

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 187

THÈSE
PRESENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
Diplôme d'État
Mention Médecine Générale

PAR
GÉRARD Charles
Né le 15 novembre 1988
à
Bar-le-Duc (55)

Hémorragies chez la personne âgée sous
anticoagulant oral en EHPAD passant par le service des
urgences de Mulhouse

Président de thèse : Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Emmanuel VILBOIS

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Asseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)**
- **Doyens honoraires : (1976-1983)**
- **(1983-1989)**
- **(1989-1994)**
- **(1994-2001)**
- **(3.10.01-7.02.11)**
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

- M. DENEKEN Michel
- M. SIBILIA Jean
- M. GOICHOT Bernard
- M. DORNER Marc
- M. MANTZ Jean-Marie
- M. VINCENDON Guy
- M. GERLINGER Pierre
- M. LODES Bertrand
- M. VICENTE Gilbert
- M. BITSCH Samuel

Edition JUIN 2020
Année universitaire 2019-2020

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**

Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

P0214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHLAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologie)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES			
HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0442 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0449 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil		49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil		47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre		54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté		45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073	• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil		47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Niils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0062	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Généraliste) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARDT Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.11
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Eisau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT, président du jury,

Vous avez accepté de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous prie de voir ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Au Professeur Vincent CASTELAIN et au Professeur Georges KALTENBACH,

Membres du jury,

Merci de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse. Je vous remercie aussi pour le regard critique lors de cette soutenance.

Au Docteur Emmanuel VILBOIS,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail de thèse. Merci pour ta confiance, ton soutien et ton amitié.

À ma Mère, pour ton soutien inconditionnel et infaillible.

À mon Père, pour les valeurs que tu m'as transmises et ton écoute dans l'adversité.

À ma sœur Léa, malgré la distance, je pense fort à toi. Merci de m'avoir soutenu durant ses longues années d'études.

À la famille GÉRARD, Zaza, Frédo, Tata, Axel, Manon, Juan-Lucas et ma grand-mère Liliane, merci de votre soutien et de votre disponibilité.

À la famille LÁZARO, notamment à ma grand-mère Elvire, William, Elvire (Tata), merci pour vos encouragements.

À **mes grands parents**, Antoine LÁZARO et Claude GÉRARD, malgré que vous soyez partis pendant mon enfance, vos histoires de vie sont pour moi une fierté.

À **Patrick**, pour ta présence auprès de ma mère au quotidien.

À **ma belle famille espagnole**, gracias por vuestro apoyo!

Aux amitiés nées en Alsace, Pierre, Blandine, Laure, Arnaud, Caroline, Rinaldo, Yann, Cédric, Chloé, Victoria, merci pour votre présence essentielle.

À **ses amitiés nées grâce à Erasmus**, Laura, Thomas, Giorgio. Merci pour ses beaux moments. Hâte de vous revoir bientôt.

À **mes amis meusiens**, pour ces années de jeunesse à refaire le monde, je ne vous oublie pas : Alexandre, Baptiste, Boris, Enzo, Gaétan, Julien, Pierre, Xavier.

À **mes petits trésors Inès et Xavier**, qui ont bouleversé ma vie! Petit conseil: faites votre thèse avant d'avoir des enfants!

À **María**, pour ton amour, ton soutien permanent. Ce travail ne serait pas ce qu'il est sans ton aide.

SOMMAIRE

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	14
REMERCIEMENTS	15
SOMMAIRE.....	17
TABLE DES ILLUSTRATIONS	19
1. Tableaux :	19
2. Figures :	20
3. Annexes :	20
ABRÉVIATIONS	21
MÉMOIRE.....	22
I. Introduction	22
II. Les différents types d'anticoagulation orale et leurs indications.....	24
A. Les Antivitamines K.....	25
1. Les indications :.....	25
2. Pharmacologie :	25
3. Les molécules :.....	26
4. Contre indications et Interactions médicamenteuses :	26
5. Prise en charge du surdosage :	29
B. Les anticoagulants oraux directs.....	31
1. Pharmacologie :	31
2. Les molécules.....	31

3.	Réversion des AOD.....	33
4.	Conduite à tenir en cas d'hémorragie survenant sous anticoagulants oraux directs	35
5.	Indications :	37
6.	Les interactions médicamenteuses.....	39
C.	Les évènements iatrogéniques sous anticoagulant	41
III.	Anticoagulation et personnes âgées.....	42
A.	Généralités	42
B.	AOD et personnes âgées	44
IV.	Étude rétrospective sur les accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux chez la personne âgée venant d'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ayant entraîné un passage au service des urgences.....	46
A.	Objectif.....	46
B.	Matériel et Méthode :.....	47
C.	Résultats.....	51
1.	Population	51
2.	Extractions des données.....	52
D.	Discussion.....	66
1.	Biais.....	66
2.	Discussion.....	67
V.	Conclusion	74
	ANNEXES.....	77
	BIBLIOGRAPHIE.....	82

TABLE DES ILLUSTRATIONS

1. Tableaux :

Tableau 1 - AVK disponible en France.....	26
Tableau 2 : Traitement des TVP et prévention des récides.....	38
Tableau 3 : Prévention des AVC et embolies systémiques dans la fibrillation atriale non valvulaire ...	38
Tableau 4 : Recommandations d'utilisation des AOD dans le cadre d'une chirurgie programmée.....	38
Tableau 5 : Liste des motifs IAO ayant servi de critères d'inclusion.....	48
Tableau 6 : Détail par genre	52
Tableau 7 : Effectif par établissement	53
Tableau 8 : indication thérapeutique à l'anticoagulation	53
Tableau 9 : Anticoagulation à l'admission aux urgences	54
Tableau 10 : Type d'évènements hémorragiques aux urgences	55
Tableau 11 : Traumatisme concomitant à l'évènement hémorragique	56
Tableau 12 : Antécédents hémorragiques	56
Tableau 13 : Type d'évènement selon l'anticoagulation	56
Tableau 14 : Mode d'introduction de l'anticoagulation	57
Tableau 15 : Suivi par spécialiste.....	57
Tableau 16 : AOD introduite en relais d'une autre anticoagulation.....	58
Tableau 17 : Prise d'antiagrégant plaquettaire	58
Tableau 18 : Association AAP et type d'anticoagulation orale.....	58
Tableau 19 : Association médicamenteuse.....	59
Tableau 20 : Prise en charge thérapeutiques immédiate aux urgences.....	59
Tableau 21 : Devenir du traitement.....	60

Tableau 22 : Hospitalisation avant l'événement	60
Tableau 23 : Hospitalisation suite au passage aux urgences	61
Tableau 24 : Hospitalisation en réanimation ou soins intensifs	61
Tableau 25 : Posologie adaptée.....	62
Tableau 26 : Contre-indication à l'anticoagulation.....	62
Tableau 27 : Présence d'un surdosage aux urgences toute anticoagulation confondue	63
Tableau 28 : Surdosage en AVK	63
Tableau 29 : Surdosage en AOD	63
Tableau 30 : Surveillance de l'INR dans les 3 mois précédents l'évènement.....	64
Tableau 31 : Modalité de modification en EHPAD de la posologie des AVK.....	64
Tableau 32 : Décès suivant l'évènement hémorragique.....	65

2. Figures :

Figure 1 : Cascade de la coagulation(3)	24
Figure 2 : algorithme de prise en charge des hémorragies graves sous AOD(17).....	36
Figure 3 : protocole dégradé du GIHP en cas dosage spécifique indisponible(19)	37
Figure 4 : Arbre d'inclusion	51

3. Annexes :

Annexe 1 : Fiche d'inclusion	77
Annexe 2 : Capture du logiciel de gestion des urgences de Mulhouse : URQUAL	78
Annexe 3 : capture d'écran de PSI : un des logiciels de gestion d'EHPAD	79
Annexe 4 : capture d'écran de NET SOINS : un des logiciels de gestion d'EHPAD	80
Annexe 5 : capture d'écran de TITAN : un des logiciels de gestion d'EHPAD	81

ABRÉVIATIONS

AAP	Antiagrégant plaquettaire
ATCD	Antécédents
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANSM	Agence national de sécurité du médicament
AOD	Anticoagulants oraux directs
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
CCP	Concentré de complexe prothrombinique
CYP3A4	Cytochrome P450-3A4
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
FA	Fibrillation Auriculaire
GHRMSA	Groupe hospitalier de la region de Mulhouse et Sud Alsace
GIHP	Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire
HAS	Haute Autorité de la santé
HBPM	Héparines de bas poids moléculaires
HNF	Héparines non fractionnées
IAO	Infirmière d'accueil et d'orientation
INR	International normalized ratio
MTVE	Maladie Thrombo-embolique veineuse
P-gp	Glycoprotéine P
SAU	Service d'accueil des urgences
TCA	Temps de céphaline activé
TQ	Temps de Quick
TVP	Thrombose veineuse profonde
USI	Unités de soins intensifs
Xabans	Anti-Xa ou Inhibiteur du facteur X

MÉMOIRE

I. Introduction

Les antivitamines K (AVK) ont été découverts dans les années 1920 et leurs applications thérapeutiques faites depuis au moins 70 ans. Ils sont prescrits quotidiennement dans le traitement de pathologies fréquentes comme la Fibrillation Auriculaire (FA) et les maladies thrombo-emboliques veineuses(MTEV). En l'absence de traitement, la morbi-mortalité associée à ces pathologies reste très importante.

Les propriétés pharmacologiques des AVK ainsi que leur utilisation et effets secondaires sont bien connus avec de nombreux inconvénients particulièrement chez le sujet gériatrique. La gestion de leur prescription doit faire preuve de prudence avec un suivi régulier de l'INR afin d'éviter les accidents hémorragiques.

Les AVK étaient les seuls anticoagulants oraux disponibles jusqu'en 2008 avec la mise sur le marché des anticoagulants oraux direct (AOD) développés pour faciliter l'utilisation et assurer une meilleure sécurité d'emploi. Avec les AVK, ils ont des indications communes d'utilisation dans la FA et MTEV.

Toutefois, il reste encore beaucoup à publier à ce sujet notamment chez le sujet âgé.

Les derniers rapports de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)(1) montrent que les AVK restent les anticoagulants les plus prescrits malgré une nette majoration de prescription en première intention d'AOD liée à leur récente mise à disposition sur le marché français.

La consommation des anticoagulants oraux est majorée chaque année devant une population vieillissante, fragile et l'augmentation de l'incidence des pathologies cardiovasculaires. En France, les utilisateurs d'AVK semblent être plus âgés que ceux d'AOD (âge moyen de 73,7 ans versus

71,3 ans, $p < 0,001$). La proportion de 80 ans et plus s'élève à 41,0 % pour les AVK et 30,3 % pour les AOD (2).

Par conséquent, le contrôle du risque hémorragique est un enjeu majeur et doit être optimal avec une attention particulière chez le patient âgé, de faible poids, poly-pathologique, polymédiqué, et ayant une fonction rénale et hépatique altérées. Etant passé en tant qu'interne dans le service des urgences de Mulhouse et intervenant en Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) en tant que remplaçant en médecine générale, je suis confronté quotidiennement au maniement des anticoagulants et plus rarement aux complications hémorragiques. Devant le peu d'études chez des patients au grand âge, j'ai voulu évaluer dans cette population la prévalence des hémorragies sous anticoagulant oraux ainsi que dans un second temps les conséquences médicales engendrées par ces évènements.

II. Les différents types d'anticoagulation orale et leurs indications

Il existe différentes catégories d'anticoagulation avec prise orale (AVK et AOD) et injectable (notamment les Héparines non fractionnées, ainsi que les héparines de bas poids moléculaire, le fondaparinux)

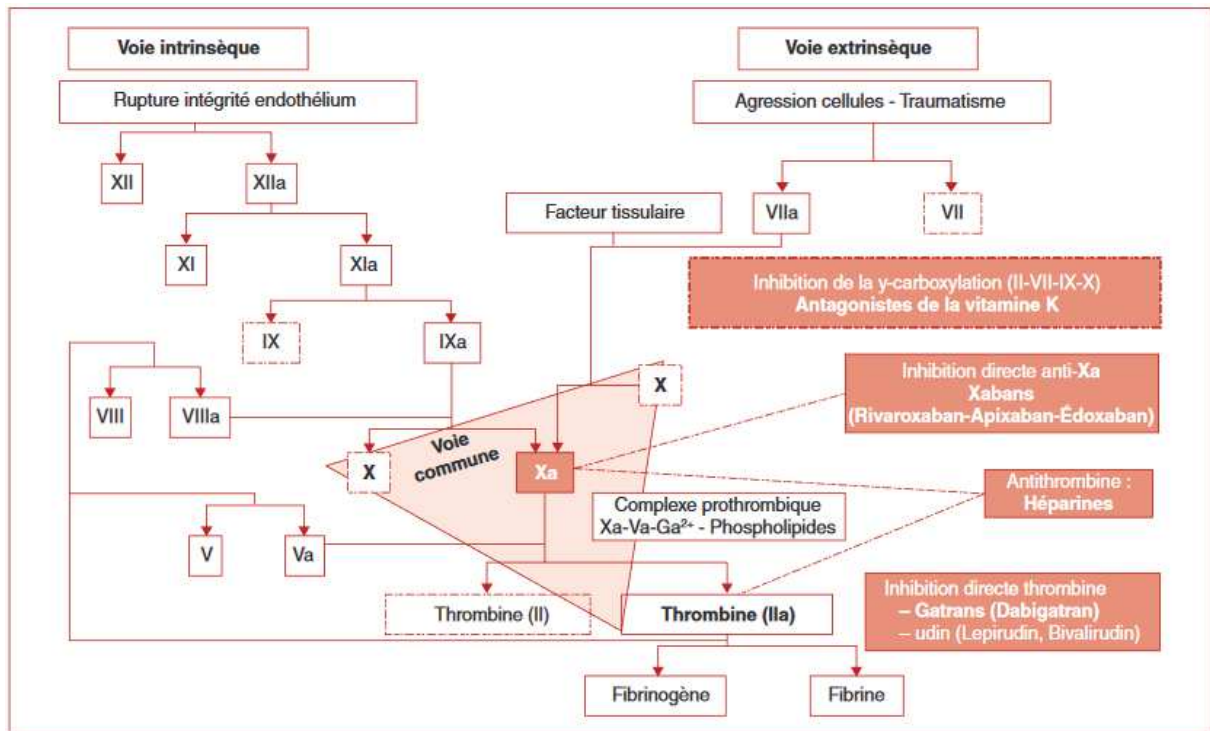


Figure 1 : Cascade de la coagulation(3)

A. Les Antivitamines K

1. Les indications :

Les antivitamines K ont plusieurs indications qui sont :

- Les cardiopathies emboligènes en prévention de complication thrombo-emboliques notamment dans certains troubles du rythme (fibrillation auriculaire, flutter).
- Certaines valvulopathies mitrales et prothèses valvulaires.
- Le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires ainsi que la prévention d'une récurrence et en relais de l'héparine.
- La prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche, dyskinésie...)

