cliniques et biologiques de delirium, l'étude des concentrations plasmatiques d'apeline au décours d'une chirurgie, le devenir des patients avec étude du lien entre delirium post-opératoire et dysfonction cognitive post-opératoire.

Statistiques

La survenue d'un delirium post-opératoire est évaluée à 38% dans une population similaire (patients de plus de 75 ans opérés pour une fracture de hanche) (9). Dans une étude exploratoire, on considère qu'un effectif de 30 sujets suffit à une pertinence clinique et statistique (32). Ainsi nous proposons d'inclure 105 patients au total pour évaluer 40 patients présentant un delirium post-opératoire. La nature exploratoire de l'étude proposée nous

permettra d'avoir une estimation correcte des différents dosages réalisés et de leur variabilité, avec une marge de 10 patients.

Les variables quantitatives continues (dosages biologiques) sont présentées sous forme de médiane et d'intervalle interquartile de la distribution. Les variables à plusieurs modalités sont présentées sous forme d'effectif et de pourcentage.

Les caractéristiques de base des patients à l'inclusion sont comparées entre les patients développant un delirium post-opératoire et ceux n'en présentant pas à l'aide de tests de Chi^2 (ou test exact de Fisher) pour les variables qualitatives et de tests T de Student (ou de Mann-Whitney) pour les variables quantitatives indépendantes.

Les variations des taux d'apeline aux différents temps de mesure seront analysées en fonction de la survenue ou non d'un delirium post-opératoire à l'aide de tests T de Student (ou de Wilcoxon) pour échantillons appariés.

Le lien entre delirium et DCPO sera analysé à l'aide d'un test de Chi^2 unilatéral.

Les résultats ont été analysés et présentés à l'aide du logiciel PRISM 5 GraphPad®. Un seuil de significativité de 5% est utilisé pour ces analyses. Il n'a pas été réalisé d'étude multivariée lors de l'analyse intermédiaire.

Ethique

Le protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes et de l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (N°14 7313 02).

Résultats

Les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire concernant les 73 premiers patients inclus entre Mars 2016 et Juin 2017. 60 patients (82%) ont bénéficié des 3 prélèvements sanguins. 13 patients ont été exclus de l'analyse statistique car les 3 prélèvements n'avaient pas été effectués pour des raisons techniques (sortie précoce du patient, erreur de conservation du prélèvement, 1 patient décédé en période péri-opératoire). (***Figure 1***)

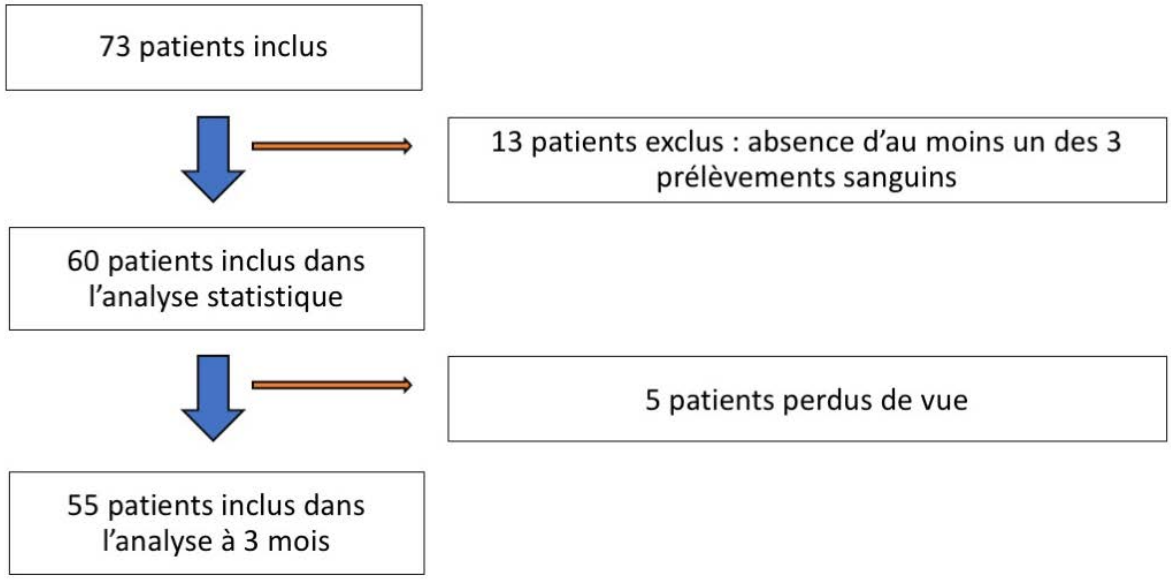


Figure 1. *Diagramme de flux.*

Caractéristiques de la population

Chez les 60 patients inclus dans l'analyse statistique 15 patients ont développé un delirium post-opératoire. 24 patients ont développé une dysfonction cognitive post-opératoire. Les principales caractéristiques de la population sont décrites dans le ***Tableau 1***. L'âge médian était de 87 ans.

