
UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 161

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention Médecine Interne

Par

GREUEZ Carole
Née le 18 mai 1990 à MONTBARD

Accidents hémorragiques majeurs sous anticoagulants chez le sujet âgé, recueil rétrospectif au sein du service de gériatrie aiguë des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg en 2018.

Président de thèse : Monsieur le Professeur Thomas VOGEL

Directrice de thèse : Madame le Docteur Elise SCHMITT



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

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** 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

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)

DOLLFUS Hélène

Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 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	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 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	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 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-Ophthalmologie / 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 - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
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	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô 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
JAUHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô 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	RPô 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	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô 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	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô 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	NRPô 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	NRPô 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 MATHELIN 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 Hautepierre • 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 / Hautepierre / 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 Hautepierre	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 Hautepierre	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 Hautepierre	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 Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald 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'Hépatogastro-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
VIDALHET 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 - Service de Neurochirurgie / 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

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

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

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

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

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

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

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 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 M0112 (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 Héliène 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 M0100 (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 Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX 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 Haute-pierre	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 Haute-pierre 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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	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)
PENCREAC'H 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 / Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 BONAHE 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 Nils		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	M0082	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 Dr LORENZO Mathieu	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---	-------	--------------------------------------

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

Dre 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 AGREGE, 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	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô 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	NRPô 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 (Gériatrie) / 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
BURSZEJN 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
CAZENAIVE 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 (Cardiologie) / 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
JACQMIN 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) / 01.09.16
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	WILHM 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. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

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'Elsau** : 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.

Admise 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.

Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Au président du jury, Monsieur le Professeur Thomas Vogel, professeur de gériatrie,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre confiance et votre soutien, ainsi que pour l'intérêt et le regard avisé que vous avez bien voulu porter sur mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements, pour vos enseignements et le partage de vos connaissances dont j'ai pu bénéficier tout au long de cet internat.

A Monsieur le Professeur Georges Kaltenbach, professeur de gériatrie et chef de pôle,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et d'apporter votre expertise pour la critique de ce travail. Je vous remercie pour vos précieux enseignements et votre bienveillance. Je suis heureuse de pouvoir continuer à en profiter dans le futur. Je vous suis extrêmement reconnaissante, d'abord pour m'avoir encouragée à venir faire mon internat à Strasbourg en médecine interne, pour votre accueil au sein du pôle de gériatrie et pour m'avoir proposé de continuer le post-internat à vos côtés. Veuillez-trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe Weber, professeur de médecine interne,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour votre implication dans la formation des internes. J'ai eu la chance de bénéficier de vos enseignements au lit du malade et d'apprendre à vos côtés à faire passer l'anamnèse et la clinique avant tout. Vos connaissances dans de multiples domaines et vos talents d'orateur sont une véritable source d'inspiration.

A Madame le Docteur Catherine Jehl, docteur en gériatrie,

C'est un honneur pour moi de t'avoir comme membre du jury. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et tes enseignements au cours de ce semestre à tes côtés. L'équipe formidable qui t'entoure à Saint-François 2 est à ton image.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Elise Schmitt, docteur en gériatrie,

Merci mille fois pour ta confiance, ton accompagnement et ton investissement tout au long de ce travail. Être à tes côtés est une chance. Je te remercie sincèrement pour ton soutien, ta gentillesse, ta justesse et pour tout ce que tu m'as appris. Merci du fond du cœur pour tous les conseils avisés dont tu m'as fait profiter ces dernières années.

Merci aux médecins séniors qui ont contribué à ma formation :

En neurologie, **Docteur François Sellal** et toute son équipe auprès de qui j'apprends énormément en ce dernier semestre.

En médecine interne : Docteur **Murielle Rondeau-Lutz**, merci pour ta bienveillance, ton soutien et tout ce que tu m'as appris. Merci aux **Docteur Juliette Jeannel**, **Docteur Cornelia Kuhnert** et **Docteur Esther Noel** pour tous leurs enseignements et leur gentillesse. **Docteur Jessy Catelan** pour tes enseignements, ta gentillesse, ton humour et pour toutes ces madeleines de soutien pré-garde.

En maladies infectieuses : Monsieur le **Professeur Yves Hansmann**, **Docteur Nicolas Lefebvre**, **Docteur Xavier Argemi** et **Docteur Aurélie Martin**, merci pour votre bienveillance et pour tous vos précieux enseignements. En particulier, un grand merci au **Docteur Nawal Douiri** que j'ai suivie pendant un an et qui est pour moi un modèle de compétence et de douceur auprès des patients.

En chirurgie septique : Merci aux **Docteur Jeannot Gaudias**, **Docteur Cécile Rondet-Ousteau** et à leurs collègues chirurgiens qui m'ont fait découvrir ce monde à part.

Merci à tous ceux qui m'ont formé au début de mon internat, en médecine interne à Haute-pierre et à Mulhouse, en réanimation médicale à Haute-pierre et en néphrologie à Haguenau.

Un grand merci aux gériatres qui m'ont donné envie de les rejoindre : **Docteur Patrick Karcher**, **Docteur Catherine Martin-Hunyadi**, **Docteur Catherine Fernandez**, **Docteur Delphine Gallo-Imperiale**, **Docteur Jérémie Perisse**, **Docteur François Weill**, **Docteur Maxence Meyer**. Une pensée à ceux que j'ai connu internes, devenus grands, et qu'il me tarde de retrouver : **Docteur Cédric Waechter**, **Docteur Lidia Calabrese**, **Docteur Alexia Matzinger**, **Docteur Candice Muller** et **Docteur Leslie Cavée**.

Merci au **Docteur Pierre Tran Ba Loc** pour son aide, sa disponibilité et son temps passé pour la sélection des dossiers ayant permis ce travail.

Merci au **Docteur François Severac** pour ses conseils avisés et à **Thibaut Goetsch** pour son aide précieuse, sa disponibilité et sa rapidité de travail pour la réalisation des analyses statistiques.

A l'issu de ce long chemin, je te remercie **maman**, pour ton soutien infailible qui m'a permis d'arriver jusque-là. Être ta fille est une fierté. Tu as fait la femme que je suis. J'espère te rendre au centuple l'amour que tu me donnes. Merci pour ta relecture assidue. Merci à **Rudy**. Qu'il est bon de se ressourcer dans votre maison du bonheur.

A mon frère, **Thomas**, qui restera pour toujours mon petit-frère, même si sa carrure a rendu ce terme ridicule depuis bien longtemps. La distance qui nous sépare ne ternira jamais l'affection que l'on se porte. Je vous félicite et vous souhaite tout le bonheur possible, à toi et **Cindy**, pour la naissance de mon premier neveu.

A **mon père**, pour ton humour et ta force. Je suis heureuse de te savoir si bien entouré par **Céline, Sarah, Emma, Victor** et ... Paco.

Merci à mes cousines, **Noémie** et **Marion**, dont les messages de soutien sont une vraie motivation. Merci à mon oncle **Jean-Michel**. Merci à mon oncle **Michel** et à **Valérie** qui ont toujours été là. Ces longues études m'ont éloigné de vous tous mais je compte bien vous retrouver.