A noter que depuis décembre 2018, l'ANSM a restreint l'utilisation des AVK(4). En effet, la fluindione ne doit plus être prescrit dans l'initiation de traitement chez les patients avec une FA non valvulaire.

2. Pharmacologie :

Les AVK sont des inhibiteurs de la synthèse de facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, empêchant ainsi la formation de la vitamine K active et par cascade la synthèse des facteurs de la coagulation II, VII, IX et X en forme active ainsi que les protéines C et S. Plus de 90% des AVK dans le plasma sont fixés à l'albumine. Cette forme est inactive mais une fois dissociée, elle devient active. Ceci expliquant l'effet prolongé des AVK et le risque de surdosage dans le cadre de prise d'autre médicament se liant à l'albumine.

Leur demi-vie varie selon la molécule, 35h-45h pour la warfarine, 31h pour la fluindione et 8h pour l'acénocoumarol. Leur durée d'action est de 2 à 5 jours (acénocoumarol<fluindione<warfarine). Le métabolisme se fait au niveau hépatique et son élimination est rénale (en métabolites inactifs).

3. Les molécules :

<u>AVK</u>	<u>DCI</u>	<u>NOM COMMERCIAL</u>		<u>Demi-vie</u>	<u>Durée d'action</u>
Dérivés coumarinique	Warfarine	Coumadine 5mg et 2mg		34h-45h	4-5j
	Acénocoumarol	Sintrom	Minisintrom	8h	2-4j
4mg		1mg			
Dérivés indanedione	Fluindione	Préviscan 20 mg		31h	3-4j

Tableau 1 - AVK disponible en France

Leurs posologies peut varier selon la molécule utilisée mais en France, la Fluindione reste l'AVK le plus prescrit (70% des patients français anticoagulés sous AVK) (5), tandis que la Warfarine est l'AVK le plus prescrit au monde.

4. Contre indications et Interactions médicamenteuses :

a) Contre indications

Les médicaments contre indiqués en association avec les AVK sont :

- l'Acétylsalicylique (à posologies importantes),
- le Phénylbutazone (augmentation du risque hémorragique),
- le Miconazole
- et le Millepertuis (diminution de l'efficacité).

A noter que leur utilisation est déconseillée lors d'une hypersensibilité au produit, l'insuffisance hépatique sévère, la grossesse et l'allaitement.

Les médicaments à éviter en association sont :

- les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- l'Acétylsalicylique (si antécédent d'ulcère gastro-duodéal),
- le Sulfaméthoxazol,
- la Noscapine,
- et la Fluorouracile.

Les interactions médicamenteuses avec les AVK sont très nombreuses d'où une surveillance étroite de l'INR après l'introduction d'un nouveau médicament.

b) Précautions d'utilisation :

Le risque hémorragique sous AVK est conditionné par des facteurs liés au patient et aux traitements de celui-ci.

Les facteurs liés aux traitements sont :

- la co-médication,
- la durée,
- l'intensité
- et la qualité du suivi du traitement.

Ceux liés au patient sont :

- l'âge supérieur à 75 ans,
- la présence de troubles cognitifs à l'origine d'un défaut de compliance,
- la présence d'HTA,
- la présence de comorbidités comme l'anémie ou l'Insuffisance Rénale chronique,
- la présence d'antécédents d'AVC ou d'hémorragie digestive.
- ou encore les antécédents de chutes.

On préfère utiliser chez la femme enceinte (quel que soit le terme de la grossesse) une anticoagulation de type héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou non fractionnée (HNF), devant le risque tératogène au premier trimestre et hémorragique pour l'enfant au troisième trimestre.

c) Effets indésirables :

- Le risque principal est hémorragique. La fréquence d'une hémorragie grave sous AVK est estimée de 1,1% à 4,9% par an et par malade, soit environ 5000 hémorragies mortelles sous AVK(6), ce risque augmentant exponentiellement avec l'INR.

De ce fait une éducation thérapeutique du malade et la surveillance sont des points importants pour minimiser cet aspect.

- Les manifestation immuno-allergiques (rare).
- La nécrose cutanée (très rare).

d) Surveillance biologique de l'« international normalized ratio » (INR) :

Il s'agit d'un test biologique permettant la surveillance de l'efficacité anticoagulante d'un traitement par antivitamine K. Il explore la voie extrinsèque de la coagulation impliquant le facteur I (fibrinogène), le facteur II, le facteur V, le facteur VII et facteur X (l'ensemble de ces facteurs étant nommé complexe prothrombinique). L'INR est calculé à partir du temps de Quick du patient et du temps de Quick de référence (appelé aussi témoin). Le temps de Quick est une mesure du temps de coagulation du sang déclenchée par l'addition de certains réactifs (notamment la thromboplastine). Chez le sujet sain ne prenant pas d'anticoagulant, l'INR est située autour de 1.

Chez la majorité des patients sous AVK (notamment dans les indications de fibrillation auriculaire et embolie pulmonaire), l'INR cible doit être compris entre 2 et 3.

D'autres situations particulières nécessitent un INR cible plus élevé (les valvulopathies ou les prothèses mécaniques).

En dessous de la norme basse, on parle de sous-dosage avec un risque thrombotique et au-dessus de la norme haute, on parle de surdosage avec un risque hémorragique.

e) Rythme de surveillance et introduction :

Lors de l'introduction de l'AVK, un premier dosage de l'INR doit être réalisé entre 36h et 72h selon la molécule introduite. Selon le résultat de l'INR, une adaptation posologique devra être faite, suivie d'un contrôle INR 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR dans la cible.

Par la suite, les contrôles s'espaceront progressivement jusqu'à un intervalle d'un mois maximum. En pratique, un carnet de suivi des INR doit être remis au patient.

5. Prise en charge du surdosage :

La prise en charge va dépendre de l'INR et de la gravité de l'hémorragie (si présente).

On définit une hémorragie grave ou potentiellement grave sous traitement par AVK par la présence d'au moins un des critères suivants(7) :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique
 - PAS < 90 mmHg
 - Diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle,
 - PAM < 65 mmHg,
 - ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
- Nécessité de transfusion de culots globulaires
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel,
 - hémorragies intracrânienne et intraspinale,
 - hémorragies intraoculaire et rétro-orbitaire,
 - hémothorax,
 - hémopéritoine,

- hémopéricarde,
- hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
- hémorragie digestive aiguë,
- hémarthrose.

Une hémorragie est considérée comme « non grave » en cas d'absence des critères cités ci-dessus.

a) Conduite pratique (8):

En cas de surdosage asymptomatique,

- si l'INR est inférieur à 4, le saut de prise n'est pas nécessaire
- A partir de 4 ou au-delà : un saut de prise de l'AVK est nécessaire si la cible est entre 2 et 3 ; à partir de 6 si la cible INR est au-dessus de 3.

La prise en charge ambulatoire est recommandée.

- L'administration de l'antidote (vitamine K) est utilisée à des doses de 1 à 2mg pour des INR entre 6 et 10 et de 5 mg pour des INR à 10 ou plus.

Son utilisation nécessite la plupart du temps un avis spécialisé avec contrôle INR rapproché dans les 24h. L'antidote est pris par voie orale ou intraveineuse, de manière indifférente.

En cas d'hémorragie grave, la prise en charge doit être hospitalière avec arrêt immédiat des AVK et introduction de concentré de complexe prothrombinique (CCP) adapté à la dose de l'INR ou à 25UI/Kg si INR indisponible, associé à 10mg de vitamine K. L'objectif est un INR inférieur à 1,5. L'INR est contrôlé à 30 minutes de l'injection des CCP. Si l'INR est toujours supérieur à 1,5, une nouvelle injection de CCP est faite avec contrôle à 6-8h de l'INR.

B. Les anticoagulants oraux directs

Les AOD sont apparus sur le marché français en 2008. Leur efficacité est comparable aux AVK(9). Cependant, ils montrent une pratique d'usage plus aisée avec la prise d'une dose fixe et l'absence de suivi du degré d'anticoagulation. Ils semblent comporter moins de variabilité intra et interindividuelle que les AVK(10). En contrepartie, ils n'ont pas encore tous, à l'heure actuelle, un antidote.

1. Pharmacologie :

Il existe 2 modes d'anticoagulation par les AOD :

- Par l'inhibition direct du facteur Xa : Actuellement sur le marché, il existe 2 molécules l'Apixaban (Eliquis®) et le Rivaroxaban (Xarelto®). D'autres molécules devraient voir le jour sur le marché français comme l'anti-Xa edoxaban (Lixian®)
- Par l'inhibition directe de la thrombine, soit un anti-IIa : le dabigatran (Pradaxa®)

Ayant une action directe sur leur cible, ils ne nécessitent aucune initiation progressive sur plusieurs jours comme c'est le cas pour les AVK.

2. Les molécules

a) L'Apixaban (Eliquis®) :

Sa biodisponibilité est de l'ordre de 50%. Son élimination est à 30% rénale. En cas d'insuffisance rénale terminale (DFG inférieur à 15ml/min), son utilisation est contre indiquée.

Il est utilisé à son plus faible dosage (5mg) dans le cas d'une insuffisance rénale sévère ou en cas d'association de deux des critères suivants : poids inférieur ou égal à 60 kg, âge supérieur ou égal à 80 ans, créatinine sérique supérieure ou égale à 1,5 mg/dl.

Sa posologie varie selon l'indication entre 5 ou 20mg/jour en deux prises quotidiennes

Sa demi-vie oscille entre 8h et 15h.

Il n'existe pas d'agent neutralisant de l'effet anticoagulant à l'heure actuelle mais l'agence européenne du médicament a donné en 2019 son « autorisation conditionnelle » à la délivrance en milieu hospitalier de l'agent de réversion des anticoagulants anti-facteur Xa : l'andexanet alfa.

b) Le Rivaroxaban (Xarelto®) :

Sa biodisponibilité est de l'ordre 66% à jeun et d'au moins 80% en cas de prise alimentaire.

Son élimination est de 30% rénale.

Il est contre indiqué dans l'insuffisance rénale terminale mais il peut être utilisé dans l'insuffisance rénale modéré et sévère à sa plus faible dose (15mg/j).

La posologie varie entre 10 à 20 mg/jours en une prise quotidienne

Sa demi-vie oscille entre 9 h et 13h

Comme pour l'apixaban, il n'a pas d'antidote à l'heure actuelle mais l'agence européenne du médicament a donnée en 2019 son « autorisation conditionnelle » à la délivrance en milieu hospitalier de l'andexanet alfa.

c) Le Dabigatran (Pradaxa®) :

Sa biodisponibilité est faible de l'ordre de 6,5%.

Son élimination est à 80% rénale d'où la nécessité d'un contrôle de la fonction rénale préalable à son introduction. Il est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

La posologie varie entre 220 ou 300mg/jour en deux prises quotidiennes.

Il sera utilisé à son plus faible dosage dans le cas d'âge supérieur ou égal à 80 ans, de co-prescription de vérapamil ou après évaluation du risque hémorragique et thrombo-embolique dans certaines populations de patients (âge entre 75 et 80 ans, insuffisance rénale modérée, gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien ou risque élevé de saignement avec un score HASBLED >3).

Sa demi-vie varie entre 12h et 14h.

L'Idarucizumab est l'agent de neutralisation spécifique de l'effet anticoagulant du dabigatran.

3. Réversion des AOD

a) Techniques non spécifiques

▪ Agent hémostatique

- Les concentrés de complexe prothrombinique non activé (CCP) anciennement appelé PPSB. On les trouve sur le marché français sous Octaplex®, Kanokad® et Confidex®.
- Les concentrés de complexe activé (FEIBA® ou Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity)
- Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa).

▪ L'hémodialyse

La dialyse n'est réalisable que pour le dabigatran du fait de sa faible liaison aux protéines plasmatique à la différence de l'apixaban et rivaroxaban. Sa mise en place en urgence est compliquée devant la nécessité d'une voie centrale, du risque de troubles hydroélectrolytiques et d'hypotension artérielle.

▪ Le Charbon actif

Son utilisation limiterait l'absorption digestive de l'AOD jusqu'à 6 heures (11) après l'ingestion et permettrait ainsi de réduire les concentrations plasmatiques.

b) Techniques spécifiques ou antidotes

▪ Idarucizumab

L'idarucizumab (Praxbind®) anticorps monoclonal humanisé et purifié est l'antidote spécifique du dabigatran. Il se caractérise par une affinité 300 fois plus puissante que celle du dabigatran pour la thrombine. L'étude mondiale de phase III RE-VERSE-AD(12) semble montrer qu'après injection de celui-ci, il apparaît une diminution rapide des concentrations biologiques du dabigatran avec une régularisation de l'hémostase dans les 4 heures. Cependant, il existe un potentiel risque de développer des anticorps à cet antidote ce qui limiterait son utilisation répétée. De plus, cette étude montre qu'au moins un quart des patients ayant reçu l'antidote n'avait pas de

dabigatran circulant et ce malgré l'hémorragie. L'idarucizumab a l'AMM européenne depuis 2015 mais son utilisation doit être limitée aux urgences vitales. Il est actuellement le seul agent de réversion du dabigatran disponible sur le marché.