	Population n=60
Delirium	**15 (25%)**
Dysfonction cognitive post-opératoire	**24 (41%)**
Age (ans)	87 (82-91)
Poids (kg)	60 (54-70)
IMC (kg/m^2)	24 (21-26)
Sexe M/F	11 (18%) / 49 (82%)
MMSE J-1	24 (22-26)
MMSE J7	23 (21-26)
DFG (MDRD, ml/min)	70 (54-93)
Glycémie J-1 (mmol/l)	6,7 (5,8-7,5)
Glycémie J1 (mmol/l)	7,6 (6,2-9,5)
Hémoglobine J-1 (g/dl)	12,8 (11,6-13,8)
Hémoglobine J1 (g/dl)	10,6 (9,6-11,2)
Natrémie J1 (mEq/l)	137 (136-140)
PAM minimale per-op (mmHg)	67 (57-76)
Durée de la chirurgie (min)	90 (60-120)
Mode d'anesthésie AG/RA	12 (20%)/ 48 (80%)
Transfusion	24 (40%)
IADL population masculine (/5)	5 (2-5)
IADL population féminine (/8)	6 (4-8)
Perte IADL J-1 et M3	2 (1-4)
Patient décédé a 3 mois	2 (4%)
Apelinémie J-1 (ng/ml)	0,80 (0,64-1,00)
Apelinémie J1 (ng/ml)	0,80 (0,50-1,13)
Apelinémie J7 ou sortie (ng/ml)	0,73 (0,50-1,04)

Tableau 1*. Caractéristiques de la population. effectif (pourcentage) ou médiane (Intervalle interquartile 25-75%).*

Facteurs de risque de delirium : analyse univariée

Après analyse univariée, aucun facteur étudié n'est apparu comme un facteur de risque de delirium post-opératoire. Les résultats sont présentés dans le ***Tableau 2***.

	Pas de delirium	**Delirium**	**p**
Age (ans)	86 (82-91)	90 (85-93)	0,23
Poids (kg)	60 (55-70)	62 (54-72)	0,99
IMC (kg/m^2)	24 (22-26)	23 (20-27)	0,58
Sexe M/F	6(13%)/39(87%)	5(33%)/10(67%)	0,12
MMSE J-1	24 (21-25)	24 (22-27)	0,46
DFG (MDRD, ml/min)	74 (57-101)	64 (47-75)	0,07
Glycémie J-1 (mmol/l)	6,7 (5,6-7,6)	6,7 (6,1-7,4)	0,99
Glycémie J1 (mmol/l)	7,6 (6,2-9,5)	7,5 (6,0-10,0)	0,82
Hémoglobine J-1 (g/dl)	12,7 (11,9-13,3)	13,7 (11,3-15,1)	0,20
Hémoglobine J1 (g/dl)	10,6 (9,6-11,3)	10,2 (9,7-11,2)	0,92
Natrémie J1 (mEq/l)	137 (135-140)	139 (136-141)	0,09
PAM minimale per-op (mmHg)	67 (57-73)	73 (60-80)	0,22
Durée de la chirurgie (min)	90 (60-120)	60 (50-90)	0,06
Mode d'anesthésie AG/RA	10(22%)/35(78%)	1(7%)/14(93%)	0,26
Transfusion	18 (40%)	6(40%)	1
IADL population masculine (/5)	4,5 (3-5)	5 (2-5)	1
IADL population féminine (/8)	7 (5-8)	5 (4-7)	0,12

Tableau 2*. Facteurs de risque de delirium post-opératoire chez les patients âgés (n =60) opérés en urgence d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. effectif (pourcentage), test exact de Fisher ou médiane (Intervalle interquartile 25-75%), test Mann-Whitney.*

Les patients présentant un delirium post-opératoire ont une chute de l'apelinémie

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative des taux d'apeline plasmatique mesurés en pré-opératoire entre les groupes présentant et ne présentant pas de delirium (***Tableau 3***).

On note par la suite une chute significative d'apelinémie entre le pré-opératoire et le post-opératoire (J1) dans le groupe présentant un delirium (-0,14ng/ml) par rapport au groupe ne présentant pas de delirium (+0,02ng/mL) (p=0,0465, différence médiane, test Wilcoxon).

La chute d'apelinémie se poursuit dans le groupe delirium avec une diminution significative entre le pré-opératoire et le J7 (p=0,0203). Cette différence n'est pas retrouvée dans le groupe ne présentant pas de delirium (***Figure 2***).

Enfin on ne retrouve pas de différence significative des taux d'apeline plasmatique mesurés à J1 et J7 entre les groupes présentant et ne présentant pas de delirium (***Tableau 3***). Une tendance semble cependant se dessiner avec une apelinémie post-opératoire inférieure dans le groupe delirium (***Figure 3***).

Apeline J-1			**Apeline J1**			**Apeline J7**		
Pas de delirium	Delirium	**p**	Pas de delirium	Delirium	**p**	Pas de delirium	Delirium	**p**
0.78 (0.60-1,05)	0.83 (0.71-0.91)	0.76	0.91 (0.55-1.25)	0.71 (0.45-0.99)	0.21	0.79 (0.46-1,07)	0.61 (0.54-0.84)	0.71

Tableau 3*. Analyse du taux d'apeline plasmatique pré et post-opératoire entre les patients présentant un delirium et ceux ne présentant pas de delirium aux différents temps de l'étude.* valeurs exprimées en ng/ml, *médiane (Intervalle interquartile 25-75%), test Mann-Whitney.*

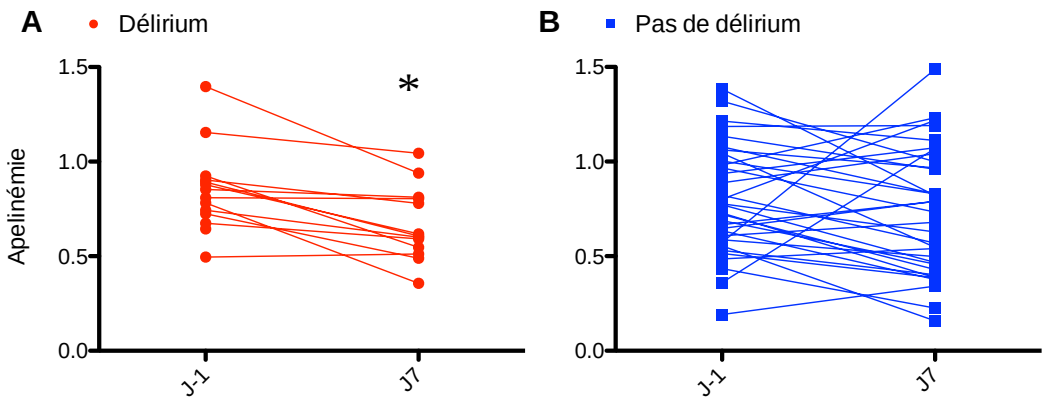


***Figure 2**. Différence d'apelinémie entre J-1 et J7 dans le groupe delirium (A) et le groupe sans delirium (B). valeurs exprimées en ng/ml, test Wilcoxon.*