Merci à mon oncle **Michel** et à **Valérie** qui ont toujours été là.

A mon cher et tendre, **Michaël**, qui illumine mon quotidien depuis notre rencontre. A tes côtés rien ne me semble impossible. Merci pour ta douceur, ton calme, ta tendresse et ta patience. Tu sais combien je t'aime.

A **Leslie**, la plus rayonnante et la plus drôle, plus qu'une amie, une sœur, rencontrée sur le chemin de l'internat. Merci pour tous ces moments partagés et ton soutien inébranlable. Merci pour toutes les belles personnes que tu m'as fait rencontrer, pour ne citer qu'elles : **Karine D, Marie Hamm** et **Nora**.

A **Claire**, peut-être la plus discrète du trio infernal mais assurément la plus efficace. Merci pour ton amitié, ton humour, tes bons conseils et en particulier ton goût des bonnes choses. Hâte de poursuivre nos aventures.

Aux copains dijonnais, dispersés entre Lyon, Nantes et Beaune, peu importe la distance notre amitié résistera à tout. **Manu F, Lucie** et **Yann, Pauline B** et **Manu B**, je suis comblée d'avoir été à vos côtés pour chaque événement de la vie. Bienvenue à **Léo**.

A **Manon** et **Marie D**, pour m'avoir fait découvrir l'Alsace. Je vous souhaite de mener à bien vos projets et de remplir cette belle maison de rires d'enfant(s).

Aux copains rencontrés au cours de mon premier semestre, les kneckes, **Marina, Kévin, Clothilde, Paul, Laura, Simon, Maxime** et **Morgane**. A tous ces bons moments passés sur Strasbourg, en randonnée ou dans un chalet au fond des Vosges. On s'y retrouve bientôt avec **Raphaël**.

A **Eva, Thomas** et **Stéphane**, avec qui j'adore refaire le monde autour d'un bon repas.

Aux co-internes de réanimation, co-internes raclette ou crêpes selon les saisons : **Romain, Léa, Quentin, Vivien, Antoine M** et **Antoine S**. Sans oublier **Laura**.

A toutes les belles rencontres au cours de l'internat. Je pense particulièrement à **Anne, Mathilde D, Madeleine** et **Vincent** ; à **Marie Heitz** ; à **Maria** ; à **Charlie** ; à **Marion M** ; à **Charlotte, Estelle** et **Mathilde H**. Merci à **Cécile** et **Pauline K** pour leur soutien au cours de ces dernières semaines.

Merci à toutes les formidables équipes paramédicales que j'ai pu croiser. En particulier l'équipe de Saint-François 2, ASH, aides-soignants, aides-soignantes, infirmiers et infirmières : je vous aime tous ! **Benoit Becker**, ta sympathie n'a d'égal que tes compétences, ta justesse et ton expertise auprès des patients sont un moteur pour tous.

A **ma grand-mère Yvonne** et à **Karine**.

A **Jérémie**, dont le sourire rayonne à jamais dans le cœur de ceux qui l'ont connu

Table des matières

Liste des tableaux	19
Liste des figures.....	19
GLOSSAIRE	20
INTRODUCTION.....	22
Physiologie de l'hémostase : formation du thrombus	23
Traitements anticoagulants disponibles.....	25
Indication des traitements anticoagulants.....	29
Risques liés aux traitements anticoagulants	35
Interactions médicamenteuses	44
Essor des anticoagulants oraux directs	49
Spécificité du sujet âgé.....	50
MATERIEL ET METHODES :	53
Objectifs	53
Méthodologie.....	53
Recueil de données	54
Analyses statistiques.....	56
Gestion des données manquantes	57
Déclaration	57
RESULTATS	58
Population.....	58
Accidents hémorragiques	63
Prise en charge.....	66
Accidents hémorragiques et surdosage en AVK.....	67
Mortalité, récurrence et devenir	68
Objectifs secondaires.....	69
DISCUSSION	72
Population de l'étude.....	72
Critères de sélection	73
Comparaison avec la littérature	74
Limites de l'étude.....	76
Intérêt de l'étude.....	77
Perspectives	78
CONCLUSION	81
ANNEXES :	83

Annexe 1 : Algorithme décisionnel, prévention du risque d'AVC et fibrillation atriale.....	83
Annexe 2 : Classification du niveau de gravité d'une embolie pulmonaire et score PESI.....	84
Annexe 3 : Principales interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux	85
Annexe 4 : Codes CIM-10 utilisés	86
Annexe 5 : Score de Charlson et probabilité de survie à 10 ans	88
Annexe 6 : Score de Walter.....	89
Annexe 7 : Echelle de Katz	90
Annexe 8 : Pyramides des âges, projection en 2040 et 2070	91
BIBLIOGRAPHIE	92

Liste des tableaux

Tableau 1 : Score CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	30
Tableau 2 : Posologie des AOD pour la prévention des AVC et embolies systémiques dans la FA non valvulaire.....	31
Tableau 3 : INR cible et prothèse valvulaire mécanique.....	32
Tableau 4 : Posologie des AOD dans la MTEV.....	35
Tableau 5 : Score HAS-BLED.....	37
Tableau 6 : Interactions pharmacocinétiques avec les anticoagulants.....	46
Tableau 7 : Caractéristiques de la population.....	60
Tableau 8 : Anticoagulants et leurs posologies.....	64
Tableau 9 : Comparaison AOD et AVK, variables quantitatives.....	69
Tableau 10 : Comparaison AOD et AVK, variables qualitatives.....	70

Liste des figures

Figure 1 : Cascade de la coagulation.....	24
Figure 2 : Mode d'action des principaux anticoagulants.....	28
Figure 3 : Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK.....	49
Figure 4 : Diagramme de flux.....	58
Figure 5 : Répartition en fonction des scores de Charlson, CHA ₂ DS ₂ -VASc et HAS-BLED.....	62
Figure 6 : Répartition en fonction de la capacité de marche, de la présence de chutes et de l'autonomie selon l'échelle de Katz.....	63
Figure 7 : Répartition selon le nombre de traitements pris par les patients et l'utilisation d'une posologie d'AOD ou d'HBPM adéquat ou non.....	64
Figure 8 : Répartition des accidents hémorragiques.....	66
Figure 9 : Répartition en fonction du taux d'hémoglobine, du nombre de CGR transfusé et de l'INR.....	67
Figure 10 : Courbes de survie.....	71
Figure 11 : Décès à 1 an en fonction de l'arrêt définitif ou non de l'anticoagulation.....	71

GLOSSAIRE

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

Anti-IIa / Anti-Xa : activité Anti facteur II activé / activité Anti facteur X activé

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : AntiVitamine K

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique

CGR : Culot Globulaire Rouge

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies version 10

DIM : Département d'Informatique Médicale

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : European Medicines Agency

EP : Embolie Pulmonaire

ESC: European Society of Cardiology

FA : Fibrillation Atriale

Facteur IIa / IXa / Xa / XIa : Facteur II activé / IX activé / X activé / XI activé