▪ **Andexanet alpha**

L'andexanet alpha est un facteur X activé recombinant modifié ayant une haute affinité pour les anti-Xa mais aussi le fondaparinux et complexe héparine-thrombine. L'analyse intermédiaire de l'étude ANNEXA-4(13) est en faveur d'une efficacité biologique et clinique de l'andexanet alpha. Le bolus d'andexanet alfa a permis de rétablir une bonne activité hémostatique et de diminuer l'activité anti-Xa de façon importante. Cependant, on peut noter des limites à son utilisation :

- il s'agit d'une étude sans groupe contrôle,
- l'andexanet alpha semble présenter une demi-vie courte,
- une perfusion de 2 heures est nécessaire
- et enfin son coût est élevé.

L'étude randomisée NCT03661528(14) devra permettre de préciser le bénéfice apporté de l'andexanet alpha en comparant dans les hémorragies intracrâniennes sous anti-Xa la prise en charge par andexanet alpha versus prise en charge habituelle (CCP ou FEIBA).

▪ **Aripazine**

Il s'agit d'un antidote prometteur en phase II de son développement(15). Le mécanisme d'action de cette molécule est encore peu connu. Elle serait capable d'inhiber les AOD ainsi que le fondaparinux et les héparines de bas poids moléculaires sans pour autant interagir avec des médicaments ou d'autres molécules comme l'albumine.

4. Conduite à tenir en cas d'hémorragie survenant sous anticoagulants oraux directs

En cas d'hémorragie considérée comme mineure, l'arrêt temporaire du traitement est nécessaire, associée aux techniques hémostatiques locales.

Lorsque ces mesures ne sont pas suffisantes ou en cas d'hémorragie grave, la neutralisation de l'anticoagulation est à mettre en place associée aux techniques de réanimation.

N'ayant pas de consensus au niveau international, Le Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) propose un protocole de prise en charges des hémorragies graves sous AOD à partir des recommandations HAS sur les AVK et les hémorragies graves(16).

Il établit la dichotomisation suivante :

- Une hémorragie d'organe critique ou menaçant directement le pronostic vital justifie une «réversion immédiate » par l'utilisation d'agents pro-hémostatique non spécifique :
 - soit activés FEIBA® 30–50 U/kg,
 - soit non activés : CCP 50 U/kg pour les anti-Xa; le idarucizumab 5g (2 x 2,5 g en 15 min) (Praxbind®) pour le dabigatran.

En cas d'absence de idarucizumab, il préconise l'utilisation du CCP ou FEIBA au même dose que pour les Xabans.

- Pour les autres types d'hémorragies graves, le dosage de la concentration circulante des AOD permet de guider la conduite à tenir. Pour une concentration en AOD inférieure à 30ng/ml, aucune réversion n'est conseillée. Si la concentration en AOD est supérieure à 30 ng/ml et si le traitement symptomatique ne suffit pas, la réversion doit être envisagée avec l'utilisation aux mêmes posologies que les agents pro-hémostatiques cités ci-dessus pour les situations critiques.

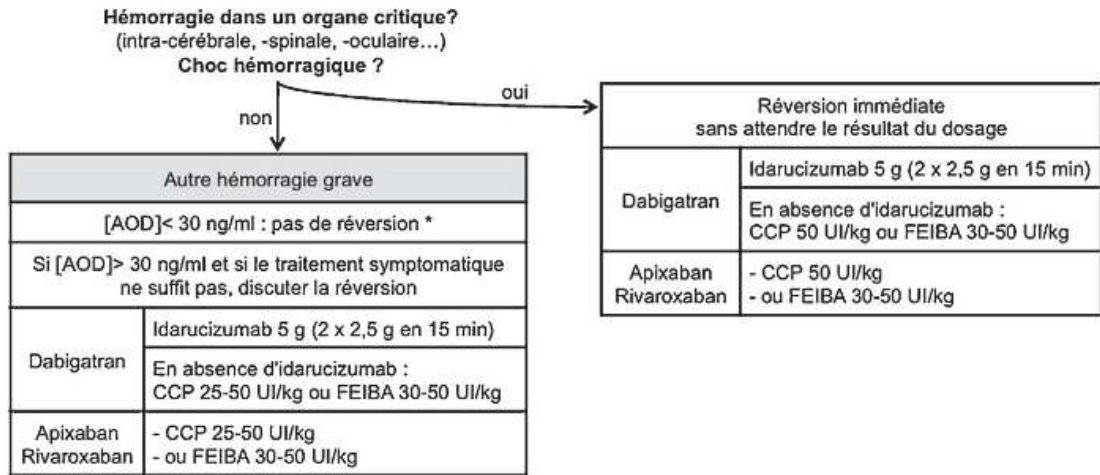


Figure 2 : algorithme de prise en charge des hémorragies graves sous AOD(17)

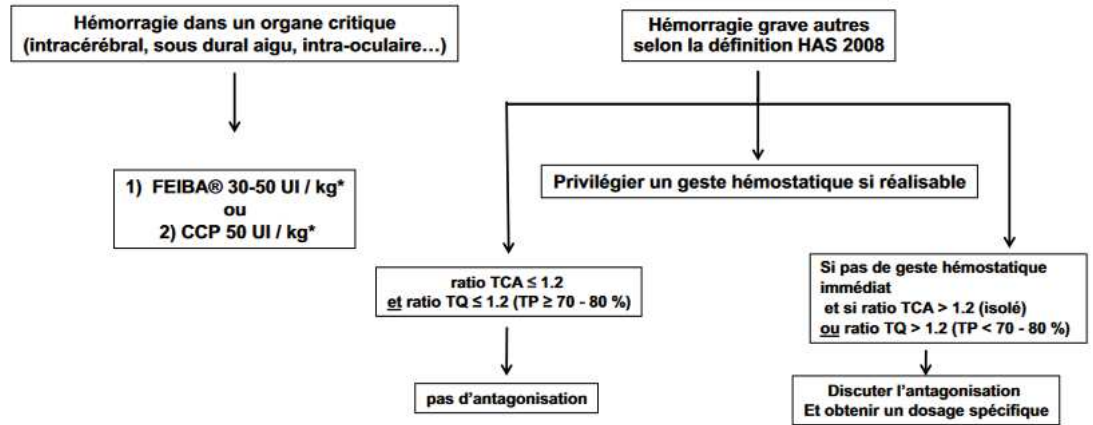
Il est à noter que le seuil de concentration faisant discuter la réversion a été fixé récemment par le GIHP à 50ng/ml pour le dabigatran (18).

Le dosage spécifiques des AOD n'étant pas disponibles en routine dans tous les laboratoires, le GIHP propose un protocole dit « dégradé » plus délicat dans son utilisation en passant par la mesure du temps de quick (TQ) et du temps de céphaline activé (TCA). Il permet d'identifier la présence de certains AOD et non de déterminer l'intensité de l'anticoagulation. En effet, le TQ et le TCA sont modifiés par le rivaroxaban et le dabigatran de façon non spécifique avec des variations inter-individuelles et selon le réactif. Pour l'apixaban, ces mesures ne sont d'aucune utilité pour le clinicien et ne peuvent prédire d'une prise d'apixaban et de sa concentration.

Hémorragie et Dabigatran (Pradaxa®) ou Rivaroxaban (Xarelto®)

Votre établissement ne dispose pas d'un dosage spécifique
de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique



* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Figure 3 : protocole dégradé du GIHP en cas dosage spécifique indisponible(19)

5. Indications :

En France, les trois AOD décrits précédemment sont actuellement indiqués dans :

- La prévention des AVC et embolies systémiques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un score CHA2DS2-VASc ≥ 1 pour les hommes et ≥ 2 pour les femmes.
- Le traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires ainsi que la prévention des récives.
- La prévention des événements thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique programmée de la hanche et genou.

A noter que les AOD sont contre indiqués chez la femme enceinte ou allaitante

Traitement des TVP, EP et prévention des récurrences						
	RIVAROXABAN Xarelto®		APIXABAN Eliquis®		DABIGATRAN Pradaxa®	
Phase aiguë	J1 à J21		J1 à J7		J1 à J5	
	15 mg	2 * par jour	10 mg	2 * par jour	Anticoagulation parentérale	
Prévention des récurrences	J22 et +		J8 et +		J6 et +	
	20 mg	1 prise par jour	5 mg	2 * par jour	150 mg	2 * par jour
Adaptation après 6 mois	/		2,5 mg	2 * par jour	/	
Ajustements posologiques	DFG : 15-49 ml/min 15 mg 2*/jour de J1 à J 21 puis 15 mg 1*/jour à partir de J22		DFG : 15 - 29 ml/min utiliser avec précaution		- Si âge > 80 ans ou co-prescr. deVérapamil : 110 mg 2*/jour - Si 75 ≤ âge ≤ 80 ans, DFG 30-50 ml/min, gastrite,oesophagite, RGO ou score HASBLED > 3): 110 mg ou 150 mg 2*/jour	
Durée administration	A définir au cas par cas (balance bénéfique/risque)					
Contre indiqué si Clearance < à :	15 ml/min		15 ml/min		30 ml/min	

Tableau 2 : Traitement des TVP et prévention des récurrences

Prévention des AVC et embolies systémiques dans la fibrillation atriale non valvulaire						
	RIVAROXABAN Xarelto®		APIXABAN Eliquis®		DABIGATRAN Pradaxa®	
Posologie	20 mg	1 prise par jour	5 mg	2 * par jour	150 mg	2 * par jour
Ajustement posologique	DFG : 15-49 ml/min 15 mg 1*/jour		Si association de 2 critères parmi : âge > 80 ans, poids < 60 kg ou créatinine >133 µmol/l : 2,5 mg 2*/jour		- Si âge > 80 ans ou co-prescr. deVérapamil : 110 mg 2*/jour - Si 75 ≤ âge ≤ 80 ans, DFG 30-50 ml/min, gastrite,oesophagite, RGO ou score HASBLED > 3): 110 mg ou 150 mg 2*/jour	
Durée administration	Durée aussi longue que balance bénéfique/risque favorable					

Tableau 3 : Prévention des AVC et embolies systémiques dans la fibrillation atriale non valvulaire

Chirurgie orthopédique programmée						
	RIVAROXABAN Xarelto®		APIXABAN Eliquis®		DABIGATRAN Pradaxa®	
Posologie	10 mg	1 prise par jour	2,5 mg	2 * par jour	2 cp à 110 mg	1 prise par jour
Ajustement posologique	Aucun		DFG : 15-29 ml/min utiliser avec précaution		Si âge > 75 ans, DFG : 30-50 ml/min ou co-prescrAmiodarone, vérapamil, ou quinidine : 150 mg 1*/jour	
Durée administration	2 semaines	PTG	10 à 14 jours	PTG	10 jours	PTG
	5 semaines	PTH	32 à 38 jours	PTH	28 à 35 jours	PTH

Tableau 4 : Recommandations d'utilisation des AOD dans le cadre d'une chirurgie programmée

6. Les interactions médicamenteuses

a) Physiologie

Les AOD ayant un important métabolisme hépatique et intestinal, ils peuvent interagir avec d'autres médicaments intervenant dans la voie de la P-glycoprotéine (P-gp) et dans la voie du cytochrome P450-3A4 (CYP3A4).

La glycoprotéine P est un transporteur d'efflux qui permet une sécrétion dans la lumière digestive des médicaments. Il permet ainsi de diminuer la concentration plasmatique et son absorption. Il agit aussi au niveau de la sécrétion tubulaire de certains médicaments dont le rivaroxaban. Tous les AOD sont des substrats de la P-gp.

Le cytochrome P450-3A4 est une super-enzyme de la famille du Cytochrome P450. Majoritairement située dans le foie, elle catalyse de nombreuses réactions permettant le métabolisme des médicaments. On peut classer par degré d'affinité pour le CYP3A4 les AOD :

Dabigatran <<< Rivaroxaban = Apixaban.

Par conséquent la prise concomitante de plusieurs médicaments pourra agir comme inhibiteur ou inducteur enzymatique du CYP3A4 et faire varier les concentrations plasmatiques des AOD.

b) Les substances inhibitrices du CYP3A4 et de la P-gp susceptibles d'augmenter le risque hémorragique

- Certains anti-arythmiques
 - l'amiodarone : nécessité d'une réduction de posologie du dabigatran
 - la dronédarone : contre indiquée avec le dabigatran
 - la quinidine : association déconseillée.

- Les inhibiteurs calciques :
 - le verapamil : doit conduire à une réduction du dabigatran,
 - à la différence du diltiazem qui ne nécessite aucun changement de posologie.
- Les macrolides notamment l'association AOD et clarithromycine est fortement déconseillé.
- Les antifongiques azolés : le kétoconazole, l'itraconazole sont déconseillés avec les anti-Xa et contre indiqué avec le dabigatran.

Le Fluconazole de prescription courante peut être utilisé.