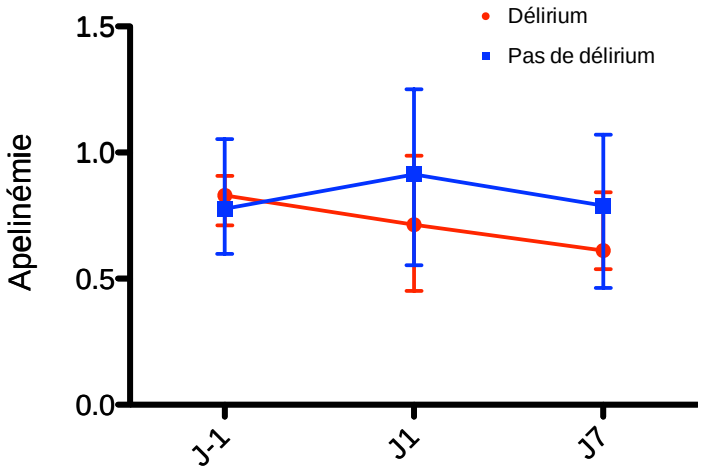


***Figure 3**. Evolution péri opératoire de l'apelinémie en fonction de la survenue ou non du delirium post-opératoire. valeurs exprimées en ng/ml, médiane (Intervalle interquartile 25-75%).*

La présence d'un delirium est un facteur de risque de DCPO, analyse univariée

Les patients ayant présenté un delirium post-opératoire évalué par la CAM avaient plus de risque de développer une dysfonction cognitive post-opératoire avec chute de 2 points ou plus de MMSE entre l'évaluation pré-opératoire et le J7 (***Figure 4, Tableau 4***).

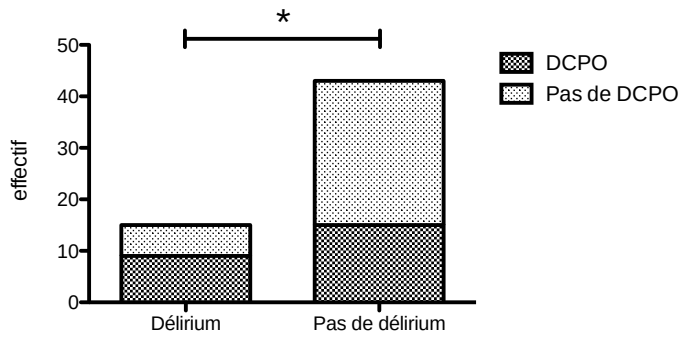


Figure 4. *Risque d'évolution vers une dysfonction cognitive post-opératoire chez les patients atteints ou non d'un delirium post-opératoire. effectif, test Chi*^{2}.

	Delirium	**Pas de delirium**	**RR**	**p**
DCPO	60%	35%	1,7	0,04 *

Tableau 4*. Facteurs de risque de DCPO chez les patients âgés opérés en urgence d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. pourcentage, Risque Relatif, test Chi*^{2}.

Discussion

Dans ce travail, nous avons mis en évidence un lien entre les variations d'apeline plasmatique et la survenue d'un delirium post-opératoire. Les patients qui présentent un delirium durant l'hospitalisation post-opératoire voient leur taux d'apelinémie chuter à J1 et J7.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui met en évidence un lien entre la variation du taux d'apelinémie et le développement d'un delirium chez l'homme. Ce travail va dans le sens des résultats observés chez la souris.

Nous avons en effet montré dans notre modèle murin de TCPO que la supplémentation péri-opératoire par apeline permettait de limiter la survenue des TCPO (29). Les souris traitées ne présentaient pas de TCPO. De plus, le traitement péri-opératoire par apeline permettrait une réduction significative des concentrations des principales interleukines inflammatoires (IL6 et TNFα) au niveau du site opératoire, du plasma et de l'hippocampe. L'apeline semble posséder une activité anti-inflammatoire.

Notre principale hypothèse s'articule autour de l'activité modulatrice de l'apeline vis-à-vis de l'inflammation post-opératoire. Nous pensons notamment que la sécrétion d'apeline observée chez la souris, a pour objectif de limiter la réponse inflammatoire. Ainsi, en cas de sécrétion insuffisante, la réponse inflammatoire est majorée. La neuro-inflammation peut alors devenir suffisamment importante pour entrainer un TCPO. Ce mécanisme expliquerait alors pourquoi nous n'observons pas de TCPO lorsque nous corrigeons ce déficit relatif en apeline par un traitement péri-opératoire.

L'étude chez l'homme semble confirmer cette hypothèse de travail. En effet, elle met en évidence l'existence d'un lien entre apelinémie et les TCPO. De plus, c'est bien la diminution de l'apeline plasmatique qui est associée au risque de delirium. L'hypothèse d'un déficit relatif en apeline semble donc pertinente à explorer dans l'avenir.

L'apeline pourrait dans le futur devenir un biomarqueur précoce de la survenue d'un TCPO. Une prise en charge précoce et ciblée des patients à risque pourrait être proposée dans le but de diminuer la morbi-mortalité. De plus, nous pouvons imaginer une correction du déficit par une administration préventive d'apeline. Cette molécule est en effet disponible sous forme de médicament, actuellement en cours d'étude dans le diabète (22).