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTA : Hypertension Artérielle

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

MMS : Mini Mental Test de Folstein

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

P-gp : P-glycoprotéine

PMSI : Programme Médicalisé des Systèmes d'Information

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SMVF : Société française de Médecine Vasculaire

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

TCA : Temps de Céphaline Activé

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine

TP : Temps de Prothrombine

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

UF : Unité Fonctionnelle d'hospitalisation

INTRODUCTION

Les traitements anticoagulants sont utilisés en pratique courante pour le traitement et la prévention des pathologies thrombo-emboliques comme la maladie thrombo-embolique veineuse et les cardiopathies emboligènes (fibrillation atriale (FA) et prothèses valvulaires mécaniques). Le recours à ces traitements ne cesse d'augmenter avec un doublement des ventes des anticoagulants oraux entre 2000 et 2012 (1). Du fait de leur mode d'action, ces traitements entraînent inexorablement un risque d'accident hémorragique.

Lorsqu'un accident hémorragique survient sous anticoagulant, il se pose la question de continuer ou d'interrompre le traitement. Le médecin face à son patient, pèse le pour et le contre, la balance bénéfice-risque : faut-il arrêter le traitement et lui faire courir le risque d'un accident thrombotique, ou au contraire le poursuivre et prendre le risque d'une nouvelle hémorragie ? De multiples paramètres entrent en compte : l'indication de l'anticoagulation, le type d'hémorragie et sa cause, les caractéristiques du patient et le souhait de ce dernier.

Les patients hospitalisés en gériatrie aiguë, souvent très âgés avec de multiples comorbidités, présentent un risque thrombotique plus élevé que les plus jeunes. Le risque d'accident hémorragique s'avère aussi plus important. Cependant cette population est sous-représentée dans les essais cliniques, et souvent exclue des grandes études qui ont permis l'autorisation de mise sur le marché des nouveaux traitements anticoagulants cette dernière décennie.

L'objectif principal de ce travail est de décrire les caractéristiques des patients hospitalisés en gériatrie aiguë présentant une hémorragie sous anticoagulant qu'il soit en prise orale ou parentérale. Les objectifs secondaires sont de comparer les patients sous anticoagulants oraux en fonction du type de traitement reçu : AntiVitamine K (AVK) ou Anticoagulants Oraux Directs (AOD) et de comparer la mortalité à un an en fonction de l'arrêt définitif ou non de l'anticoagulation.

Physiologie de l'hémostase : formation du thrombus

Le *primum movens* pour la formation d'un thrombus réside dans la triade décrite par Virchow au XIX^e siècle, associant un facteur pariétal (lésion de l'endothélium vasculaire), un facteur hémodynamique (stase sanguine) et un facteur sanguin (hypercoagulabilité).

L'hémostase a pour but d'assurer l'intégrité du système vasculaire. Trois étapes sont nécessaires : l'hémostase primaire, la coagulation et enfin la fibrinolyse. En situation normale, l'endothélium vasculaire est lisse et non-thrombogène. Les plaquettes peuvent entrer en collision avec cet endothélium sans s'activer. En cas de lésion il devient pro-thrombogène déclenchant l'hémostase primaire, qui consiste en un recrutement des plaquettes puis leur activation pour obtenir un agrégat plaquettaire ou clou plaquettaire (2,3).

En parallèle à l'hémostase primaire, survient la cascade de la coagulation. Elle est initiée lorsque le sang entre au contact des plaquettes agrégées, permettant une amplification de la réaction d'hémostase. La cascade de la coagulation (Figure 1) aboutit à la formation massive de thrombine (aussi appelée facteur II activé ou IIa). La cascade de la coagulation est médiée par les facteurs de la coagulation, synthétisés par le foie et pour certains dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII, IX et X). Ces facteurs sont des proenzymes. La coagulation est une succession d'activations enzymatiques : un facteur activé acquiert son activité enzymatique, qui permet par protéolyse d'activer le facteur suivant et ainsi de suite. Les traitements anticoagulants ont pour cible ces différents facteurs. On distingue deux voies : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque, qui se rejoignent au niveau de la voie dite commune par l'activation du facteur X. Le facteur X activé (Xa) protéolyse le facteur II (prothrombine) en IIa (thrombine) transformant le fibrinogène (soluble) en fibrine (insoluble). La fibrine consolide le clou plaquettaire permettant la formation du thrombus. Cette cascade est régulée par des cofacteurs (comme le calcium) et par des inhibiteurs de la coagulation qui agissent comme des anticoagulants naturels. Par exemple l'antithrombine III inhibe le facteur IIa ainsi que les

facteurs IXa, Xa et XIa. Il existe d'autres inhibiteurs de la coagulation comme le système protéine C / protéine S.

Enfin la fibrinolyse permet d'assurer la reperméabilisation du vaisseau en détruisant le thrombus.

Pour explorer la coagulation on dispose de plusieurs tests biologiques :

- Le TP (Temps de Prothrombine), exprimé en pourcentage, explore la voie extrinsèque de la coagulation : les facteurs II, V, VII, X et le fibrinogène.
- L'INR (International Normalized Ratio) est le ratio standardisé TP patient/TP témoin. Sa normale se situe entre 70 et 140%.
- Le TCA (Temps de Céphaline Activé) explore la voie endogène de la coagulation, soit tous les facteurs sauf le VII et le XIII. Il s'agit d'un ratio entre temps patient et temps témoin. Sa normale se situe entre 0,80 et 1,20.

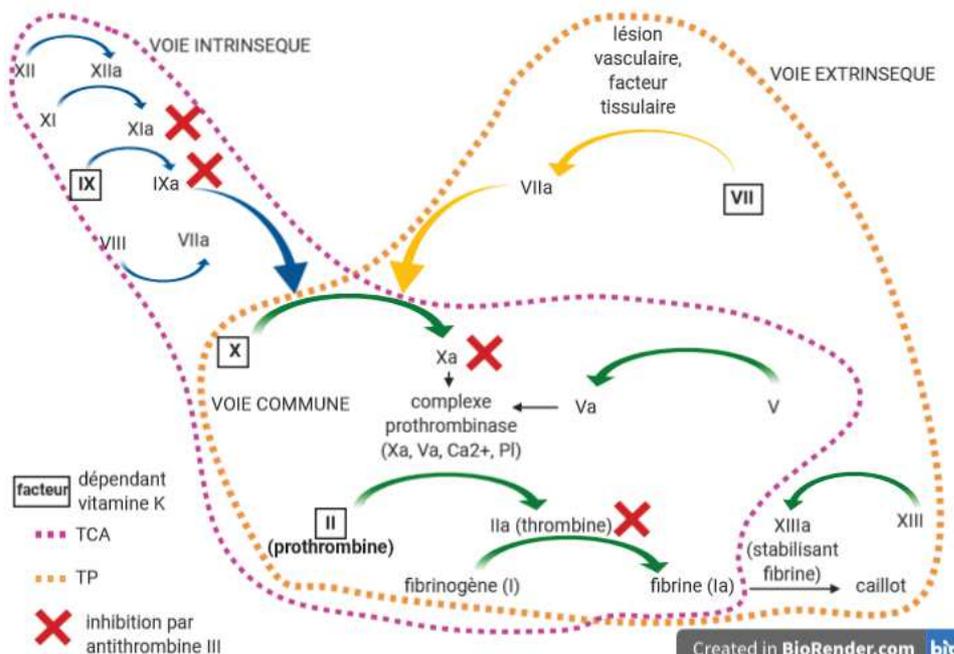


Figure 1 : Cascade de la coagulation.