- Les antirétroviraux, en particulier les inhibiteurs de la protéase comme le ritonavir et nelfinavir, sont déconseillés en association avec les anti-Xa (inhibiteur de la protéase) .
- Certains immunosuppresseurs comme le tacrolimus et la ciclosporine sont déconseillés en association avec les AOD.

c) Les substances inductrices du CYP3A4 et de la P-gp pouvant diminuer l'effet anticoagulant

- Différents antiépileptiques : la carbamazépine, phénytoïne ou le phénobarbital sont déconseillés .
- D'autres molécules comme la rifampicine ou le millepertuis sont non recommandés en associations avec les AOD.

d) Autres associations majorant le risque hémorragique avec les AOD

- Les antiagrégants plaquettaires
- Les AINS
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline augmentent ce risque avec le dabigatran

C. Les évènements iatrogéniques sous anticoagulant

Le risque majeur iatrogénique est hémorragique, représentant la première cause d'effets indésirables graves, notamment avec les AVK qui sont la première cause d'hospitalisation pour les accidents iatrogéniques(20).

Le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK est estimé entre 5000 et 6000 par an(20). L'hémorragie est le plus fréquent des effets indésirables du traitement avec notamment des hémorragies ou hématomes intracérébraux, hématomes du psoas, hémorragies intra-abdominales.

L'étude EMIR2(21)(22) en 2007 a montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %).

L'étude ENEIS(23) a montré qu'un tiers des effets indésirables graves liés aux médicaments implique un anticoagulant. Elle met en lumière des problèmes dus à une mauvaise utilisation (l'inadaptation du traitement) mais aussi des effets indésirables de l'anticoagulant dans les conditions normales d'usage.

La propriété pharmacologique des AVK, en particulier leur marge thérapeutique très étroite, expliquent en grande partie la complexité de leur utilisation.

Dans ce cadre, le développement de nouveaux traitements anticoagulants oraux est apparu nécessaire, afin de mettre à disposition des médicaments à marge thérapeutique plus large et au profil bénéfice/risque favorable.

Dans le cas des AOD, le risque hémorragique est comparable aux AVK avec moins de saignements intracrâniens mais un risque plus accru de saignements digestifs(24).

III. Anticoagulation et personnes âgées

A. Généralités

Les anticoagulants restent des traitements régulièrement prescrits chez la personne âgée pour des indications diverses notamment dans la fibrillation auriculaire, les maladies thromboemboliques veineuses (prévention et traitement). Cependant leurs utilisations doivent être adaptées dans cette population.

Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique se majore avec l'âge avec une incidence de 14/1000 entre 75 et 85 ans et de 29/1000 au-delà de 85 ans (25). Ceci s'explique dans la population gériatrique entre autres par la prévalence importante des facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, la fibrillation auriculaire et la décompensation cardiaque. De même, l'incidence de la MTEV augmente avec l'âge avec 6/1000 chez les plus de 80 ans contre 1/1000 pour un premier épisode chez les moins de 50 ans(26).

Chez les patients de plus de 80 ans, la prévalence de la FA est autour de 10% (27). De plus, environ 25% des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques sont attribuables à la FA après 80 ans (25,26). Le score CHA2DS2-VASc reflète l'impact majeur de l'âge dans le risque d'AVC ischémique(28). Par ailleurs, les AVC secondaires à une FA sont plus graves, invalidants et mortels (29).

De ce fait, le choix de la meilleure stratégie anti-thrombotique est essentielle, mais il s'avère compliqué dans une population dite gériatrique.

Dans cette population, l'anticoagulation par AVK a montré son efficacité en objectivant une réduction significative du risque d'AVC ischémique, corroboré notamment par les études ATRIA(30) et BAFTA(31).

En contrepartie, la prise d'anticoagulant expose a un risque hémorragique augmentant avec l'âge(32). Il a été démontré que la population gériatrique en FA reçoit moins souvent un traitement anticoagulant qu'une population plus jeune, situation paradoxale dans la mesure où ces patients d'âges avancés accumulent un haut risque thromboembolique et par conséquent bénéficieraient le plus d'un traitement anticoagulant.

La raison principale de cette sous-utilisation d'anticoagulation orale chez la personne âgée est la perception subjective d'un plus haut risque hémorragique, par les thérapeutiques suscitées, qui s'appuie sur des caractéristiques cliniques comme l'âge avancé (supérieur à 90 ans), la fragilité, le risque de chute, la comorbidité, la polymédication ou l'institutionnalisation (33).

Il est vrai que les facteurs qui favorisent le risque thrombotique sont les mêmes que ceux qui augmentent le risque hémorragique par la prise d'anticoagulant, l'âge étant le principale déterminant (33)(34).

Cependant le risque d'AVC est supérieur à celui hémorragique sous anticoagulant et ce malgré un risque augmenté dans les 2 cas(35,36). De plus le traitement anticoagulant a démontré son efficacité chez la personne âgée avec FA. Le bénéfice obtenu est plus important que n'importe quel risque hémorragique(37) indépendamment de l'âge (extensible au plus de 90 ans)(38).

B. AOD et personnes âgées

Depuis leur mise sur le marché, il y a maintenant plus de 10 ans, on note une augmentation non négligeable de la prescription des AOD. Ils représentent 29,3% des anticoagulants sur le marché français en 2013.(2)

Dans 40% des nouvelles prescriptions d'AOD, une dose réduite est prescrite. Un nouvel utilisateur d'AOD sur trois ayant une fibrillation atriale (à risque d'AVC) reçoit une dose inadaptée d'AOD dès son instauration(39).

De plus, on constate que la population gériatrique est peu prise en compte dans les différentes études sur les AOD et ce malgré une population qui vieillit(28).

Quelques études dont l'âge moyen est autour de 80 ans avec une fragilité légère à modérée permettent de montrer leur efficacité et sécurité (41)(42). Cependant, aucun essai clinique sur les AOD n'a été réalisé, incluant uniquement des patients âgés et fragiles.

Les études cliniques réalisées sur les AOD ont le mérite d'inclure un grand nombre de patients âgés et permettent ainsi d'établir des doses standards adaptées au patient moyen de ces études. Cependant, elles ne prennent pas en compte les patients très âgés et/ou les poids très bas ou très élevés et/ou avec de nombreuses comorbidités et/ou une malnutrition conduisant à une hypoalbuminémie intervenant dans le mécanisme de fixation des AOD pouvant être à l'origine d'un surdosage. Or une importante partie de la population gériatrique, pouvant prétendre à une anticoagulation par AOD, associe généralement ces caractéristiques du fait de leur fragilité (plusieurs comorbidités dont une insuffisance rénale modérée ou plus), dénutrition, petit poids, polymédication et grand âge.

Les AOD ayant une élimination mixte hépato-rénale (pour le rivaroxaban et apixaban) et quasi uniquement rénale (pour le dabigatran à 80%), en cas d'insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 50 ml/min), une réduction de dose adaptée est nécessaire permettant une réduction

hémorragique et un maintien de son efficacité(43). Une attention particulière devra être portée en cas de pathologies intercurrentes pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë et devra conduire à une réduction voire un arrêt temporaire de l'AOD.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique de stade 3 et 4, certaines études(44)(45) semblent mettre en évidence la sécurité d'utilisation des AOD avec l'absence d'un taux d'hémorragique supérieur à celui de la warfarine. Cependant l'insuffisance rénale sévère a été un critère d'exclusion dans la majorité des études publiés sur les AOD(44). De ce fait la prudence est de mise pour un DFG en dessous de 30ml/min et d'autant plus chez le sujet âgé(46).

Enfin le calcul de la fonction rénale est source de discordance dans le domaine médical. Une étude montre que la formule de Cockcroft-Gault sous-estime la fonction rénale par rapport aux autres formules de calcul mais il existe un taux de concordance de prescription médicamenteuse de 94% entre les différentes formules. De plus, les risques thrombo-emboliques et de saignement sont similaires à ceux de la warfarine, quelle que soit la formule(47).

IV. Étude rétrospective sur les accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux chez la personne âgée venant d'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ayant entraîné un passage au service des urgences

A. Objectif

L'objectif principal de cette étude est d'estimer la fréquence de certains types d'hémorragies chez la personne âgée provenant d'un EHPAD chez laquelle un traitement anticoagulant oral (AVK et AOD) est prescrit pour tout type d'indication recommandée.

Les objectifs secondaires que nous analyserons sont :

- La polymédication et la présence d'un antiagrégant plaquettaire (AAP) : pour déterminer s'ils sont des facteurs favorisant les hémorragies.
- Les posologies des anticoagulants et le suivi de l'INR : afin de savoir si il y a un biais de mauvaise administration.
- La prise en charge et les modifications thérapeutiques instaurées à la suite de l'événement hémorragique : afin d'identifier quelle stratégie est adoptée.
- La mortalité sur 1 an après l'événement hémorragique selon le type d'anticoagulant

B. Matériel et Méthode :

Il s'agit d'une étude descriptive de tout type d'accident hémorragique chez la personne âgée sous anticoagulant oral, provenant d'EHPAD ayant nécessité une prise en charge aux urgences durant la période du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2018. Le consentement a été recueilli auprès des directions des EHPAD ainsi que des médecins coordinateurs et des patients encore vivants. Les données une fois recueillies ont été anonymisées.

Les critères d'inclusion étaient le passage au service des urgences de l'hôpital Emile Muller de Mulhouse suite à la survenue d'une hémorragie de tout type, avec ou sans traumatisme chez une personne sous anticoagulant pour tout type d'indication, vivant en EHPAD dans les établissements suivants :

- EHPAD de la Maison médicale pour personne âgée à Mulhouse,
- EHPAD le Beauregard à Mulhouse,
- Fondation Jean Dollfus à Mulhouse,
- EHPAD Sainte Anne à Heimsbrunn,
- EHPAD Les Fontaines à Lutterbach,
- et EHPAD Les Molènes à Bantzenheim.

Etaient exclus de l'étude :

- Les tentatives de suicide.
- Les hémorragies sous antiagrégants plaquettaires non associées à un anticoagulant oral.

La première partie des données a été recueillie informatiquement de manière rétrospective via le logiciel URQUAL du service d'accueil des urgences (SAU) du Groupe hospitalier de la Région de Mulhouse et Sud Alsace (GHRMSA) sur le site de Mulhouse.

Les données de patients ont été extraites à partir de leur adresse de domicile (adresses des Établissements) puis sur la base du motif de tri de l'Infirmière d'Accueil et d'Orientation (IAO), du

motif d'admission médical (correspondant à la première hypothèse diagnostique réalisée par le premier intervenant médical) et du diagnostic principal (correspondant à l'hypothèse diagnostique médicale en fin de prise en charge au SAU).

Sur chacune des catégories mentionnées, les filtres de recherche dans le tableau suivant ont été appliqués afin d'extraire les hémorragies identifiées par le personnel soignant.

hémorragie cérébrale	gingivorragie
hématome cérébral	anémie
épistaxis	hématome cutané
hématémèse	chute avec traumatisme crânien
hématurie	Syndrome confusionnel
rectorragies	plaie cutanée
hémorragie gynécologique	

Tableau 5 :Liste des motifs IAO ayant servi de critères d'inclusion

Dans un second temps, ont été extraits les codes de sortie (correspondant au code administratif appliqué au dossier au moment de la sortie) afin de déterminer si le patient a été transféré dans une autre unité fonctionnelle, si le patient est décédé au SAU, s'il a été transféré dans un autre centre hospitalier ou s'il a été renvoyé au domicile.

Tous les patients inclus dont le motif d'admission médical n'était pas une hémorragie (aigue ou chronique) ont été exclus.

La deuxième partie des données a été recueillie par l'intermédiaire d'un questionnaire papier dans les établissements d'inclusion via les dossiers médicaux papiers et informatiques.

Les données suivantes ont été extraites :

- L'âge
- Le sexe
- La date de l'événement
- Le lieu de l'événement

- La notion de traumatisme
- Le type d'événement
- Le type d'anticoagulation
- L'indication retrouvée à une anticoagulation
- Le lieu d'introduction de l'anticoagulation
- Un antiagrégant plaquettaire associé
- Le devenir thérapeutique suite passage aux urgences
- La prise en charge faite aux urgences vis-à-vis de l'anticoagulation
- Une transfusion lors de l'événement
- Une hospitalisation immédiate après passage au SAU
- La prise de 5 médicaments ou plus sur l'ordonnance chronique
- Une contre-indication à une anticoagulation retrouvée
- La posologie adaptée
- L'INR dans la cible thérapeutique lors des 3 derniers mois si AVK
- Un antécédent d'hémorragie sous anticoagulant
- Le relais par AOD relais d'AVK
- La présence d'un suivi cardiologique ou par un angiologue
- Une hospitalisation récente dans les 6 mois précédents
- Une hospitalisation en réanimation lors de l'événement
- Une hospitalisation en unité de soins intensifs (USI) lors de l'événement
- Une hospitalisation dans les 3 mois post-événement lié à la pathologie initiale
- Les caractéristiques de modification du traitement si AVK (écrit sur ordonnance, téléphonique, carnet de suivi, autre)
- Le décès du patient (aux urgences, 1 semaine, 1 mois, 6 mois, 1 an)
-

Les posologies pour les AOD étaient considérées adaptées ou non en suivant les recommandations officielles de prescription vérifiant le dernier débit de filtration (créatinine pour l'apixaban) réalisé en EHPAD ainsi que l'âge du patient, son poids et pour le dabigatran la présence d'association médicamenteuse à risque (amiodarone, vérapamil et quinidine), la présence de pathologie oeso-gastrique et le calcul du score HAS-BLED .

Le seuil de significativité a été fixé à $p = 0,05$.

Les données ont été prétraitées et mises en forme avec Microsoft Excel 2010. Nous avons réalisé les statistiques via le logiciel Shiny du Groupe de Méthodes en Recherche Clinique (*GMRC*) des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et fait valider les résultats par le statisticien des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Pour les variables qualitatives, la comparaison des groupes a été effectuée par test du χ^2 de Pearson d'indépendance selon les conditions de Cochran. En cas de non-respect des conditions de validité du test précédent, un test exact de Fischer a été utilisé.