Notre étude établit le lien entre le développement d'un delirium post-opératoire et la survenue d'une dysfonction post-opératoire à plus long terme. Dans une étude au design proche, réalisée en post-opératoire de chirurgie cardiaque, *Saczynski et al*. ont déjà démontré ce lien avec des tests similaires aux nôtres. Les patients ayant développé un delirium, diagnostiqué par l'échelle CAM, avaient plus de risque d'avoir une altération cognitive au score MMSE à 2 jours (chute de 7,7 vs 2,1 points ; $p< 0,001$), 1 mois (MMSE 24,1 vs 27,4 ; $p<0.001$) et 1 an (MMSE 25,2 vs 27,2 ; $p<0.001$) après la chirurgie (33). C'est un lien peu étudié dans la littérature et qui ouvre pourtant de nouvelles perspectives pour améliorer la prise en charge des patients âgés.

Dans notre étude les facteurs de risques de delirium classiquement décrits n'ont pas été retrouvés (34). Cela peut être expliqué par le manque de puissance de cette analyse intermédiaire, ne portant que sur une partie de la population finale. D'ailleurs, une tendance se dégage concernant certains facteurs étudiés comme l'autonomie pré-opératoire ou encore la dysfonction rénale. Devant l'absence de facteur de risque retrouvé lors de l'analyse univariée, il ne nous a pas paru pertinent de réaliser une analyse multivariée. Elle sera effectuée lorsque le nombre de patients prévu initialement sera atteint (105 patients).

Dans ce travail, nous avons identifié plusieurs limites et biais.

Tout d'abord, nous avons basé notre étude sur une population très sélectionnée ce qui peut restreindre le champ d'application de nos résultats. Nous avons choisi d'inclure des patients opérés en urgence d'une chirurgie orthopédique majeure car il s'agit d'une population dans laquelle l'incidence du TCPO est élevée (9)(34-35).

Dans notre étude la réalisation du premier MMSE peut ainsi être artificiellement abaissée. En effet il est réalisé chez un patient déjà fracturé, avec un niveau inflammatoire probablement plus élevé que leur niveau basal.

De plus nous avons aussi fait le choix de sélectionner uniquement les patients avec un MMSE ≥ 20. Classiquement, le delirium post-opératoire semble plus fréquent en cas de troubles cognitifs préexistants (33). En incluant des patients avec un score de MMSE pré-opératoire ≥ 20, nous avons exclu les patients les plus à risque. L'incidence du delirium observé dans l'étude est cependant similaire aux études récentes (34).

Seuls les patients opérés sous RA ont été retenus. Notre objectif était de pouvoir réaliser un prélèvement de LCR peropératoire et d'étudier le concentration cérébro-spinale d'apeline et de cytokines inflammatoires dans le cadre du projet APOCOGNIT. Il a déjà été montré un lien entre neuro-inflammation et TCPO par cette méthode dans une étude de faible puissance (36).

Nous souhaitons confirmer ce résultat et le compléter par le dosage d'apeline directement dans le LCR. Cependant nombre de nos patients devant être opérés sous RA ont finalement reçu une AG pour diverses raisons. L'ensemble des patients opérés sous AG ou sous RA ont été inclus dans l'analyse intermédiaire. Nous n'avons cependant pas pu prendre en compte le type d'anesthésie dans nos facteurs de risque, le nombre de patients opérés sous AG étant trop faible. Cette étude n'avait de toute façon pas l'objectif d'étudier l'influence du type d'anesthésie sur le delirium post-opératoire. Cependant, selon les derniers travaux, le mode d'anesthésie n'influencerait pas l'incidence du delirium post-opératoire (37).

Nous nous sommes basés sur un test simple et reproductible pour définir la dysfonction cognitive post-opératoire, le MMSE (38). Ce test répété à 2 reprises à une semaine d'intervalle peut engendrer un biais de mémorisation chez nos patients en venant artificiellement diminuer l'incidence du TCPO. Cela explique probablement le fait que l'incidence de la dysfonction cognitive post-opératoire retrouvée soit légèrement inférieure à l'incidence attendue. Cela aurait peut-être été corrigé en utilisant des tests cognitifs plus spécialisés dans le dépistage du TCPO. Une autre solution aurait été de réaliser un test cognitif plus poussé 3 à 6 mois après l'opération (39). Cependant l'incidence retrouvée ici reste en accord avec le taux de TCPO retrouvé dans certaines études (34). Dans le domaine, de nombreuses grandes études utilisent régulièrement le MMSE pour le diagnostic des TCPO (33).

Nous n'avons pas pu étudier précisément l'influence des traitements administrés au patient en péri-opératoire sur la survenue d'un TCPO. Nous savons pourtant que la charge atropinique de nombreux médicaments administrés classiquement en péri-opératoire peut avoir un effet néfaste sur la cognition des patients âgés. Cependant il semblerait que ce biais de confusion soit minoré par la prescription d'un protocole de prise en charge systématisé chez les patient opéré d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, en dehors des traitements personnels du patient. L'étude clinique ATROPAGE actuellement en cours au CHU de Toulouse devrait nous éclairer sur ce point (40).

Enfin, l'impact de la prise en charge de la douleur des patients dans la période péri-opératoire n'a pas été prise en compte. Les douleurs sont classiquement décrites comme des facteurs de risque de TCPO (16). Dans les travaux futurs, cet élément devra être intégré.

Les résultats présentés ici vont être complétés dans le cadre du projet APOCOGNIT. Ainsi il prévoit de procéder aux dosages sanguins et rachidiens de 2 principales cytokines inflammatoires IL-6 et TNF-α, reflétant une inflammation aiguë, avec des cinétiques précoces. Ces cytokines circulantes peuvent être produites au niveau d'un foyer de fracture et être

retrouvées au niveau cérébral selon plusieurs publications (27)(41-43). D'autres cytokines telle que l'IL-10 ou les résolvines, impliquées dans la résolution de l'inflammation, seront intéressantes à étudier (44-45). Une action de l'apeline sur leur sécrétion permettrait de confirmer son activité modulatrice de l'inflammation.