D'après Bases physiopathologiques en hématologie(2)

Traitements anticoagulants disponibles

Il existe différentes classes d'anticoagulants en prise orale ou injectable (1,4). Leurs mécanismes sont résumés dans la figure 2.

Héparine et autres anticoagulants injectables :

L'héparine a été découverte en 1916 et est utilisée en pratique courante depuis les années 1940. Son action anticoagulante se fait indirectement en stimulant l'activité de l'antithrombine III. Elle s'y fixe par une structure constituée de 5 sucres (pentasaccharide) et en modifie sa conformation. En fonction de la longueur de la chaîne d'héparine, les activités anti-IIa et anti-Xa seront différentes. Les chaînes courtes ont préférentiellement une activité anti-Xa. L'héparine s'administre uniquement par voie injectable, il en existe deux types :

- L'Héparine Non Fractionnée (HNF), un polysaccharide sulfaté (extrait de l'intestin de porc), possède une activité anti-IIa et anti-Xa. L'héparine sodique s'administre par voie intra-veineuse continue et l'héparine calcique, par voie sous-cutanée. Du fait d'une variabilité inter et intra-individuelle importante et d'une forte liaison aux protéines plasmatiques, une surveillance biologique est indispensable. Il faut utiliser soit le TCA (objectif entre 1,5 et 3) soit l'activité anti-Xa (objectif entre 0,20 et 0,60) (1). La posologie s'adapte en fonction du poids et de ces paramètres biologiques. Du fait du risque de Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH), la surveillance régulière de la numération plaquettaire est indispensable, quelle que soit l'indication et la durée de traitement.
- L'Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) est obtenue par fragmentation de l'HNF. Elle est utilisée depuis la fin des années 1980. L'activité anti-Xa est prédominante par rapport à l'activité anti-IIa. Il y a une moindre variabilité inter et intra-individuelle et la demi-vie est plus longue. Son utilisation est donc plus aisée que l'HNF. L'élimination se fait quasi-exclusivement par voie rénale. Elle est

contre-indiquée en cas de clairance inférieure à 30 ml/minute selon Cockcroft. En cas de situation à risque de surdosage (insuffisance rénale avec une valeur de clairance inférieure à 60 ml/min, poids extrêmes ou situation d'hémorragie inexplicée) une surveillance biologique par mesure de l'activité anti-Xa est possible. Le risque de TIH est inférieur par rapport à l'HNF.

Un antidote est disponible, efficace sur les deux types d'héparines mais de façon bien moindre pour l'HBPM, il s'agit du sulfate de protamine. Ce dernier libère les complexes héparine-antithrombine III et forme des complexes inactifs et stables d'héparine-protamine.

Apparenté à l'héparine, le fondaparinux (commercialisé depuis 2002) est une molécule de synthèse constituée d'enchaînement de pentasaccharides se liant à l'antithrombine III avec une activité sélective anti-Xa.

D'autres anticoagulants injectables existent pour des indications très précises et ne sont pas utilisés en pratique courante pour la prophylaxie thrombo-embolique. Il s'agit (par ordre alphabétique) de l'antithrombine humaine, l'argatroban (Arganova[®]), la bivalirudine (Angiox[®]), la danaparoïde sodique (Orgaran[®]), le défibrotide (Défitelio[®]) et la protéine C (Protexel[®]).

Antivitamines K :

Les AVK sont utilisés depuis les années 1940. Ils inhibent la synthèse des facteurs dépendants de la vitamine K. Ces facteurs nécessitent pour leur synthèse une carboxylation de leurs acides glutamiques. Le mode d'action des AVK est indirect, ils empêchent la réduction de la vitamine K, privant ainsi l'enzyme carboxylase de son cofacteur.

Il y a plusieurs types d'AVK :

- Les dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol)
- Les dérivés de l'indanedione (fluindione)

Tous les AVK ont un métabolisme hépatique médié par le cytochrome P450 et se lient fortement aux protéines plasmatiques. Une interaction avec l'alimentation est possible en cas de consommation d'aliments riches en vitamine K (choux, brocolis, asperges, épinards...). Le temps de demi-vie est de l'ordre d'une trentaine d'heures pour la warfarine et la fluindione. Il est dépendant de la molécule et est soumis à une variabilité inter-individuelle.

Une surveillance biologique régulière est nécessaire en utilisant l'INR. La posologie est à adapter individuellement afin d'obtenir l'INR cible qui est défini en fonction des indications (en règle générale entre 2 et 3). Lors de l'initiation d'un traitement par AVK, dans l'attente d'obtenir l'INR cible, un traitement concomitant par héparine peut être nécessaire. Ces situations de relais sont à haut risque d'accidents hémorragiques. Le risque hémorragique augmente considérablement au-dessus de 4,5 puis de façon exponentielle au-dessus de 6. Lors d'un surdosage il convient en premier lieu de suspendre le traitement. En fonction de l'INR cible, une antagonisation est possible par prise orale de vitamine K (1 à 2mg). En cas d'hémorragie grave, il est nécessaire d'administrer en urgence de la vitamine K par voie intraveineuse, parfois associée à un Concentré de Complexe Prothrombinique (CCP) contenant notamment les facteurs II, IX et X (5).

Anticoagulants oraux directs :

Les AOD sont des molécules de synthèse. Le premier essai de mise sur le marché date de 2003 (mélagatran et ximélagatran). Ces molécules ont dû être retirées du fait d'une hépatotoxicité. Le dabigatran et le rivaroxaban ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en 2008, l'apixaban a suivi en 2011. Enfin l'edoxaban a une AMM depuis 2015 mais n'est pas à ce jour commercialisé en France.

Le mécanisme d'action des AOD est direct ciblant un facteur de la cascade de la coagulation. L'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban sont des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa. Le dabigatran est un inhibiteur sélectif du facteur IIa (administré sous la forme d'une prodrogue

appelée dabigatran éxetilate). La posologie varie selon les molécules et l'indication. Ils sont rapidement efficaces sans nécessité de relais et ont une demi-vie d'une douzaine d'heures, ce qui les rend plus facilement maniables que les AVK.