Pour l'analyse des variables quantitatives, un test de Student a été effectué après vérification des conditions d'application. En cas de défaut de normalité des données, un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney a été réalisé.

C. Résultats

1. Population

Sur la période d'inclusion allant du 01/01/2016 au 31/12/2018 soit 36 mois, quatre vingt dix patients ont été admis pour une hémorragie (de tout type aiguë ou chronique) aux urgences dans le diagnostic de sortie.

Au total, après exclusions de 40 patients qui n'étaient pas sous anticoagulant oral et retrait des doublons, nous obtenons une population de 50 patients soit 55,5 % de l'échantillon.

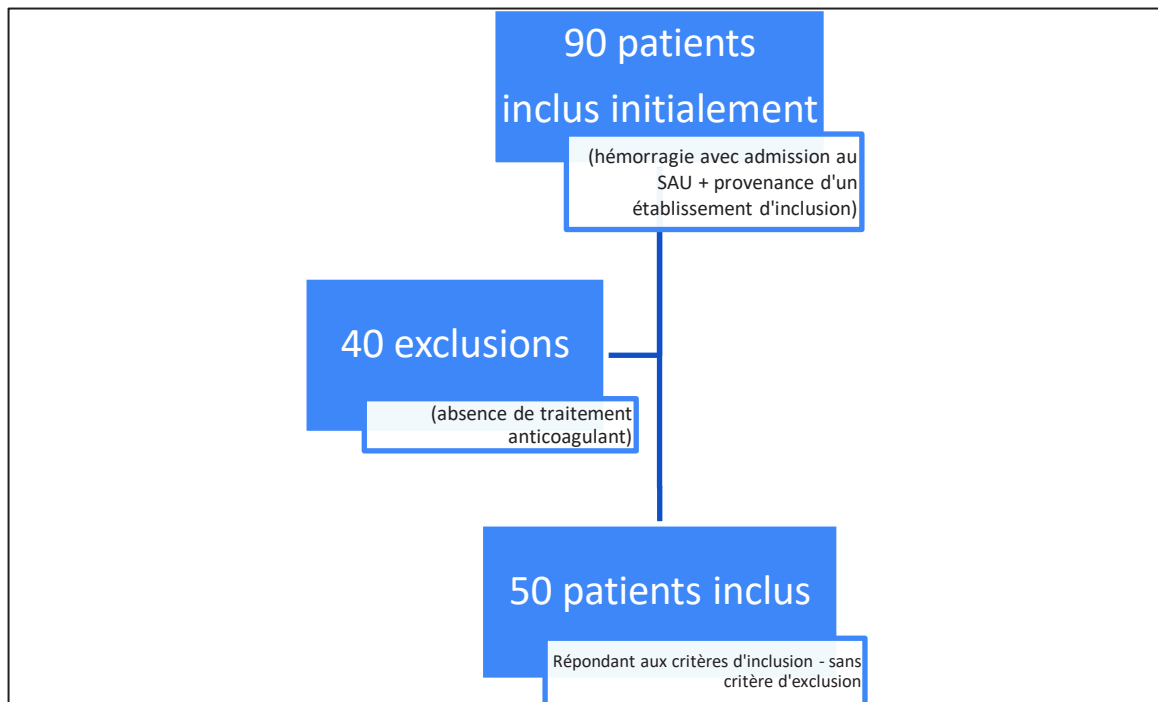


Figure 4 : Arbre d'inclusion

2. Extractions des données

- **Données biographiques de la population**

Sexe	N (%)
Femme	22 (44%)
Homme	28 (56%)

Tableau 6 : Détail par genre

Age	Femme	Homme	Total
Moyenne	88,18 ans	83,96 ans	85,82 ans
Médiane	90 ans	84 ans	86,50 ans

Tableau 7 : Age de la population

Les hommes sont majoritaires dans l'échantillon avec 28 patients inclus soit 56% contre 44% de femmes soit 22 patientes incluses.

La moyenne d'âge est de 85,82 ans et une médiane de 86,50 ans. La moyenne d'âge de l'échantillon chez les femmes est de 88,18 ans tandis que chez les hommes de 83,96 ans. Il apparait une différence significative avec p-value à 0.0208 .

Établissements	N(%)
EHPAD de la Maison médicale pour personne âgée à Mulhouse	25 (50%)
EHPAD le Beauregard à Mulhouse	4 (8%)
Fondation Jean Dollfus à Mulhouse	6 (12%)
EHPAD Sainte Anne à Heimsbrunn	3 (6%)
EHPAD Les Fontaines à Lutterbach	2 (4%)
EHPAD Les Molènes à Bantzenheim	10 (20%)

Tableau 7 : Effectif par établissement

Le tableau 7 montre que 50% de l'échantillon venait de la Maison médicale pour personne âgée à Mulhouse suivi de 20% de l'EHPAD Les Molènes, 12% de la fondation Jean DOLLFUS, 8% de l'EHPAD le Beauregard, 6% de l'EHPAD Sainte Anne et enfin 4% de l'EHPAD les fontaines.

- **Indication et type d'anticoagulation**

Indication	N (%)
ACFA non valvulaire	43 (86%)
Maladie thrombo-embolique	4 (8%)
ACFA valvulaire	3 (6%)
Total	50 (100%)

Tableau 8 : indication thérapeutique à l'anticoagulation

L'indication principale de l'anticoagulation orale est l'ACFA non valvulaire représentant 86% de l'échantillon.

Par ailleurs, une indication à la mise en route de l'anticoagulation a été retrouvée chez cent pourcent des patients.

Type d'anticoagulation orale		N (%)	
AVK	Fluindione	26 (52%)	24 (48%)
	Warfarine		2 (4%)
	Acenocoumarol		0
AOD	Apixaban	24 (48%)	14 (28%)
	Rivaroxaban		10 (20%)
	Dabigatran		0

Tableau 9 : Anticoagulation à l'admission aux urgences

Cinquante-deux pourcent de patients (n = 26) de l'échantillon prennent des AVK avec 48% sous fluindione (n= 24) et 4% sous warfarine (n=2) contre 48% sous AOD (n=24) avec 28% sous apixaban (n=14) et 20% sous rivaroxaban (n=10) . Aucune prise d'acénocoumarol et de dabigatran n'a été retrouvée.

- **Caractéristiques de l'évènement hémorragique**

Type d'évènement hémorragique		N (%)	
Digestif	Rectorragies/Mélaena	16 (32%)	12 (24%)
	Hématémèse		3 (6%)
	Gingivorragie		1 (2%)
Cérébral		8 (16%)	
Anémie		7 (14%)	
ORL		6 (12%)	
Dermatologique		6 (12%)	
Urologique		4 (8%)	
Rhumatologique		1 (2%)	
Pulmonaire		1 (2%)	
Gynécologique		1 (2%)	

Tableau 10 : Type d'évènements hémorragiques aux urgences

Vingt-quatre pour cent des hémorragies sont digestives de types rectorragies ou mélaena(12 cas), 16% des hémorragies sont cérébrales (8 cas), 14% des anémies(7 cas), 12 % des épistaxis (6 cas), 12% de plaies dermatologiques(6 cas), 8% d'hématuries(4 cas), 6% d'hématémèses(3 cas), 2% d'hémorragies gynécologiques (1 cas), 2% d'hémorragies articulaires (1 cas), 2% d'hémorragies pulmonaires (1 cas), 2% de gingivorragies (1 cas).

Au total, les hémorragies d'origine digestive ont été les plus fréquemment observées avec 32% des cas (16 patients), suivies des hémorragies cérébrales 16% des cas (8 patients) et les anémies avec 14 % des cas (7 patients).

Traumatisme retrouvé	N (%)
oui	11 (22%)
non	39 (78%)

Tableau 11 : Traumatisme concomitant à l'événement hémorragique

Soixante-dix-huit pour cent des événements ne serait pas lié à un traumatisme contre 22 % des cas où un événement traumatique a été rapporté.

Antécédent hémorragique	N (%)
Oui	18 (36%)
Non indiqué dans le dossier	32 (64%)

Tableau 12 : Antécédents hémorragiques

Un antécédent hémorragique a été retrouvé chez 36% de l'échantillon soit 18 patients.

Type d'évènement hémorragique	AVK N(%)	AOD N(%)
Digestif	7 (14%)	9 (18%)
Cérébral	5 (10%)	3 (6%)
Anémie	4 (8%)	3 (6%)
ORL	2 (4%)	4 (8%)
Dermatologique	5 (10%)	1 (2%)
Urologique	2 (4%)	2 (4%)
Rhumatologique	0	1 (2%)
Pulmonaire	0	1 (2%)
Gynécologique	1 (2%)	0

Tableau 13 : Type d'évènement selon l'anticoagulation

Dix huit pour cent des hémorragies digestives sont sous AOD (9 cas) et 14% sous AVK (7 cas).

Dix pour cent des hémorragies cérébrales sont sous AVK (5 cas) et 6% sous AOD (3 cas).

La majorité des hémorragies dermatologiques sont sous AVK représentant 10% des évènements hémorragiques (5 cas).

Huit pour cent de patients en anémie sous AVK et 6% sous AOD.

Il n'existe pas de différence significative p-value à 0,56 sur le type d'évènement en fonction du type d'anticoagulation orale prise.

Mode d'introduction	N (%)
Ville	30 (60%)
Hôpital	10 (20%)
Données absentes	10 (20%)

Tableau 14 : Mode d'introduction de l'anticoagulation

Soixante pourcents des anticoagulants ont été introduits en ville par le médecin généraliste, cardiologue ou angiologue contre 20 % par un médecin hospitalier. Pour 20% des cas, l'origine de l'introduction n'a pas été retrouvée.

Suivi par spécialiste	N (%)
Oui	36 (72%)
Non	14 (28%)

Tableau 15 : Suivi par spécialiste

Soixante-douze pour cent des patients ont un suivi chez un cardiologue ou angiologue selon l'indication à la prescription de l'anticoagulation.

Si AOD, prescrit en relais AVK	N (%) des patients sous AOD (24)
Oui	12 (50%)
Non	5 (21%)
Données manquantes	7 (29%)

Tableau 16 : AOD introduite en relais d'une autre anticoagulation

Dans le groupe de patients sous AOD de l'échantillon, 50 % étaient initialement sous une anticoagulation par AVK (12 cas) et ont bénéficié d'un relais par AOD. L'information n'était pas retrouvée pour 7 patients sous AOD. Pour 21% des patients sous AOD, il s'agissait d'une instauration de première intention sans relais antérieur.

Antiagrégation plaquettaire associée	N (%)
oui	15 (30%)
non	35 (70%)

Tableau 17 : Prise d'antiagrégant plaquettaire

Trente pour cent des patients de l'échantillon prennent de façon concomitante un anticoagulant et un AAP.

Association avec AAG	AVK	AOD	Total
Oui	6 (40%)	9 (60%)	15 (100%)
Non	20 (57%)	15 (43%)	35 (100%)
Total	26	24	50

Tableau 18 : Association AAP et type d'anticoagulation orale

Une association avec un AAP est retrouvée pour 6 patients sous AVK et 9 sous AOD.

Il n'y a pas de différence significative (p-value à 0,25) sur l'association AAP en fonction de type d'anticoagulant oral.

	N (%)
5 ou plus de médicaments associés	30 (70%)
Moins de 5 médicaments associés	15 (30%)

Tableau 19 : Association médicamenteuse

Soixante dix pourcent des patients avaient au moins 5 traitements en cours lors de leur passage aux urgences.

- **Prise en charge de l'évènement hémorragique**

PEC thérapeutique immédiate	N (%)
Arrêt temporaire de l'anticoagulation	34 (68%)
Transfusion	17 (34%)
Vitamine K	7 (14%)
Données absentes	9 (18%)
CCP ou FEIBA ou PRAXBIND	0

Tableau 20 : Prise en charge thérapeutiques immédiate aux urgences

Lors de la prise en charge aux urgences, 68% des patients ont eu un arrêt immédiat du traitement sur au moins 24h, 14% ont reçu de la vitamine K et pour 18 % des cas la conduite tenue vis-à-vis de l'anticoagulation n'a pas été retrouvée. Aucune introduction de CCP ou FEIBA ou PRAXBIND n'a été signalé.

Trente-quatre pour cent des patients aux urgences ont été transfusés.

Devenir du traitement	N (%)
Inchangé	22 (44%)
Diminution	15 (30%)
Arrêt	10 (20%)
Switch	3 (6%)

Tableau 21 : Devenir du traitement

Dans le cadre du devenir du traitement anticoagulant, 20% des patients se sont vu arrêter définitivement leur traitement, 30% ont vu leur posologie diminuée, 44% n'ont pas eu de changement de la posologie par la suite et 6% ont bénéficié d'un changement de molécule.

- **Hospitalisation autour de l'événement**

Hospitalisation dans les 6 mois avant l'événement	AVK	AOD	Total
oui	10	14	24 (48%)
non retrouvée	16	10	26 (52%)

Tableau 22 : Hospitalisation avant l'événement

Une hospitalisation dans les 6 mois précédant l'événement hémorragique a été retrouvée dans 48% de l'échantillon (24 cas). Pour les 52% restant, aucune information n'a été mentionnée dans le dossier médical rapportant une hospitalisation de moins de 6 mois. Il n'y a pas de différence significative (p-value 0,16) sur la présence d'une hospitalisation avant l'évènement hémorragique en fonction du type d'anticoagulant.

	AVK	AOD	Total
Hospitalisation immédiate aux urgences	12	8	20 (40%)
Hospitalisation dans les 3 mois suivants	11	12	23 (46%)

Tableau 23 : Hospitalisation suite au passage aux urgences

Suite au passage aux urgences, 40% des patients de l'échantillon ont été hospitalisés immédiatement sans retour à domicile. Dans les 3 mois suivants l'événement hémorragique, 46% des patients ont été hospitalisés.