Enfin, l'étude de facteurs trophiques cérébraux sera également intéressante. *Fidalgo et al.* (8) ainsi que d'autres auteurs (46) ont pu mettre en évidence, sur des modèles murins, une diminution du taux de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) au niveau hippocampique en post-opératoire de chirurgie orthopédique ou abdominale. Cette diminution serait la conséquence directe de la neuro-inflammation post-opératoire. Il nous faudra donc dans l'avenir chercher un lien entre apeline, inflammation et sécrétion de BDNF.

En dehors de la piste inflammatoire, plusieurs hypothèses devront être envisagées.

Il semblerait pertinent d'étudier le rôle neuro-protecteur direct de l'apeline. Plusieurs modèles animaux et cellulaires ont rapporté un effet neuro-protecteur de l'apeline (25)(27). Le mécanisme d'action exact menant à cette neuro-protection reste mal connu. Nous savons que l'apeline agit sur un récepteur de type RCPG (récepteur à 7 domaines transmembranaires) notamment présent sur les cellules neuronales (47) et qu'il existe une production endogène d'apeline au niveau cérébral (48). La fixation de l'apeline sur son récepteur APJ est à l'origine de l'activation de voies de signalisation intra cellulaire PI3K/Akt et ERK1/2 (26). L'activation des voies de signalisation serait à l'origine de l'effet neuro-protecteur en améliorant la survie neuronale. De plus, l'apeline entrainerait une diminution des mécanismes d'autophagie au décours d'un traumatisme crânien (49). Dans le cadre du projet APOCOGNIT nous disposons d'une banque de LCR, constituée lors de la réalisation de la rachianesthésie, qui nous permettra d'approfondir ces pistes de recherche.

Enfin il semblerait selon plusieurs études qu'il y ait un lien évident entre la dysrégulation glycémique post-opératoire et la survenue d'un TCPO (34)(50-51). Il se pourrait qu'un effet bénéfique de l'apeline sur la glycémie puisse améliorer le pronostic cognitif de nos patients (22)(52). En effet un essai clinique de phase 1 très récent, réalisé par l'équipe INSERM du CHU de Rangueil permet de confirmer une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez des patient recevant expérimentalement de l'apeline (22).

Conclusion

Cette étude confirme l'incidence importante des TCPO lors de la prise en charge chirurgicale d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez la personne âgée. Par ce travail, nous observons l'existence d'un lien entre la chute d'apelinémie post-opératoire et le développement d'un delirium post-opératoire.

Cette analyse intermédiaire ne nous a pas permis de confirmer les facteurs de risques habituels de troubles cognitifs post-opératoires dans notre population. Les inclusions se poursuivent pour venir compléter les résultats.

Au travers de cette étude, il nous paraît pertinent de poursuivre les travaux sur l'intérêt de l'apeline dans le cadre des TCPO et d'affiner leur lien physiopathologique. L'objectif serait alors de proposer l'apeline comme biomarqueur prédictif de la survenue de cette pathologie. De plus, une administration préventive d'apeline pourrait être envisagée en période péri-opératoire.

Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan

Didier CARRIÉ

Bon tirage impression.
le 04/09/2017
O. Fourcade

Professeur Olivier FOURCADE
Coordination Anesthésie-Réanimation
Hôpital Purpan
Place du Docteur Baylac
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

Bibliographie

1. Martins S, Fernandes L. Delirium in elderly people: a review. Front Neurol. 2012;3:101.

2. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. Br J Anaesth. déc 2009;103 Suppl 1:i41‑6.

3. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. Anesthesiology. mars 2007;106(3):622‑8.

4. Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. Anesthesiology. janv 2008;108(1):8‑17.

5. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology. janv 2008;108(1):18‑30.

6. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology. mars 2009;110(3):548‑55.

7. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. Dtsch Ärztebl Int. 21 févr 2014;111(8):119‑25.

8. Fidalgo AR, Cibelli M, White JPM, Nagy I, Noormohamed F, Benzonana L, et al. Peripheral orthopaedic surgery down-regulates hippocampal brain-derived neurotrophic factor and impairs remote memory in mouse. Neuroscience. 8 sept 2011;190:194‑9.

9. Westhoff D, Witlox J, Koenderman L, Kalisvaart KJ, de Jonghe JFM, van Stijn MFM, et al. Preoperative cerebrospinal fluid cytokine levels and the risk of postoperative delirium in elderly hip fracture patients. J Neuroinflammation. 7 oct 2013;10:122.

10. Boddaert J, Cohen-Bittan J, Khiami F, Le Manach Y, Raux M, Beinis J-Y, et al. Postoperative admission to a dedicated geriatric unit decreases mortality in elderly patients with hip fracture. PloS One. 2014;9(1):e83795.

11. Deiner S, Luo X, Lin H-M, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, et al. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 7 juin 2017;e171505.

12. Sha H-Y, Zhao J-B, Sha M-X, Guo S-M. Effects of Vitamin B12 on postoperative cognitive dysfunction induced by isoflurane anesthesia in rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci. avr 2017;21(8):1959‑66.

13. Lu J, Chen G, Zhou H, Zhou Q, Zhu Z, Wu C. Effect of parecoxib sodium pretreatment combined with dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after shoulder arthroscopy: A randomized double blinded controlled trial. J Clin

Anesth. sept 2017;41:30‑4.

14. Lipworth L, Abdel-Kader K, Morse J, Stewart TG, Kabagambe EK, Parr SK, et al. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. BMC Nephrol. 24 nov 2016;17(1):189.