Le dabigatran a une élimination rénale à hauteur de 85% sous forme inchangée. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale pour une clairance inférieure à 30 ml/min. Un antidote est disponible depuis 2016. L'idarucizumab, fragment d'anticorps monoclonal humanisé, se fixe avec une affinité forte au dabigatran antagonisant son effet anticoagulant.

Le rivaroxaban et l'apixaban sont éliminés après métabolisation sous forme inactive, principalement par voie rénale pour le rivaroxaban et plutôt par voie fécale pour l'apixaban. Ils sont contre-indiqués pour une clairance inférieure à 15ml/min. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère une adaptation posologique est nécessaire. Contrairement au dabigatran, ils peuvent être broyés et administrés par sonde nasogastrique. Un antidote (andexanet alfa) a obtenu une AMM européenne conditionnelle en 2019, mais n'est pas encore commercialisé en Europe.

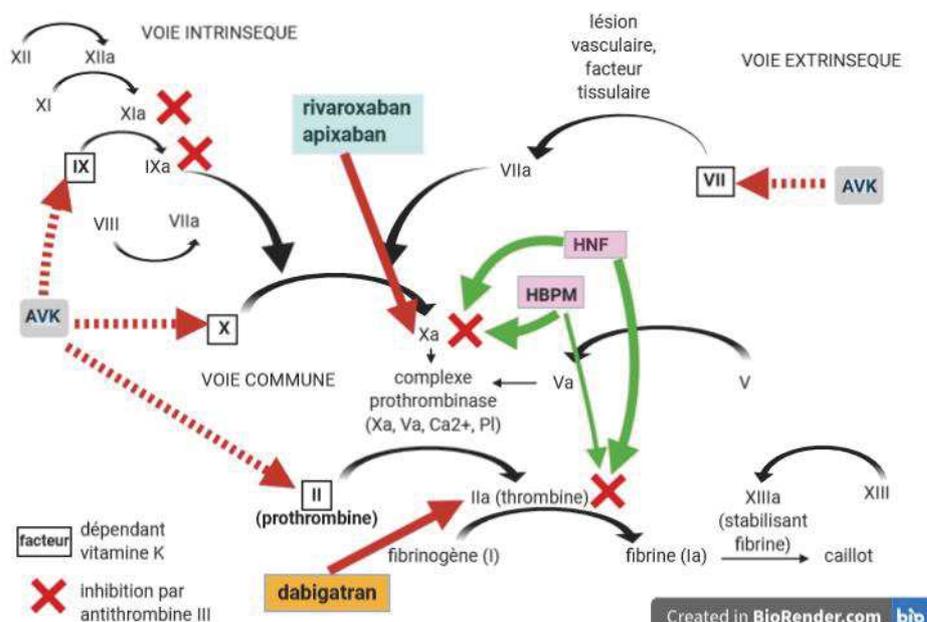


Figure 2 : Mode d'action des principaux anticoagulants

Indication des traitements anticoagulants

Les traitements anticoagulants sont indiqués dans le traitement ou la prévention thromboembolique de certaines pathologies ou situations à risque.

Cardiopathies emboligènes : fibrillation atriale et prothèses valvulaires cardiaques mécaniques

Fibrillation atriale :

La FA est une cause majeure d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'insuffisance cardiaque, de mort subite et de morbidité cardiovasculaire dans le monde. Un quart de la population de plus de 50 ans en Europe et aux Etats-Unis est concernée (6). La prévalence augmente avec l'âge. Lors de la survenue d'un AVC 20 à 30% des patients ont une FA. Au-delà de la problématique des AVC à la clinique bruyante, la FA favorise les lésions de la substance blanche au niveau cérébral. Ces lésions sont le fait de micro-embolies silencieuses et répétées qui entraînent un déclin cognitif à l'origine de troubles neurocognitifs majeurs d'origine vasculaire (7).

Les mécanismes à l'origine de la FA sont complexes et nombreux (hypertension artérielle (HTA), insuffisance cardiaque, valvulopathies, coronaropathie, obésité, diabète, prédisposition génétique, vieillissement...), à l'origine d'un remodelage de l'oreillette gauche et de sa dilatation. Ce remodelage auriculaire conduit à un processus de fibrose ayant pour conséquence une modification de l'électrophysiologie des cardiomyocytes (apparition de foyers électriques ectopiques et de circuits de réentrée). L'arythmie s'auto-entretient et aggrave le remodelage auriculaire tel un cercle vicieux. Il se crée alors un milieu prothrombogène par la classique triade de Virchow : facteur pariétal (lésions cardiomyocytaires), facteur hémodynamique (stase sanguine intra-auriculaire par perte de la contractilité auriculaire efficace) et hypercoagulabilité (activation plaquettaire locale).

L'utilisation d'une anticoagulation (AVK ou AOD) permet une réduction significative de la morbi-mortalité (8,9). Le score CHA₂DS₂-VASc (tableau 1) est utilisé pour évaluer le risque d'AVC et guide la décision thérapeutique de l'anticoagulation (10). Une anticoagulation est indiquée en cas de score supérieur ou égal à 1 pour les hommes et supérieur ou égal à 2 pour les femmes. Le risque hémorragique est évalué par le score HAS-BLED.

En 2016, l'European Society of Cardiology (ESC), recommande les AOD en première intention (Annexe 1), sauf en cas de FA dite valvulaire (présence d'une valve mécanique ou dans les rares cas de rétrécissement mitral) (6). Les dernières recommandations à ce sujet de la Haute Autorité de Santé (HAS) ont été mises à jour en 2018, désignant comme traitement de première intention les AVK ou les AOD à choisir au cas par cas en fonction des caractéristiques du patient (11).

Tableau 1 : Score CHA₂DS₂-VASc

	Points
Insuffisance cardiaque congestive (Signes d'insuffisance cardiaque ou FEVG altérée)	1
HTA (>140/90mmHg ou prise de traitement anti-hypertenseurs)	1
Age entre 65 et 74 ans	1
Age supérieur ou égal à 75 ans	2
Sexe féminin	1
Diabète	1
Antécédent thrombo-embolique (AVC, AIT ou embolies systémiques)	2
Maladie vasculaire (Cardiopathie ischémique, maladies vasculaires périphériques)	1

Concernant les AOD, l'ESC recommande sans distinction :

- le dabigatran, étude RE-LY (12),
- le rivaroxaban, étude ROCKET-AF (13),
- l'apixaban, étude ARISTOTLE (14),
- et l'edoxaban, étude ENGAGE AF TIMI (15).

Les posologies pour les différents AOD sont exposées dans le tableau 2. Les AVK sont prescrits avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3. En cas de FA non valvulaire, il n'est pas mentionné dans les recommandations européennes, la nécessité d'un relais à l'initiation des AVK. Il en est de même en cas d'interruption de l'anticoagulation par AVK ou AOD pour une intervention chirurgicale (16).