On constate une absence de différence significative sur la réalisation immédiate aux urgences ou dans les 3 mois post-événement d'une hospitalisation en fonction du type d'anticoagulant oral (respectivement p-value 0,36 et 0,59).

	AVK	AOD	Total
Hospitalisation en réanimation	3	0	3 (6%)
Hospitalisation en USI	2	1	3 (6%)

Tableau 24 : Hospitalisation en réanimation ou soins intensifs

Trois patients ont du être pris en charge en service de réanimation (6%) ainsi que trois en unité de soins intensifs (6%). Au total, 12% pour cent des patients ont nécessité suite à l'événement hémorragique une surveillance continue après passage aux urgences.

Il n'y a pas de différence significative sur l'hospitalisation en réanimation ou soins intensifs en fonction de type d'anticoagulation (avec respectivement p-value 0,24 et 1).

- **Caractéristiques posologiques**

	AVK	AOD	Total
Posologie adaptée	6 (12%)	21 (42%)	27 (54%)
Posologie non adaptée	18 (36%)	3 (6%)	21 (42%)
Données manquantes	2 (4%)	0	2 (4%)

Tableau 25 : Posologie adaptée

Quarante deux pour cent des patients ont une posologie inadaptée (21 cas) de leur traitement anticoagulant.

On note une absence de posologie connue chez 4% de l'échantillon (2 cas).

Il existe une différence significative (p-value <0.001) sur la présence d'une posologie adaptée en fonction du type d'anticoagulation.

	Oui	Non
Contre indication	3 (6%)	47 (94%)

Tableau 26 : Contre-indication à l'anticoagulation

On retrouve une absence de contre-indication à l'anticoagulation pour 94% des cas et seulement 3 patients ont présenté une contre-indication au traitement.

Surdosage	N(%)
Oui	20 (40%)
Non	30 (60%)

Tableau 27 : Présence d'un surdosage aux urgences toute anticoagulation confondue

Quarante pour cent des patients aux urgences présentaient un surdosage toutes anticoagulations orales confondues.

Surdosage	N (%)	
AVK	Oui	18 (69%)
	Non	8 (31%)

Tableau 28 : Surdosage en AVK

Un surdosage a été retrouvé chez 69% des patients (18 cas sur 26) sous AVK de l'échantillon.

Surdosage	N (%)	
AOD	Oui	2 (8%)
	Non	22 (92%)

Tableau 29 : Surdosage en AOD

Huit pour cent des patients sous AOD de l'échantillon présentent un surdosage contre 92% n'en ayant pas.

INR	N (%)
Cible atteinte	6 (23%)
Cible non atteinte	17 (65%)
Données manquantes	3 (12%)

Tableau 30 : Surveillance de l'INR dans les 3 mois précédents l'évènement

Soixante-cinq pour cent des patients sous AVK n'étaient pas dans la cible thérapeutique sur les derniers INR réalisés de moins de 3 mois, 12% n'avaient pas d'INR retrouvé et 23 % avaient une cible INR atteinte en institution dans les 3 derniers mois avant l'évènement.

Modalité	N = 26 (%)
Appel du médecin traitant	7 (27%)
Modification par IDE	1 (4%)
Ordonnance faite	13 (50%)
Non retrouvée	5 (19%)

Tableau 31 : Modalité de modification en EHPAD de la posologie des AVK

Dans le groupe de patient sous AVK de l'échantillon, en cas d'INR cible non atteint, pour 50% des patients sous AVK le médecin traitant réalisait une modification posologique avec ordonnance à l'appui.

Dans 27%, le médecin traitant appelait l'EHPAD pour modifier la posologie.

La posologie était modifiée par l'infirmière à la réception de l'INR dans 4% des cas (1 cas).

Pour 19% de ces patients sous AVK, l'information quant à la modification de la posologie n'était pas connue.

- **Devenir du patient à la suite de l'évènement**

	AVK (N)	AOD (N)	Total (N)
aux urgences	0	0	0
à 1 semaine	0	0	0
à 1 mois	1	3	4
à 6 mois	5	1	6
à 1 an	4	6	10
Au total	10	10	20

Tableau 32 : Décès suivant l'évènement hémorragique

Il n'y a pas eu de décès aux urgences. Le nombre de décès au total à partir de l'évènement hémorragique et un an après celui-ci est de 20 cas soit 40% de l'échantillon. On note 10 décès au total dans les groupes AOD et autant dans le groupe AVK.

Il n'y a pas de différence significative (p-value à 0,49) sur le décès post-évènement en fonction de type d'anticoagulation.

D. Discussion

L'âge médian de l'échantillon de notre étude est de 86,5 ans ce qui peut être souligné quand on regarde les essais princeps pour les AOD avec un âge médian de 72 ans pour l'étude RE-LY sur le dabigatran(48), de 70 ans pour l'étude ARISTOLE sur l'apixaban(49), de 73 ans pour l'étude ROCKET-AF sur le rivaroxaban(50), c'est-à-dire un âge relativement éloigné de la réalité gériatrique.

L'indication principale de l'anticoagulation orale de notre échantillon était la fibrillation auriculaire. La FA est la première indication à une prescription d'anticoagulation orale du fait d'une nette majoration de sa prévalence et incidence lié au vieillissement de la population(51,52).

1. Biais

a) Biais de recrutement

Cette étude présente plusieurs biais notamment un faible recrutement de patient (50 cas). Cet échantillon restreint ne permettra pas de généraliser les résultats à la population gériatrique et encore moins générale.

Pour augmenter la puissance de l'étude, un recueil sur plusieurs services d'accueil d'urgences ainsi que d'avantage de sites d'EHPAD aurait été nécessaire. Cela aurait également permis de mieux documenter les évènements hémorragiques sous anticoagulants.

Une ouverture de la période d'inclusion sur cinq ans aurait également pu permettre d'améliorer la taille de l'échantillon, mais la probabilité de retrouver des données fiables aurait décréue avec le temps.

b) Biais de confusion

Il aurait été pertinent d'avoir l'avis des prescripteurs sur l'affinité qu'il avait avec chaque anticoagulant car selon les EHPAD où le recueil des données a été fait, nous notons une prédominance de certains types d'anticoagulant.

Dans une étude à échantillon plus important, des sous-groupes significatifs par type d'anticoagulation auraient pu apporter des informations plus pertinentes.

c) Biais d'information

Une partie des dossiers recueillis aux urgences ne comportait aucune notion d'anticoagulation, ce qui nous a obligé à confirmer l'inclusion des patients uniquement sur les dossiers d'EHPAD. Or, ceux-ci étaient également peu fournis dans certains cas.

Il est probable que plusieurs patients aient dû être exclus de l'étude alors même qu'ils correspondaient aux critères d'inclusion, mais sans que nous puissions le confirmer.

Par ailleurs, étant donné la fragilité de la population, certains patients étaient décédés entre leur retour dans leur établissement et la période d'investigation. Les EHPAD ne conservant pas systématiquement des traces numériques de leurs dossiers, le recueil a dû se faire à partir d'archives de documents papiers difficilement retrouvables pour certains dossiers.

d) Biais de structure

Les hémorragies ont sans doute été trop sous catégorisées. En effet, la littérature existante concernant celles-ci les caractérise en « mineures » et « majeures », ce qui rend difficile voire impossible la comparaison des données recueillies.

2. Discussion

▪ Hémorragies dans la littérature

On note 18% d'hémorragies digestives sous AOD contre 14% sous AVK. Sans pour autant pouvoir conclure devant l'absence de significativité, ces résultats semblent concorder avec ceux de notre critère de jugement principal.

En effet, l'étude de Sardar et al ainsi que la méta-analyse de Sharma et al semblent indiquer l'existence sous AOD d'une augmentation relative des hémorragies digestives chez la personne âgée

par rapport aux AVK(26,53). Cette dernière ainsi que l'étude de Abraham et al précisent le type d'AOD qui semble le plus propice aux hémorragies digestives : le dabigatran et dans une moindre mesure le rivaroxaban(53,54).

Par ailleurs, la majorité des essais cliniques dont les études princeps sur les AOD ont retrouvé une similitude voir une diminution des hémorragies cérébrales par rapport aux AVK(49,50,55,56). La récente étude de cohorte taiwanaise publié en 2018 réalisé sur un suivi de 2012 à 2015 a montré de façon significative une fréquence moindre des hémorragies intracrâniennes des AOD comparés à la warfarine(38).

Joosten et al dans l'étude FRAIL-AF(57) (essai clinique randomisé multicentrique dans une population fragile avec âge ≥ 75 ans et un score d'indicateur de fragilité de Groningue ≥ 3) cherche à déterminer si un traitement par AOD est supérieur aux AVK pour réduire les saignements majeurs ou événements hémorragiques pertinents non majeurs (critère de jugement principal) , avec un suivi sur 12 mois. Les résultats seront possiblement disponibles vers 2021-2022

Une méta-analyse et une révision systématique Cochrane note une diminution de la mortalité ainsi qu'une diminution possibles des hémorragies graves sous Xabans (58)(59). A la différence de notre étude qui semble montrer un taux de mortalité similaire entre AOD et AVK.

La méta-analyse Chai-Adisaksopha et al(60) montre que la reprise des AVK après hémorragie digestive réduit les évènements thromboemboliques et la mortalité sans augmenter le risque de récurrence hémorragique sur le plan digestif. Ces résultats sont confortés par la méta-analyse de Zhou et al(61) qui retrouve des résultats similaires pour la reprise de tout type d'anticoagulation orale à la suite d'une hémorragie intracérébrale. Cependant, on note une utilisation prédominante de AVK sur les AOD dans ces métanalyses ainsi que l'absence de prise en compte de facteur de risque potentiel comme l'âge.

Les essais princeps sur les AOD (Aristotle, Re-Ly et Rocket-AF) montrent un nombre plus important d'hémorragies en cas d'insuffisance rénale et cela indépendamment du type d'AOD et de

sa posologie. En effet, le risque hémorragique est majoré par l'accumulation de la forme active. Ceci s'explique notamment par le fait que tous les AOD à la différence des AVK sont éliminés à des proportions différentes par voie rénale. Il aurait été pertinent dans notre étude d'analyser en sous-groupe les patients par degré d'insuffisance rénale pour tenter de démontrer une majoration des hémorragies chez les patients avec une insuffisance rénale plus importante. Kamachi et al(62) montre que les AOD maintiennent leur efficacité sans excès de phénomènes hémorragiques pour des DFG entre 30 et 50ml/min. L'étude VERDICT(63) en cours dont les résultats sont attendus fin 2020 doit décrire la sécurité et efficacité d'une dose réduite en AOD dans la MTVE chez les patients avec un DFG compris de 15ml/min à 50ml/min en comparaison aux traitements standards (AVK et héparines). En effet, l'insuffisance rénale sévère était un critère d'exclusion dans les essais princeps sur les AOD.

- **Scores d'évaluation**

Il aurait été pertinent dans notre étude de calculer le score hémorragique (HAS-BLED ou HEMORR2HAGES) pour chaque patient et de les classer en sous-groupes afin de pouvoir déterminer si le risque hémorragique était réellement augmenté selon le score obtenu. Cependant l'intégrité des dossiers en EHPAD étant incomplète, ces scores étaient rarement réalisables.

Il existe plusieurs scores d'estimation du risque hémorragique notamment HAS BLED ou HEMORR2HAGES qui sont spécifiques des AVK et n'ont pas été développés initialement pour être utilisés avec les AOD. D'autres scores ont été développés suite à l'apparition des AOD comme dans la fibrillation auriculaire avec le score ABC (pour Age, Biomarkers, Clinicalhistory) indépendant du type d'anticoagulant mais cependant complexe à calculer(64) ainsi que le score VTE-BLEED dans la MTVE qui ne présente pas de meilleur résultat de performance que les scores habituels(65).

- **Analyse des résultats de l'étude**

- ***Equilibre de l'INR***

Les résultats de notre étude montrent un surdosage aux urgences chez 69,2% des patients sous AVK ainsi que l'absence d'équilibre de l'INR dans les 3 mois précédents l'événement chez 65,4% des patients sous AVK de l'échantillon. Ceci étant à pondérer par la possible présence d'une infection intercurrente lors du passage aux urgences favorisant le surdosage.

Baker et al dans une méta-analyse montrent que les patients sous AVK ont un INR cible thérapeutique atteint dans 55% des cas (66). Une autre étude méta-analyse de Erkens et al rapporte que le temps passé dans la zone thérapeutique est autour de 60% (67). Malgré le fait que nos résultats semblent surestimer la fluctuation de l'INR, ceux des études à fort niveau de preuve montrent un mauvais équilibre de l'INR.

- ***Type d'anticoagulation***

Les AVK étaient majoritaires dans notre échantillon avec 52% des prescriptions (la fluindione comme principal anticoagulant prescrit pour 48% de l'échantillon). Il est important de rappeler que la prescription de fluindione est une spécificité française et représente 80% des AVK prescrits (1) alors que la majorité des études réalisées prennent en compte la warfarine qui est mieux évaluée et recommandée (68,69) au niveau international.

La prescription d'une anticoagulation par AOD a augmenté de façon rapide comme le signale le rapport de 2014 de l'ANSM(20). Il est rapporté que le rivaroxaban était le plus prescrit (12,6%) puis le dabigatran (9,8%) et enfin l'apixaban (0,3%). Notre étude retrouve pour les AOD une prescription majoritaire d'apixaban pour 28% de l'échantillon contre 20 % pour le rivaroxaban. Cette différence peut s'expliquer par l'arrivée tardive (2012) de l'apixaban sur le marché. Aucune prescription de dabigatran n'est retrouvée.