15. Nagata N, Niikura R, Yamada A, Sakurai T, Shimbo T, Kobayashi Y, et al. Acute Middle Gastrointestinal Bleeding Risk Associated with NSAIDs, Antithrombotic Drugs, and PPIs: A Multicenter Case-Control Study. PloS One. 2016;11(3):e0151332.

16. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. J Am Geriatr Soc. mai 2001;49(5):516‑22.

17. Minville V, Laffosse J-M, Fourcade O, Girolami J-P, Tack I. Mouse model of fracture pain. Anesthesiology. mars 2008;108(3):467‑72.

18. Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology. Cell Signal. avr 2005;17(4):415‑26.

19. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochem Biophys Res Commun. 20 oct 1998;251(2):471‑6.

20. O'Carroll A-M, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. J Endocrinol. oct 2013;219(1):R13‑35.

21. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. Endocrine. août 2011;40(1):1‑9.

22. Gourdy P, Cazals L, Thalamas C, Sommet A, Calvas F, Galitzky M, et al. Apelin administration improves insulin sensitivity in overweight men during an hyperinsulinemic euglycemic clamp. Diabetes Obes Metab. 6 juill 2017;

23. Xie H, Tang S, Cui R, Huang J, Ren X, Yuan L, et al. Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts. Regul Pept. 15 mai 2006;134(2-3):118‑25.

24. O'Donnell LA, Agrawal A, Sabnekar P, Dichter MA, Lynch DR, Kolson DL. Apelin, an endogenous neuronal peptide, protects hippocampal neurons against excitotoxic injury. J Neurochem. sept 2007;102(6):1905‑17.

25. Zeng XJ, Yu SP, Zhang L, Wei L. Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons. Exp Cell Res. 1 juill 2010;316(11):1773‑83.

26. Yang Y, Zhang X, Cui H, Zhang C, Zhu C, Li L. Apelin-13 protects the brain against ischemia/reperfusion injury through activating PI3K/Akt and ERK1/2 signaling pathways. Neurosci Lett. 7 mai 2014;568:44‑9.

27. Xin Q, Cheng B, Pan Y, Liu H, Yang C, Chen J, et al. Neuroprotective effects of apelin-13 on experimental ischemic stroke through suppression of inflammation. Peptides. janv 2015;63:55‑62.

28. Leeper NJ, Tedesco MM, Kojima Y, Schultz GM, Kundu RK, Ashley EA, et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. mai 2009;296(5):H1329‑35.

29. Delort F, Labaste F, Vinel C, Dray C, Valet P, Frances B, et al. Effet de l'apeline sur un modèle murin de troubles cognitifs postopératoires [Internet]. Abstract présenté à: SFAR 2017; 2016 sept 24; Paris. Disponible sur: SFAR2016/MED-1663

30. Labaste F, Delort F, Vinel C, Frances B, Dray C, Minville V. Apelin: new treatment for postoperative cognitive dysfunction? [Internet]. Abstract présenté à: ESA Euroanesthesia 2017; 2017 juin 3; Genève. Disponible sur: ESA2017/14AP04

31. Fourcade O, Geeraerts T, Samii K, Minville V. Traité d'anesthésie et de réanimation. Lavoisier. 2014.

32. Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. J Eval Clin Pract. mai 2004;10(2):307‑12.

33. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. N Engl J Med. 5 juill 2012;367(1):30‑9.

34. Guo Y, Jia P, Zhang J, Wang X, Jiang H, Jiang W. Prevalence and risk factors of postoperative delirium in elderly hip fracture patients. J Int Med Res. avr 2016;44(2):317‑27.

35. Beishuizen SJE, Scholtens RM, van Munster BC, de Rooij SE. Unraveling the Relationship Between Delirium, Brain Damage, and Subsequent Cognitive Decline in a Cohort of Individuals Undergoing Surgery for Hip Fracture. J Am Geriatr Soc. janv 2017;65(1):130‑6.

36. Hirsch J, Vacas S, Terrando N, Yuan M, Sands LP, Kramer J, et al. Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. J Neuroinflammation. 30 août 2016;13(1):211.

37. Davis N, Lee M, Lin AY, Lynch L, Monteleone M, Falzon L, et al. Postoperative cognitive function following general versus regional anesthesia: a systematic review. J Neurosurg Anesthesiol. oct 2014;26(4):369‑76.

38. Chi Y-L, Li Z-S, Lin C-S, Wang Q, Zhou Y-K. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. mars 2017;21(6):1346‑54.

39. Ruggiero C, Bonamassa L, Pelini L, Prioletta I, Cianferotti L, Metozzi A, et al. Early post-surgical cognitive dysfunction is a risk factor for mortality among hip fracture hospitalized older persons. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. févr 2017;28(2):667‑75.

40. Minville V. Poids ATROPinique et risque de confusion post-opératoire après chirurgie de fracture de hanche ou chirurgie prothétique du membre inférieur, chez le sujet AGE. ID-RCB : 2017-A01847-46 mai 18, 2017.

41. Terrando N, Gómez-Galán M, Yang T, Carlström M, Gustavsson D, Harding RE, et al. Aspirin-triggered resolvin D1 prevents surgery-induced cognitive decline. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. sept 2013;27(9):3564‑71.

42. Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BMJ, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. Proc Natl Acad Sci U S A. 23 nov 2010;107(47):20518‑22.

43. Jiang J, Lv X, Liang B, Jiang H. Circulating TNF-α levels increased and correlated negatively with IGF-I in postoperative cognitive dysfunction. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. 11 mai 2017;

44. Kobbe P, Vodovotz Y, Kaczorowski DJ, Mollen KP, Billiar TR, Pape H-C. Patterns of cytokine release and evolution of remote organ dysfunction after bilateral femur fracture. Shock Augusta Ga. juill 2008;30(1):43‑7.