Tableau 2 : Posologie des AOD pour la prévention des AVC et embolies systémiques dans la FA non valvulaire

Molécule	Posologie	Situation justifiant une réduction de posologie
DABIGATRAN	150 mg x 2/jour 110mg x 2/jour	Si âge > 80 ans ou prescription concomitante de vérapamil A discuter au cas par cas en fonction du risque hémorragique si âge entre 75 et 80 ans, antécédent de gastrite, RGO, œsophagite, ou autres situations à risque hémorragique Contre-indication si clairance de la créatinine < 30 ml/min
RIVAROXABAN	20 mg 1/jour 15 mg 1/jour	En cas d'insuffisance rénale avec clairance entre 15 et 49 ml/min Contre-indication si clairance < 15 ml/min
APIXABAN	5 mg 2/jour 2,5 mg 2/ jour	Si présence d'au moins deux des caractéristiques suivantes : - Age \geq 80 ans - Poids corporel \leq 60 kg - Créatinine \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/L) OU si insuffisance rénale avec clairance entre 15 et 29 ml/min Contre-indication si clairance < 15 ml/min

D'après ANSM et Vidal (1,4) - RGO : Reflux gastro-œsophagien

Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques :

En cas de traitement chirurgical d'une valvulopathie par prothèse mécanique, une prévention du risque de thrombose de prothèse est indispensable au long cours. Comme le rappelle les recommandations de l'ESC de 2017, seuls les AVK sont utilisables avec un INR cible qui dépend des facteurs de risques du patient et du type de prothèse mécanique (tableau 3) (17). A l'initiation du traitement et en cas de chirurgie programmée nécessitant l'arrêt des AVK, un relais avec de l'héparine est indispensable.

Tableau 3 : INR cible et prothèse valvulaire mécanique

Risque thrombogène lié au type de prothèse :	Facteurs de risque thrombogène du patient : Remplacement valve mitrale ou tricuspide, Antécédent de thrombose de valve, Fibrillation atriale, Rétrécissement mitral, Fraction d'éjection ventriculaire gauche <35%.	
	Aucun	Au moins 1 facteur de risque
Faible	2,5	3,0
Modéré	3,0	3,5
Elevé	3,5	4,0

Le risque thrombogène varie selon le type de prothèse : faible risque pour les prothèses à double ailettes implantées actuellement, risque élevé pour les anciennes prothèses à billes et certaines prothèses à disque. D'après les recommandations ESC 2017 (17)

Avoir un INR labile est un facteur de risque indépendant d'augmentation du risque de décès.

La surveillance régulière de l'INR est indispensable. En cas d'INR supérieur à 6, une réversion sera nécessaire afin d'éviter à tout prix un saignement majeur. L'utilisation de vitamine K intraveineuse ou de CCP doit être réservée aux situations hémorragiques sévères : hémostase locale impossible, prise en charge chirurgicale en urgence, nécessité de transfusion, instabilité hémodynamique, atteinte d'un organe vital ou risque vital. Comme pour toute indication d'anticoagulation, l'enjeu est donc de prévenir le risque thrombotique tout en limitant le risque hémorragique :

- Eviter la thrombose, qui entraînerait une augmentation de l'INR cible, voir une prise en charge par fibrinolyse, et donc *in fine* une augmentation du risque hémorragique.
- Eviter l'accident hémorragique, nécessitant la suspension voire la réversion de l'anticoagulation et une augmentation du risque de thrombose.

Par décision de l'Agence européenne des médicaments (EMA), les AOD ne sont pas autorisés dans cette indication suite à l'arrêt prématuré de l'essai clinique RE-ALIGN fin 2012 (18,19). Cet essai comparait le dabigatran à la warfarine chez des patients ayant eu une chirurgie de remplacement de valve cardiaque mécanique. Les posologies de dabigatran étaient comprises entre 150 mg deux fois par jour et 300 mg deux fois par jour. Le risque d'évènements thrombo-

emboliques (AVC ou thrombose de valve) et d'événements hémorragiques étaient plus importants chez les patients traités par dabigatran, ce qui a entraîné l'arrêt de l'étude.

Maladie thrombo-embolique veineuse

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) regroupe principalement l'Embolie Pulmonaire (EP) et les Thromboses Veineuses Profondes (TVP) proximales des membres inférieurs. Le traitement anticoagulant dans cette indication relève de plusieurs cas de figure :

- le traitement en phase aiguë, puis selon les cas, le maintien au long cours ;
- les situations à risque de thrombose veineuse (après une chirurgie ou lors d'une hospitalisation) nécessitant une anticoagulation à posologie préventive.

Les thromboses veineuses superficielles, les thromboses veineuses distales des membres inférieurs et les thromboses des membres supérieurs sont plus rares et relèvent d'une prise en charge spécifique.

La MTEV est la 3^e cause la plus fréquente d'accidents cardio-vasculaires après l'infarctus du myocarde et l'AVC. On dénombre 8 fois plus de TVP à partir de 80 ans qu'à 50 ans. Il existe de multiples facteurs de risque, temporaires ou permanents voire génétiques qui vont dicter la durée de l'anticoagulation après la survenue d'une MTEV. Les dernières recommandations européennes datent de 2019 (20). La Société Française de Médecine Vasculaire (SMVF) associée à la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) ont aussi publié des recommandations en 2019 (21).

En phase aiguë, la prise en charge diffère selon le niveau de gravité. Dans tous les cas il s'agit d'une urgence thérapeutique. Lors d'une TVP, le risque est la migration du thrombus dans l'artère pulmonaire à l'origine de l'EP, avec des conséquences hémodynamiques et des effets sur les échanges gazeux. Le niveau de gravité d'une embolie pulmonaire est classé selon le niveau de risque : faible, intermédiaire (divisé en intermédiaire faible et intermédiaire fort) et

élevé (22, 23). La présence d'une instabilité hémodynamique avec une dysfonction ventriculaire droite classe d'emblée en risque élevé. Les détails de cette classification sont présentés en annexe 2.

En cas d'EP à risque élevé, le traitement par HNF par voie intra-veineuse continue doit être débuté en urgence, parfois associé à une fibrinolyse ou une thrombectomie. En cas d'EP à risque intermédiaire fort, une anticoagulation parentérale (HBPM ou fondaparinux) est à privilégier. Par la suite un relais oral sera possible.

En cas de TVP ou d'EP à risque intermédiaire faible ou d'EP à risque faible, il est recommandé de prescrire plutôt une anticoagulation orale par AVK ou AOD (tableau 4), ou une HBPM en cas de néoplasie. Le rivaroxaban et l'apixaban peuvent être débutés d'emblée, en respectant une période avec dose de charge. Cette dose de charge vise à couvrir la période la plus à risque de récurrence de MTEV dans les premières semaines après l'évènement. Il n'y a pas d'adaptation à la fonction rénale pour ces deux molécules dans cette indication. Cependant dans les études sur la MTEV, le rivaroxaban n'a pas été étudié en cas de clairance inférieure à 30 ml/min ni en cas de clairance inférieure à 25 ml/min pour l'apixaban (24–26). Le dabigatran a eu une AMM européenne pour la MTEV mais n'est pas remboursé dans cette indication en France (27). Pour les AVK, un relais avec une anticoagulation parentérale est nécessaire pendant au minimum 5 jours, jusqu'à obtenir deux INR consécutifs à 24h d'intervalle dans la cible (entre 2 et 3).