- ***Posologies***

Les posologies toutes anticoagulations confondues sont adaptées aux urgences dans 54% de l'échantillon. Plus précisément, chez les patients sous AVK, seuls 23,1% des patients ont un INR cible atteint aux urgences à la différence des patients sous AOD qui semble avoir une posologie adaptée dans 87,5% des cas. Ceci peut s'expliquer par la non réalisation du dosage des AOD aux urgences. En routine, la prescription des AOD ne requiert pas de suivi d'activité anticoagulante (24,70). Les données disponibles reliant les taux d'AOD avec les évènements cliniques hémorragiques ne permettent pas l'établissement de liens entre dosage et évènement clinique (71).

Les recommandations de 2013 sur les complications hémorragiques sous AOD du Groupe d'Intérêt en Hémostase péri-opératoire (GIHP)(19) précise que dans des conditions d'urgence (chirurgie urgente ou hémorragie engageant le pronostic vital), le dosage des concentrations plasmatiques des AOD peut être utile. Cependant, il existe peu de donnée permettant d'établir un seuil de sécurité hémostatique, que ce soit sur le versant du surdosage ou sous-dosage. Dans notre étude, aucun dosage plasmatique des AOD n'a été retrouvé. Il pourrait s'agir soit de l'absence de dosage disponible à l'hôpital, soit de l'absence de connaissance de l'heure de dernière prise du médicament rendant l'interprétation biologique délicate, soit d'une absence de pronostic vital engagé lors du passage aux urgences, soit d'une possible mauvaise pratique.

De plus aucune utilisation d'agent neutralisant des AOD n'a été instauré au passage aux urgences. Ceci peut s'expliquer pour l'idarucizumab par l'absence d'hémorragie sous dabigatran dans notre étude et l'absence d'antidote spécifique durant cette période pour les anti-Xa. Un antidote valable pour toute la classe des anti-Xa, l'andexanet-alpha, facteur Xa recombinant modifié, a obtenu en 2019 l'autorisation conventionnelle en milieu hospitalier (72). Cependant, il existe peu d'études publiées sur l'efficacité en pratique clinique de ces antidotes (73).

- ***Modification post évènement***

L'étude de Pulido et al retrouve(74) dans leur analyse, que seulement 1 patient sur 4 sous AVK passant aux services des urgences a un INR dans la cible thérapeutique. De plus, à la sortie d'hospitalisation, 4,2% de leurs patients bénéficient d'un switch AVK vers AOD, 64,4% ont un maintien de la prescription d'AVK, 15,7% ont un arrêt de l'anticoagulation et 11% ont uniquement une AAP. Certains résultats de cette étude sont proches de ceux retrouvés dans la nôtre, avec 20 % des patients qui ont un arrêt de l'anticoagulation, 6% bénéficiant d'un switch AVK vers AOD. Cependant nous retrouvons 74% des patients avec un maintien de la prescription de l'anticoagulation (somme des inchangés 44% et diminué 30%) ceci pouvant s'expliquer par la prise en compte de tout type d'anticoagulation orale (AOD et AVK).

En cas d'INR perturbé, le changement de posologique en EHPAD se fait par le médecin traitant dans 76,9% des cas. Soit par ordonnance papier dans 50% des cas, soit par modification suite à un appel téléphonique dans 26,9% des cas. Ceci montre que malgré un suivi régulier de l'INR des différents soignants dans la prescription des AVK, la labilité de l'INR est fréquente.

Toutefois, il aurait pu être intéressant d'évaluer la pertinence des modifications réalisées par le prescripteur, l'intervention de celui-ci n'étant pas nécessairement adaptée.

- ***Associations et polymédication***

Soixante-dix pour cent de notre échantillon présente une prise d'au moins 5 médicaments lors de l'évènement hémorragique. Malgré l'absence de significativité, cela renvoie à l'étude de Gnjjidic et al montrant une association significative entre la polymédication (5 ou plus de 5 médicaments) et l'apparition d'interactions médicamenteuse, la survenue d'effets indésirables, de chutes et favorisant par conséquent une augmentation de la mortalité(75).

L'association anticoagulant-antiagrégant plaquettaire est de 30% dans notre échantillon (soit 15 cas, respectivement 9 cas sous AOD et 6 cas sous AVK) ce qui est inférieur à l'étude observationnelle de Mo et al qui rapportait un taux de 58% d'association aspirine-anticoagulant(76).

Le risque hémorragique étant majoré par cette association(77), il semble préférable de la réserver aux cas de syndrome coronarien aigu, d'angioplastie coronaire ou de pose de stent récent(78).

Il aurait été intéressant de prendre en compte les complications hémorragiques sous antiagrégants plaquettaires pris seul au sein de la population âgée.

Même si cet aspect n'a pas été pris en compte dans cette étude, il semble pertinent d'évoquer l'impact médico-économique à l'heure actuelle où nous sommes à la recherche d'une efficacité optimale. Le rapport de l'ANSM de 2013(79) était en faveur d'un coût plus important des AOD par rapport aux AVK. En outre, une dernière étude du Pr Pourville(80) semble montrer que les AOD ont un ratio coût-efficacité meilleur que les AVK (sauf pour le rivaroxaban) pour la prévention thrombo-embolique dans la FA. Cependant d'autres études doivent être menées pour connaître au mieux le coût réel du suivi des patients sous AVK ainsi que le coût des AVC au cours du temps afin d'affiner au mieux ces ratios. Enfin le coût de la réversion des AOD sera à intégrer.

V. Conclusion

Les anticoagulants oraux (AVK et AOD) sont des traitements qui ont fait preuve de leur efficacité dans les différentes indications que sont le traitement et prévention des récurrences dans la maladie thromboembolique et la prévention des AVC dans la FA non valvulaire.

Les AVK sont des traitements largement prescrits dans notre population vieillissante du fait de l'augmentation de la prévalence de ces pathologies. Leur pharmacologie est maintenant bien connue cependant leur gestion au quotidien reste complexe avec une surveillance de l'INR rapprochée pour ajuster la posologie afin d'obtenir la cible thérapeutique indiquée. Le principal risque sous AVK est l'hémorragie notamment lors de surdosage.

En conséquence, de nouveaux traitements anticoagulant oraux appelés AOD ont été développés et sont apparus sur le marché en France depuis une décennie pour pallier aux inconvénients des AVK. Ils sont une alternative intéressante et ont fait preuve de leur efficacité. Les dernières études sur les AOD montrent une diminution significative de la mortalité toutes causes confondues ainsi que des hémorragies cérébrales. Ils apportent de la simplicité dans leur utilisation avec une posologie fixe, sans surveillance biologique et en principe une sécurité et un confort pour le patient mais aussi pour le prescripteur.

Toutefois le risque d'hémorragie reste présent notamment avec un risque d'hémorragie gastro-intestinales plus élevé que les AVK.

La prudence est de mise quant à leur utilisation chez le sujet fragile notamment en cas de fonction rénale altérée. Pour une meilleure gestion des complications hémorragiques, la commercialisation d'antidote spécifique pour les anti-Xa reste à venir mais paraît nécessaire avec la rédaction de recommandations sur la conduite à tenir en cas d'hémorragies sous AOD (comme cela existe déjà pour les AVK) notamment devant la complexité d'utilisation des protocoles du GIHP .

Les récentes méta-analyses semblent en faveur d'une sécurité des AOD dans la population gériatrique mais de nombreuses études restent à faire ou en attente de résultat, notamment l'étude FRAIL-AF en cours qui souhaite déterminer chez une population fragile avec FA si les traitements par AOD permettent de diminuer les saignements en comparaison aux AVK. On peut citer de plus l'essai clinique VERDICT qui devrait statuer entre autres sur la sécurité des AOD en cas de fonction rénale altérée.

La prescription d'un AOD doit être une décision au cas par cas, adaptée au patient et idéalement partagée avec le patient même si cela n'est pas toujours possible en cas de déclin cognitif fréquemment retrouvé en EHPAD.

L'objectif de cette étude observationnelle rétrospective était d'analyser les événements hémorragiques dans une population gériatrique fragile souvent éloignée du profil du patient âgé inclus dans les études de grande ampleur.

Notre étude réalisée dans une population âgée d'EHPAD semble montrer :

- Une majorité d'événements hémorragiques d'origine digestive
- Avec une relative augmentation des hémorragies digestives sous AOD
- ainsi qu'une diminution des hémorragies intra-cérébrales en comparaison aux AVK.
- La difficulté à atteindre la cible thérapeutique sous AVK
- Une polymédication fréquente associée à l'anticoagulation favorisant un événement hémorragique.

Les données recueillies sont majoritairement en concordance avec les données de la science sans toutefois pouvoir significativement conclure

Une étude de meilleure puissance, incluant deux groupes de populations similaires, pourrait permettre de conclure de manière plus significative à une différence entre les deux types d'anticoagulation.

ANNEXES

FICHE D'INCLUSION

DONNEES BIOGRAPHIQUES

sexe	homme	femme
âge		

CARACTERISTIQUE DE L'EVENEMENT

Date de l'événement	
Lieu	

Favorisé par traumatisme récent	oui	non
---------------------------------	-----	-----

Type d'événement hémorragique	
-------------------------------	--

TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Type de traitement	Fluindone	Warfarine	Acenocoumarol	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Introduction	En ville	Oui non	En EHPAD	oui non	A l'hôpital	Oui non
indication	Acfa non valvulaire	Acfa valvulaire	Maladie thrombo-embolique 1 ^{er} épisode	Maladie thrombo-embolique récidivante	Autre	

AUX URGENCES ET PRISE EN CHARGE

Prise en charge aux urgences	CCP ou FEIBA ou PRAXBIND ou VITAMINE K
Transfusion lors de l'événement hémorragique	oui non
Devenir traitement aux urgences	Arrêt/switch/diminution/inchangé
Devenir traitement post-passage aux urgences	Arrêt/switch/diminution/inchangé/augmentation

Hospitalisation immédiate suite passage urgences	Oui	Non
Hospitalisation en Réanimation	Oui	Non
Hospitalisation en USI	Oui	Non
Hospitalisation dans les 3 mois post événement	Oui	Non

ANALYSE DE LA PRESCRIPTION

Contre indication Anticoagulation retrouvé dans le dossier malgré prescription ?	oui	non
Posologie adaptée ?	oui	non
Présence de 5 médicaments ou plus ?	oui	non
Antiagrégant associé	oui	non
Si AVK, INR dans la cible 3 derniers mois ?	oui	non
ATCD d'accident hémorragique sous anticoagulants ?	oui	non
Si AOD relais d'AVK ?	oui	non
Suivi cardiologique ?	oui	non
Hospitalisation récente < 6 mois	oui	non

OBSERVANCE DU TRAITEMENT

Si AVK, qui gère la posologie	MT	IDE	Autre
Si modification posologie AVK par MT	Remise Ordonnance modifiée	Appel téléphonique	Carnet de suivi Autre

SUITE A L'EVENEMENT

Décès	oui	non			
Si oui	Aux urgences	1 semaine	1 mois	6 mois	1an

Annexe 1 : Fiche d'inclusion

Durée présence moyennes patients en cours

août 2014

lun	mar	mer	jeu	ven	sam	dim
28	29	30	31	1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31
1	2	3	4	5	6	7

Aujourd'hui: 09/08/2014

Entrées / heure

Annexe 2 : Capture du logiciel de gestion des urgences de Mulhouse : URQUAL

MIRAMON É.

25 Juin
St Prosper 16:20

6938 EHPAD TERANGA - 69
Tous les secteurs
BEZIERS Claude (106)

Rechercher...

M. BEZIERS Claude 69 DA
GIR 2 - 77 ans - 106 - Médecin traitant MAISONNATE

ADMINISTRATIF MÉDICAL PARAMÉDICAL SOINS PROJET PERSO. ALIMENTATION INTÉGRANCE AUTRES

SYNTHÈSE ÉVALUATIONS PLAN DE SOINS RELEVÉS TRAITEMENTS TRANSMISSIONS DOSSIER DE LIASON LISTES

Filter Secteurs

Signature

< 25 Juin, 4h16 - 18h16 >

SOIN PONCTUEL

RELEVÉ PONCTUEL

SIGNER

NOUVEAU

Horaires	Informations	État	Valeur & Commentaire
05h00	Surveillance Nocturne	✓	✓ Fait Par Tereng Software-MIRAMON Ébode à 18h10
08h00	↳ Repas Aide Complète	✗	✗ Refus Par Tereng Software-MIRAMON Ébode à 18h10; Refuse de manger ce matin
08h00	↳ Transfert Aide Complète	✓	✓ Fait Par Tereng Software-MIRAMON Ébode à 18h10
08h05	↳ Pansement Escarre	✓	✓ Fait Par Tereng Software-MIRAMON Ébode à 18h10
08h10	ALGOPUS - ALGOPUS (Douleur), valeur : 2	✓	✓ Fait Par Tereng Software-MIRAMON Ébode à 18h10
08h15	Toilette Aide Partielle	Non nécessaire	Non nécessaire Par Tereng Software-MIRAMON Ébode à 18h10
08h30	Habillage Aide Complète	✗	✗ Absent Par Tereng Software-MIRAMON Ébode à 18h10
08h35	Température, valeur : 37 °C	✓	✓ Fait Par Tereng Software-MIRAMON Ébode à 18h35
09h00	↳ Elimination Aide Complète	✓	✓
10h00	↳ Pansement Plaque	✓	✓
10h00	↳ Déplacement Aide Partielle	✓	✓
10h30	↳ Bas de contention	✓	✓
12h00	↳ Repas Aide Complète	✓	✓
12h00	↳ Transfert Aide Complète	✓	✓
14h00	↳ Elimination Aide Complète	✓	✓

PAUSEMENT

ALIMENTATION

demo.netsoins.org#69638 EHPAD TERANGA - 69360 TER

Annexe 4 : capture d'écran de NET SOINS : un des logiciels de gestion d'EHPAD

TITAN 3.0 (rév. 1) - Utilisateur : Yves PREVOST (Direction)

Pointage des distributions des traitements ...