45. Kline R, Wong E, Haile M, Didehvar S, Farber S, Sacks A, et al. Peri-Operative Inflammatory Cytokines in Plasma of the Elderly Correlate in Prospective Study with Postoperative Changes in Cognitive Test Scores. Int J Anesthesiol Res. août 2016;4(8):313‑21.

46. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, Absalom AR, Heineman E, van Leeuwen BL. Postoperative cognitive dysfunction: Involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. Brain Behav Immun. mai 2014;38:202‑10.

47. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. J Neurochem. janv 2000;74(1):34‑41.

48. Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. Neuroscience. 2002;113(3):653‑62.

49. Bao H-J, Zhang L, Han W-C, Dai D-K. Apelin-13 attenuates traumatic brain injury-induced damage by suppressing autophagy. Neurochem Res. janv 2015;40(1):89‑97.

50. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. juill 2017;33(5).

51. Kurnaz P, Sungur Z, Camci E, Sivrikoz N, Orhun G, Senturk M, et al. [The effect of two different glycemic management protocols on postoperative cognitive dysfunction in coronary artery bypass surgery]. Rev Bras Anestesiol. juin 2017;67(3):258‑65.

52. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. Cell Metab. nov 2008;8(5):437‑45.

Annexes

Annexe 1 : IQCODE ou QIDECO

Questionnaire d'Information des proches sur le DEclin COgnitif

(version abrégée)

Nous aimerions que vous vous souveniez de votre ami ou de votre parent tel qu'il était il y a dix ans, cela veut dire en 198_ . Vous trouverez, ci-dessous, une liste de situations dans lesquelles cette personne aurait à utiliser son intelligence ou sa mémoire : nous vous demandons d'indiquer pour chaque situation si vous estimez qu'il y a eu amélioration, stagnation ou détérioration au cours des dix années passées. Nous insistons sur l'importance de la comparaison entre aujourd'hui et *il y a dix ans*. Par exemple si, il y a dix ans, cette personne oubliait régulièrement où elle avait rangé les choses, et si tel est toujours le cas, indiquez « *sans grand changement* ». Nous vous serions reconnaissants d'indiquer les changements observés *en entourant la réponse adéquate*.

Entre il y a dix ans et aujourd'hui, comment se comporte cette personne dans les situations suivantes :

	1 Beaucoup mieux	2 Un peu mieux	3 Sans grand changement	4 Légèrement pire	5 Nettement pire
1 - Se souvenir de ce qui concerne les parents et amis (métiers, anniversaires, adresses...)	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
2 - Se souvenir des événements récents	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
3 - Se souvenir de conversations quelques jours après	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
4 - Se souvenir de son adresse et de son n°téléphone	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
5 - Se souvenir de la date du jour et du mois	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
6 - Se souvenir de l'endroit où les choses sont habituellement rangées	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
7 - Retrouver les choses qui ont été rangées dans un endroit inhabituel	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
8 - Savoir faire fonctionner des appareils familiers dans la maison	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
9 - Apprendre à utiliser un nouveau gadget ou un nouvel appareil dans la maison	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
10 - Apprendre de nouvelles choses en général	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
11 - Suivre une histoire dans un livre ou à la télévision	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
12 - Prendre des décisions sur les affaires quotidiennes	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	
13 - Savoir se servir de l'argent pour faire ses courses	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
14 - Savoir traiter les questions financières (allocation-retraite, rapports avec la banque	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
15 - Savoir traiter les problèmes de calcul quotidiens (quelle quantité de nourriture acheter, la fréquence des visites des parents et amis)	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
16 - Utiliser son intelligence pour comprendre ce qui se passe, et être capable de raisonnement	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire

Le QI-DECO score est calculé en ajoutant tous les résultats obtenus aux questions et la division par le nombre de questions.

Score total ≥ 3.31

Annexe 2 : MMSE

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, posées 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	☐
12. Fleur	ou	Clé	ou	Tulipe	☐
13. Porte		Ballon		Canard	☐

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

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

14.	93	☐
15.	86	☐
16.	79	☐
17.	72	☐
18.	65	☐

Pour tous les sujets, 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	☐
12. Fleur	ou	Clé	ou	Tulipe	☐
13. Porte		Ballon		Canard	☐

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. »**** ☐

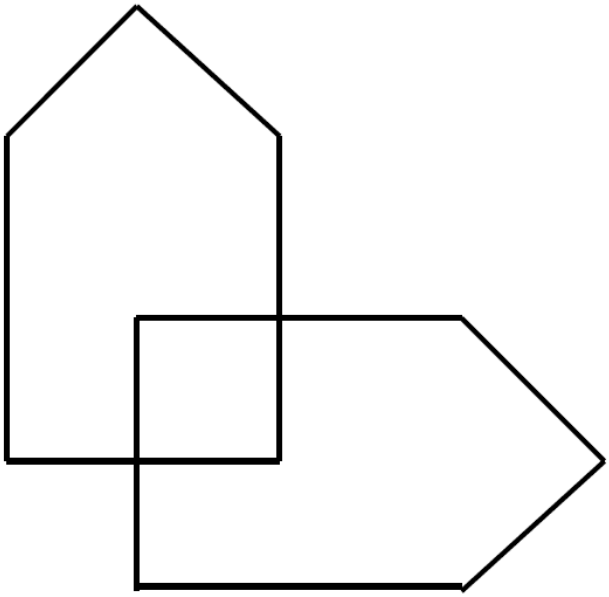
Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
28. « Faites ce qui est écrit ». ☐

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 »