Par la suite suivra une anticoagulation de 3 à 6 mois, soit par AOD, AVK (INR cible entre 2 et 3), ou HBPM en cas de néoplasie. En cas de premier épisode d'une MTEV dite provoquée (survenue dans le contexte d'un facteur de risque transitoire ou réversible), un arrêt dès 3 mois est possible. La poursuite d'une anticoagulation au-delà de 6 mois en prévention secondaire est indiquée en cas de MTEV non provoquée, récidivante ou en cas de persistance d'un facteur de risque majeur (néoplasie active, thrombophilie...). En cas d'utilisation au long cours des AOD

une diminution de posologie est possible (28,29). A noter que les AOD sont contre-indiqués en cas de syndrome des anti-phospholipides (30).

Dans les cas où une anticoagulation préventive (prévention primaire) est nécessaire, une HBPM ou les AOD seront utilisés en première intention avec une posologie spécifique. C'est le cas par exemple après une chirurgie, lors d'une hospitalisation pour un motif médical ou lors d'une immobilisation pour fracture. Le risque hémorragique est moindre puisque l'anticoagulation à dose préventive est « iso-coagulante », c'est-à-dire qu'elle rétablit le niveau de « coagulabilité » au niveau physiologique dans un contexte d'hypercoagulabilité transitoire.

Tableau 4 : Posologie des AOD dans la MTEV.

Molécule	Dose de charge	3 à 6 premiers mois après la dose de charge	Après 6 mois si indiqué
Rivaroxaban	15 mg 2/jour pendant 3 semaines	20 mg 1/jour	10 mg 1/jour
Apixaban	10 mg 2/jour pendant 7 jours	5 mg 2/ jour	2,5 mg 2/jour

Le dabigatran n'est pas remboursé en France dans cette indication (1,4,20,21).

Risques liés aux traitements anticoagulants

Le risque principal de ces traitements est l'hémorragie. Elle peut survenir dans tous les territoires avec une gravité variable. Ce risque est particulièrement important pour les personnes âgées, d'autant plus en cas de comorbidités telles qu'une insuffisance rénale ou hépatique ou en cas d'interactions médicamenteuses.

Les traitements anticoagulants sont parmi les médicaments les plus pourvoyeurs d'accidents iatrogènes graves en France. Selon l'Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables graves liés aux Soins (ENEIS 1 et 2), 37% en 2004 et 31% en 2009 des évènements indésirables graves liés à un médicament concernaient un traitement anticoagulant. La moitié de ces évènements serait évitable (31,32). Toujours dans l'enquête ENEIS, 13% des hospitalisations en lien avec un effet indésirable étaient des hémorragies sous AVK (soit 17000 hospitalisations par an). De

façon similaire dans l'étude EMIR, en 2007, les AVK avaient la plus forte incidence pour les hospitalisations pour effets indésirables (12,3%) (33). Dans son rapport de 2014, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) estime le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK à environ 5 000 cas par an en France.

Différentes actions de l'ANSM sont mises en œuvre pour limiter les risques, notamment la diffusion de documents d'information pour les professionnels de santé et les patients (carnet de suivi AVK, règles d'or sous AVK, carte de patient sous anticoagulant).

Risque hémorragique :

Schulman et Kearon (34) ont défini en 2005 l'hémorragie majeure sous anticoagulant comme toute hémorragie ayant conduit au décès, ou survenant dans un territoire ou un organe critique (hémorragie intracrânienne, rachidienne, oculaire, rétropéritonéale, hémarthrose, péricardique, intramusculaire avec syndrome compartimental) ou bien toute hémorragie à l'origine d'une baisse de l'hémoglobine de 2 g/dl ou plus. Dans cette étude nationale de l'assurance maladie sur le bénéfice/risque des AOD versus AVK (projet « Nouveaux Anticoagulants et Risques Associés » (NACORA), étude NACORA-BR), le critère de jugement principal retenu était la survenue d'une hémorragie majeure, qui était définie par : soit une hémorragie ayant entraîné une hospitalisation, ou une hémorragie intracrânienne, gastro-intestinale, du tractus génito-urinaire, des voies pulmonaires, intra-péritonéale, ou intra-articulaire, soit une anémie post-hémorragique (35). Les définitions sont donc variables.

Une hémorragie peut survenir dans tout territoire, généralement favorisée par une lésion sous-jacente ou un traumatisme. La gravité dépend de l'importance de l'hémorragie et de sa localisation. Le risque est majoré en cas de surdosage pouvant être favorisé par toute situation médicale aiguë (infection, décompensation cardiaque, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, HTA...) ou en cas d'interaction médicamenteuse.

Le risque hémorragique est évalué à l'aide de scores. Le score le plus utilisé et mis en avant dans les recommandations françaises et internationales est le score HAS-BLED. Ce score évalue le risque annuel de survenue d'une hémorragie majeure chez les patients sous anticoagulant pour une FA (36). Il a été défini par l'ESC en 2010. Il est utilisé par extension dans les autres indications. HAS-BLED est l'acronyme en anglais des différents facteurs de risque hémorragiques utilisés pour le calculer (tableau 5). Il définit le risque hémorragique entre 0 et 8 points. En cas de score entre 0 et 2, le risque est dit faible. A partir de 3, il est considéré comme élevé. Ce score n'a pas pour but d'établir une contre-indication à la prescription d'un anticoagulant mais de prédire le risque hémorragique pour prendre les précautions nécessaires. Il s'agit de diminuer les facteurs de risques hémorragiques potentiellement réversibles : contrôler l'HTA, équilibrer l'INR ou changer de molécule, limiter la consommation d'alcool et la prise de traitements concomitants qui augmentent le risque hémorragique...

Tableau 5 : Score HAS-BLED

	Points
HTA	1
Insuffisance rénale (créatinine \geq 200 μ mol/L, dialyse ou transplantation)	1
Insuffisance hépatique (cirrhose, bilirubine $>2N$ ou transaminase $> 3N$)	1
Accident hémorragique majeur (antécédent ou prédisposition)	1
INR labile	1
Age > 65 ans	1
Prise concomitante d'AINS ou antiagrégants	1
Alcool	1

Entre 0 et 2, risque faible. Risque élevé si ≥ 3 .

Avoir un antécédent d'hémorragie majeure est un facteur de risque de survenue d'hémorragie sous anticoagulant et fait partie des items du score HAS-BLED. Les hémorragies mineures, bénignes (hématome sous cutané, saignement hémorroïdaire ou épistaxis) sont beaucoup plus fréquentes et gênantes pour les patients, entraînant un risque de non compliance au traitement.

Dans une étude publiée en 2018, menée sur 6 771 patients sous anticoagulants pour une FA, 1357 avaient présenté des saignements mineurs, sans nécessité à un recours médical. Dans cette étude, la survenue de saignements bénins n'était pas associée à une augmentation du risque de survenue d'hémorragie majeure dans les 6 mois (37).