45/11/62 Hier

Secteur : <Tous>

7/11/2010

Matin (193/204) Matinée (5/5) Midi (82/82) Après-midi (8/8) Soir (163/125) Couché (0/38) Nuit (0/0)

Ch.	Produits	Forme galénique	Made	Pilul.	OK	Qual	Commentaire
6	ANGELIN-Claude						
- 3512551	ALDACTAZNE CPR SECABLE 30		0.5	✓	✓	Yves PREVOST	
- 3446630	ALDACTONE 25MG CPR SECABLE	COMPRIMÉ	1	✓	✓	Yves PREVOST	
- 3574598	ALLOPURINOL 100MG-ARROW CP...	COMPRIMÉ	1	✓	✓		
- 3576410	CAPTORIL 50MG-ARROW CPR SE...	COMPRIMÉ	1	✓	✓		
- 3487823	DEPAKOTE 250MG CPR 30	COMPRIMÉ	0.5	✓	✓	Yves PREVOST	
- 3047166	HALDOL FABLE 0.5MG/ML SOL BU...	GOUTTE	10	✓	✓	Yves PREVOST	
- 3656170	LYRICA 100MG GELULE 1X100	GÉLULE	1	✓	✓	Yves PREVOST	
- 3430661	TAHOR 20MG CPR 28	COMPRIMÉ	1	✓	✓	Yves PREVOST	
- 3413300	ZERIT 15MG GELULE 56	GÉLULE	0.5	✓	✓	Yves PREVOST	
36	ALIEASA-Philip						
- 3317223	ACUTEL 20MG CPR 28	COMPRIMÉ	1	✓	✓	Yves PREVOST	
- 3317223	ACUTEL 20MG CPR 28	COMPRIMÉ	1	✓	✓		
- 3317223	ACUTEL 20MG CPR 28	COMPRIMÉ	1	✓	✓		
- 3323152	ADVL 200MG CPR 30	COMPRIMÉ	1	✓	✓	Yves PREVOST	
- 3002198	ALDOMET 250MG CPR 30	COMPRIMÉ	1	✓	✓	Yves PREVOST	
- 3485633	EFFEXOR-LP 37.5MG GELULE 30	GÉLULE	1	✓	✓	Yves PREVOST	
2	AUDIER-Brigitte						
- 3481402	CAPTORIL 25MG EG CPR SECABL...	COMPRIME	1	✓	✓		
- 3423878	DUROGESIC 100MG/15H D/TRAIND S...		1	✓	✓		
- 3474419	KARDECIG 75MG SACHET 30	SACHET	1	✓	✓		
9	BERTON-Maria						
- 3585607	AERIUS 5MG CPR 30	COMPRIMÉ	1	✓	✓		

MALTA informatique © 1999-2010 - Assistance Technique : 05 57 35 19 25 - Email : support@malta-informatique.fr

Annexe 5 : capture d'écran de TITAN : un des logiciels de gestion d'EHPAD

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013. [En ligne] Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr>. Consulté le 10 septembre 2020.
2. ANSM. Les anticoagulants en France : Etudes et surveillance. [En ligne] Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr>. Consulté le 10 septembre 2020.
3. Salem J-E, Hulot J-S. Pharmacologie des anti-Xa et mécanismes d'action. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. mars 2014;6(2):79-85.
4. ANSM. Quoi de neuf concernant les antivitamines K ? novembre 2018 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr>. Consulté le 10 septembre 2020.
5. HAS. Les anticoagulants oraux mai 2018 [En ligne] Disponible sur : <https://www.has-sante.fr>. Consulté le 10/09/2020.
6. Rossi A, Messas E. Anticoagulants : utilisation pratique. *EMC. Cardiologie* , 11-913-A-10, 2016, 12p.
7. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *Journal des Maladies Vasculaires*. sept 2008;33:S70-1.
8. HAS. 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 2008. [En ligne] Disponible sur : <https://www.has-sante.fr>. Consulté le 10 septembre 2020.
9. Jun M, Lix LM, Durand M, Dahl M, Paterson JM, Dormuth CR, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study. *BMJ*. 17 oct 2017;j4323.
10. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 21 2018;39(16):1330-93.
11. Wang X, Mondal S, Wang J, Tirucherai G, Zhang D, Boyd RA, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. avr 2014;14(2):147-54.
12. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine*. 3 août 2017;377(5):431-41.
13. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 4 avr 2019;380(14):1326-35.
14. Trial of Andexanet in ICH Patients Receiving an Oral FXa Inhibitor. [En ligne] Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661528>.

15. Ansell JE, Bakhru SH, Lalicich BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban. *N Engl J Med*. 27 nov 2014;371(22):2141-2.
16. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *Journal des Maladies Vasculaires*. sept 2008;33:S70-1.
17. Godier A, Martin A-C, Rosencher N, Susen S. Hémorragie survenant chez un patient traité par un anticoagulant oral direct. *Journal des Maladies Vasculaires*. 1 juill 2016;41(4):272-8.
18. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – September 2016. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. août 2018;37(4):391-9.
19. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. oct 2013;32(10):691-700.
20. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 :état des lieux, synthèse et surveillance. [En ligne] Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr>. Consulté le 10 septembre 2019.
21. Castot A, Castot A, Haramburu F, Kreft-Jais C. EMIR : Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Les rendez-vous presse de l'Afssaps. 2007. [En ligne] Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>. Consulté le 10 septembre 2020.
22. Vallée J, Trombert-Paviot B. Patients' information on adverse drug effects. *Médecine*. 19 févr 2015;11(1):39-44.
23. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. 2005;16.
24. 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. *Lancet*. 15 mars 2014;383(9921):955-62.
25. Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, Coppens M. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2013;26(2):215-24.
26. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. mai 2014;62(5):857-64.
27. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging*. 2009;4:165-77.
28. Deedwania PC. New oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. avr 2013;126(4):289-96.

29. Lin Huey-Juan, Wolf Philip A., Kelly-Hayes Margaret, Beiser Alexa S., Kase Carlos S., Benjamin Emelia J., et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 1 oct 1996;27(10):1760-4.
30. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 21 juin 2013;2(3):e000250.
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*. 11 août 2007;370(9586):493-503.
32. Hugo GS, Figueiras-Graillet LM, Anguita M, Marín F, Bertomeu V, Roldán I, et al. Oral anticoagulation in octogenarians with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 15 nov 2016;223:87-90.
33. van Walraven Carl, Hart Robert G., Connolly Stuart, Austin Peter C., Mant Jonathan, Hobbs F.D. Richard, et al. Effect of Age on Stroke Prevention Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 1 avr 2009;40(4):1410-6.
34. Johansson C, Hägg L, Johansson L, Jansson J-H. Characterization of patients with atrial fibrillation not treated with oral anticoagulants. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 1 déc 2014;32(4):226-31.
35. Suárez-Fernández C, Gullón A. El reto del tratamiento antitrombótico en ancianos con fibrilación auricular. ¿Justifica la edad la estrategia antitrombótica en ancianos con fibrilación auricular? *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 1 nov 2018;53(6):317-8.
36. Gullón A, Suárez C, Díez-Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Pose A, et al. Antithrombotic treatment and characteristics of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation hospitalized at Internal Medicine departments. NONAVASC registry. *Medicina Clínica (English Edition)*. 8 mars 2017;148(5):204-10.
37. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(10):739-49.
38. Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 3 juill 2018;138(1):37-47.
39. Maura G, Billionnet C, Drouin J, Weill A, Neumann A, Pariente A. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011–2016. *BMJ Open*. avr 2019;9(4):e026645.
40. Laroche JP, Becker F, Schved JF. Anticoagulants oraux directs (AOD) : une mise au point nécessaire. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. mai 2018;43(3):198-205.
41. Monelli M, Molteni M, Casseti G, Bagnara L, De Grazia V, Zingale L, et al. Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study - data from the REGISTRY of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA). *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:19-25.

42. Noro M. Evaluation of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients over 80 years of age with nonsevere frailty. *J Arrhythm.* déc 2019;35(6):804.
43. Becattini C, Giustozzi M, Ranalli MG, Bogliari G, Cianella F, Verso M, et al. Variation of renal function over time is associated with major bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants for atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2018;16(5):833-41.
44. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol.* 21 2016;67(24):2888-99.
45. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 nov 2017;11:CD011373.
46. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *Journal of the American College of Cardiology.* 21 juin 2016;67(24):2888-99.
47. Lee K-N, Choi J-I, Kim YG, Boo KY, Kim DY, Choi YY, et al. Comparison of Renal Function Estimation Formulae for Dosing Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *J Clin Med.* 21 nov 2019;8(12).
48. 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.* 17 sept 2009;361(12):1139-51.
49. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 15 sept 2011;365(11):981-92.
50. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 8 sept 2011;365(10):883-91.
51. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 9 mai 2001;285(18):2370-5.
52. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 16 mars 1994;271(11):840-4.
53. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 21 juill 2015;132(3):194-204.
54. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 24 avr 2015;350:h1857.

55. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 10 déc 2009;361(24):2342-52.
56. Norby FL, Bengtson LGS, Lutsey PL, Chen LY, MacLehose RF, Chamberlain AM, et al. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus warfarin or dabigatran for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular Disorders*. 6 sept 2017;17(1):238.
57. Joosten LPT, Doorn S van, Hoes AW, Nierman MC, Wiersma NM, Koek HL, et al. Safety of switching from vitamin K antagonist to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail elderly with atrial fibrillation: rationale and design of the FRAIL-AF randomised controlled trial. *BMJ Open*. 1 déc 2019;9(12):e032488.
58. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 13 déc 2016;68(23):2508-21.
59. Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD008980.
60. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. oct 2015;114(4):819-25.
61. Zhou Z, Yu J, Carcel C, Delcourt C, Shan J, Lindley RI, et al. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 14 2018;8(5):e019672.
62. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 nov 2017;11:CD011373.
63. Venous Thromboembolism in Renally Impaired Patients and Direct Oral Anticoagulants. [En ligne] Disponible sur :<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02664155>. Consulté le 10 septembre 2020.
64. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 21 mai 2016;37(20):1582-90.
65. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1369-76.
66. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. avr 2009;15(3):244-52.
67. Erkens PMG, Cate H ten, Büller HR, Prins MH. Benchmark for Time in Therapeutic Range in Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 25 sept 2012;7(9):e42269.

68. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. juin 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
69. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. avr 2007;23(2):83-91.
70. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 1 févr 2016;149(2):315-52.
71. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *Journal of the American College of Cardiology*. 4 févr 2014;63(4):321-8.
72. Manus J-M. Feu vert de l'EMA pour le premier antidote d'anticoagulants. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mai 2019;2019(512):10.
73. Tornkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thromb Res*. 2018;162:22-31.
74. Pulido González I, Rosario Mendoza HS, Ramos Gómez I, Merlán Hermida A, Martín Armas JA, Conde Martel A. Análisis de la mortalidad a largo plazo en pacientes ancianos que ingresan con INR mayor de 3. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1 juin 2018;53:2.
75. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. sept 2012;65(9):989-95.
76. Mo Y, Karakas-Torgut A, Pham AQ. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants in a Large Urban Hospital. *J Pharm Pract*. avr 2020;33(2):136-41.
77. Cayla G, Cornillet L, Ledermann B, Schmutz L, Lonjon C, Lattuca B. Accidents hémorragiques graves sous antiplaquetaires : que faire ? *La Presse Médicale*. déc 2019;48(12):1416-21.
78. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, et al. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Arch Cardiovasc Dis*. mai 2013;106(5):303-23.
79. CNAM. Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments. 2013. [En ligne] Disponible sur: <https://www.ameli.fr>. Consulté le 10 septembre 2020.
80. de Pouvourville G. Anticoagulants d'action directe: une revue de la littérature des études coût/efficacité en Europe. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 1 févr 2016;8(2):180-91.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : GERARD

Prénom : Charles

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance
des suites disciplinaires ou pénales que j'encours
en cas de déclaration erronée ou incomplète*

Signature originale :

A Zillisheim, le 10/09/2020

Résumé :

Introduction: Les AVK sont bien connus mais la prescription est complexe chez le sujet âgé. Les AOD ont été développés pour permettre une utilisation plus aisée. Cependant peu d'études ont été faites chez le patient gériatrique.

Matériel et Méthode: Il s'agit d'une étude rétrospective sur les accidents hémorragiques sous AVK et AOD chez la personne âgée venant d'EHPAD ayant entraîné un passage au service des urgences de Mulhouse, analysant 50 dossiers sur 3 ans de 2016 à 2018. L'objectif principal était d'estimer la fréquence de certains types d'hémorragies chez la personne âgée anticoagulée.

Résultats: Aucun résultat n'était significatif cependant l'analyse concorde avec les données de la littérature. En effet les hémorragies digestives étaient majoritaires avec une légère prédominance sous AOD ainsi qu'une diminution relative des hémorragies intra-cérébrales sous AOD par rapport aux AVK. La cible thérapeutique sous AVK était difficilement atteinte. Enfin une polymédication était fréquemment retrouvée pouvant favoriser l'événement hémorragique.

Discussion: Les récentes études montrent l'efficacité des AOD cependant le risque hémorragique reste présent et les études incluant une population fragile restent faibles. Une étude de meilleure puissance, incluant deux groupes de populations âgées similaires, pourrait permettre de conclure de manière plus significative à une différence entre les deux types d'anticoagulation orale.

Rubrique de classement: Médecine générale

Mots-clés: Anticoagulation, AVK, AOD, hémorragie, personne âgée, étude rétrospective, urgences

Président : Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Georges KALTENBACH

Monsieur le Professeur Vincent CASTELAIN

Monsieur le Docteur Emmanuel VILBOIS

Adresse de l'auteur : GERARD Charles

20, rue du Panorama

68720 Zillisheim