Annexe 3 : Echelle IADL

Activités	Définitions	Cotation Hommes	Cotation Femmes
Téléphone	Utilise le téléphone de sa propre initiative, compose le numéro	1	1
	Compose quelques numéros connus	1	1
	Décroche mais ne compose pas seul	1	1
	N'utilise pas le téléphone	0	0
Courses	Achète seul la majorité des produits nécessaires	1	1
	Fait peu de courses	0	0
	Nécessite un accompagnement lors des courses	0	0
	Incapable de faire ses courses	0	0
Cuisine	Prévoit et cuisine les repas seul		1
	Cuit les repas après préparation par une tierce personne		0
	Fait la cuisine mais ne tient pas compte des régimes imposés		0
	Nécessite des repas préparés et servis		0
Ménage	S'occupe du ménage de façon autonome		1
	Fait seul des tâches ménagères légères		1
	Fait les travaux légers mais de façon insuffisante		1
	Nécessite de l'aide pour les travaux ménagers		1
	Nécessite de l'aide pour les travaux ménagers quotidiens		0
Linge	Lave tout son linge seul		1
	Lave le petit linge		1
	Tout le linge doit être lavé à l'extérieur		0
Transports	Utilise les moyens de transport de manière autonome	1	1
	Commande et utilise seul un taxi	1	1
	Utilise les transports publics avec une personne accompagnante	0	0
	Parcours limités en voiture, en étant accompagné	0	0
	Ne voyage pas	0	0
Médicaments	Prend ses médicaments correctement et de façon responsable	1	1
	Prend correctement les médicaments préparés	0	0
	Ne peut pas prendre les médicaments correctement	0	0
Argent	Règle ses affaires financières de façon autonome	1	1
	Règle ses dépenses quotidiennes, aide pour les virements et dépôts	1	1
	N'est plus capable de se servir de l'argent	0	0

Score de 0 à 5 chez l'homme
Score de 0 à 8 chez la femme

Annexe 4 : CAM Recherche du Delirium (positif si critère 1 + 2 + 3 ou 4)

Critère 1 : Début Brutal

Y a t-il eu des changements soudain de l'état mental du patient ?

☐**OUI** ☐**NON**☐**Incertain**

Critère 2 : Inattention

Est-ce que le patient présente des moments d'inattention ?

*1 : Est ce que le patient présente des difficultés à **focaliser sont attention**, ou avoir de la difficulté à retenir ce qui a été dit ? (Cocher 1 réponse)*

☐**Non présent** durant la prise en charge
☐**Présent** lors de la prise en charge mais **de façon légère**
☐**Présent** lors de la prise en charge **de façon marquée**
☐**Incertain**

2 : Si symptômes d'inattention présent ou incertain :
Est-ce que ce comportement a **fluctué** lors de la prise en charge ?
☐**OUI** ☐**NON**

Critère 3 : Désorganisation de la pensée

Est-ce que la pensée du patient a été désorganisée ou incohérent, telle qu'une conversation décousue ou non pertinente, ou une suite vague ou illogique des idées, ou passer d'un sujet à l'autre de façon imprévisible ?

☐**OUI** ☐**NON**

Critère 4 : Altération de l'état de conscience

En général, comment évalueriez-vous l'état de conscience de ce patient ? (Cocher 1 réponse)

☐**Alerte** : normal
☐**Vigilan**t : hyperalerte, extrêmement sensible aux stimuli de l'environnement, sursaute très facilement
☐**Léthargique** : somnolent, se réveille facilement
☐**Coma** : impossible à réveiller
☐**Incertain**

Critères associés	OUI	NON
Désorientation : Est ce que le patient a été désorienté, tel que penser qu'il était ailleurs qu'à l'hôpital, utiliser le mauvais lit, se tromper de moment de la journée		
Troubles mnésiques : Le patient a démontré des problèmes de mémoire, tels qu'être incapable de se souvenir des évènements à l'hôpital ou difficulté à se rappeler des consignes		
Anomalies de la perception : hallucinations, illusions, erreurs d'interprétation (tels que penser que quelque chose avait bougé alors que ce n'était pas le cas)		
Troubles psychomoteurs : - *Augmentation de l'activité motrice* : ne pas tenir en place, ce tortiller, gratter les draps, taper des doigts, changer fréquemment de position		
- *Diminution de l'activité motrice* : lenteur, regard fixe, rester dans la même position un long moment, se déplacer très lentement		
Perturbation du rythme veille sommeil : somnolence excessive en journée et insomnie la nuit		

DELORT François 2017 TOU3 1594

Influence de l'Apeline Péri-Opératoire sur les troubles COGNITifs post-opératoires chez des patients âgés victimes d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (APOCOGNIT) - analyse intermédiaire -

Le delirium post-opératoire apparaît dans les heures suivant la chirurgie. L'apeline a déjà démontré son efficacité neuro-protectrice. L'objectif de cette étude est de rechercher l'association entre l'apelinémie péri-opératoire et la survenue d'un delirium.

Des patients de plus de 75ans opérés en urgence d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, avec un score MMSE ≥ 20/30 ont été inclus. L'évaluation cognitive comprenait la réalisation d'un MMSE pré-opératoire et à J7 ainsi que la recherche d'un delirium post-opératoire par l'échelle CAM. Les dosages d'apelinémie étaient réalisés à J-1, J1 et J7.

L'analyse intermédiaire présentée comprenait 60 patients. Le taux de delirium était de 25%. Les facteurs de risque habituels de delirium n'étaient pas retrouvés. Les taux d'apelinémie post-opératoires tendaient à être plus faibles dans le groupe delirium. Il existait une chute significative de l'apelinémie à J1 (-0,14 vs +0,02ng/ml ; p=0,0465) et J7 (p=0,0203) dans le groupe delirium.

Une chute de l'apelinémie est associée à la survenue d'un delirium post-opératoire.

TITRE EN ANGLAIS : Influence of perioperative apeline on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with proximal femur fracture - intermediate analysis -

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Apeline, Troubles cognitifs post-opératoires, Delirium, Patients âgés

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Docteur LABASTE François