En 2008, Schulman et *al.* ont publié une série de recommandations concernant les traitements antithrombotiques (8^e édition) sous l'égide de l'American College of Chest Physicians. Un de leurs articles concerne les complications hémorragiques (38). Ils retiennent comme facteurs de risque d'hémorragie sous AVK, l'intensité de l'anticoagulation (moins d'accident pour une cible d'INR entre 2 et 3 que supérieure à 3), la durée de l'anticoagulation et les caractéristiques du patient (âge, HTA, AVC, diabète, insuffisance rénale, alcoolisme, maladie hépatique, éducation au traitement et polymédication). Pour les AVK, ils retiennent un risque d'hémorragie majeur de 0,3 à 0,5% par an, et d'hémorragie intracrânienne de 0,2% par an. Le risque hémorragique est détaillé pour chaque indication. En cas de MTEV, le risque hémorragique est le plus important dans les 3 premiers mois. Dans 81% des cas il s'agit d'hémorragies extracrâniennes dont 2/3 sont mortelles. En cas de FA, le risque annuel de saignement majeur est de 2,3% pour les personnes de 75 ans et plus, contre 1,7% chez les sujets jeunes. Le risque de saignement intracrânien est de 1,8% par an chez les 75 ans et plus contre 0,6% chez les jeunes. Pour les porteurs de valves prothétiques le risque annuel est compris entre 1 et 19% et est dépendant de l'INR cible, du délai après la chirurgie et de la prise concomitante d'aspirine.

Hémorragie intracrânienne :

Une hémorragie intracrânienne peut survenir soit de façon provoquée par un traumatisme (chute avec traumatisme crânien), soit de façon spontanée (rupture d'un micro-vaisseau au niveau cérébral).

En cas de traumatisme crânien sous anticoagulant, l'HAS recommande une hospitalisation de 24 h pour surveillance et la réalisation d'un scanner cérébral, immédiatement en cas de signe neurologique ou dans un délai de 4 à 6 heures dans les autres cas. En cas de traumatisme, il peut survenir un hématome sous-dural aigu et/ou une hémorragie intra-parenchymateuse. Plus rarement il peut s'agir d'un hématome extra-dural en cas de lésion d'une artère méningée. Chez le sujet âgé, l'hématome sous dural peut se former très progressivement (hématome sous dural chronique) sur plusieurs semaines voire plusieurs mois après un traumatisme crânien parfois minime et passé inaperçu. Le risque d'hémorragie intracrânienne d'origine traumatique augmente avec l'âge et en cas de troubles neurocognitifs, du fait du risque de chute. La prise d'une anticoagulation augmente le risque de mortalité en cas d'hémorragie mais ne semble pas en augmenter la fréquence (sauf en cas de situation de surdosage) (39,40). En cas de surdosage sous AVK, le risque double pour chaque augmentation d'INR de 1 point (38).

L'hémorragie intracérébrale spontanée ou l'accident vasculaire cérébral hémorragique sont favorisés en premier lieu par l'HTA, à l'origine d'une vasculopathie. Plus rarement il s'agit d'une angiopathie amyloïde (caractérisée par des dépôts amyloïdes dans la paroi des petits et moyens vaisseaux cérébraux) (41). L'hémorragie peut être profonde (noyaux gris centraux, thalamus, capsule interne...), lobaire, cérébelleuse ou concerner le tronc cérébral. Sous anticoagulant, les hémorragies extra-lobaires (notamment cérébelleuses) seraient plus fréquentes et il y aurait plus souvent une extension intra-ventriculaire. Cependant les données de la littérature sont discordantes à ce sujet (42–44).

Le pronostic d'une hémorragie intracrânienne est lié à sa localisation et à sa taille. Le syndrome de masse induit par l'hémorragie survenant dans une boîte crânienne inextensible, entraîne une hypertension intracrânienne pouvant mener jusqu'à l'engagement cérébral. L'arrêt du traitement anticoagulant associé à une réversion (quand elle est possible), quelle que soit

l'indication de l'anticoagulation, est indispensable. Une prise en charge neurochirurgicale est parfois nécessaire.

Dans la littérature, il est clair que la non reprise de l'anticoagulation est liée à un excès de mortalité, de survenue d'accident ischémique et serait associée à une moins bonne récupération fonctionnelle (45,46).

Il n'y a pas de consensus concernant le délai pour réintroduire l'anticoagulation après un accident hémorragique :

- En cas de prothèse valvulaire cardiaque mécanique, ce délai doit être le plus court possible, en général l'héparine est reprise 3 jours après l'évènement et les AVK dès 7 jours (47).
- En cas de FA, la reprise ou non de l'anticoagulation dépend des caractéristiques du patient, à adapter au cas par cas, en fonction du risque thrombotique et de récurrence hémorragique, de la localisation et de l'étiologie. Dans le cas d'une hémorragie en lien avec une angiopathie amyloïde le rapport bénéfice-risque à la reprise de l'anticoagulation est défavorable. Dans le cas d'un patient âgé chutant à répétition, l'appréciation du rapport bénéfice-risque est soumise au ressenti du clinicien. En l'absence de contre-indication, l'ESC recommande de réintroduire un AOD en première intention. Le délai proposé est d'attendre au minimum 4 semaines, à discuter après avis neurologique ou neurochirurgical selon l'évolution des lésions (48,49).

Hémorragie digestive aiguë :

On distingue l'hémorragie digestive haute en amont de l'angle duodéno-jéjunal de l'hémorragie digestive basse (préférentiellement colorectale ou anale). Les causes sont multiples : ulcérations

gastro-duodénales, varices et autres lésions en lien avec une hypertension portale, œsophagite, cancer, angiodysplasie, diverticules coliques, colites ischémiques.... Si les traitements anti-agrégants et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont des facteurs de risque reconnus d'hémorragie digestive haute, les anticoagulants sont eux plutôt décrits comme étant un facteur de risque de mortalité (50). Dans la littérature, les données concernant le risque de récurrence de saignement sous anticoagulant sont partagées (50–53). En cas d'hémorragie digestive, le risque vital est lié au risque de choc hémorragique. Là encore, un arrêt de l'anticoagulation associé à une réversion (si elle existe) est nécessaire. Une transfusion de produits sanguins labiles est souvent indispensable. La réalisation d'une endoscopie digestive a un but diagnostique et parfois thérapeutique.

En cas de prothèse valvulaire cardiaque mécanique, il faudra réduire l'interruption au maximum. En cas de FA non valvulaire, les auteurs s'accordent pour une reprise de l'anticoagulation 7 jours après l'évènement hémorragique (48,51–54). Cela reste à discuter en cas de lésion sous-jacente à haut risque de récurrence de saignement (lésion néoplasique, angiodysplasie, varices œsophagiennes...).

Hématurie :

L'hématurie est macroscopique et d'origine urologique, due à un traumatisme (pose traumatique de sonde urinaire) ou à une lésion de l'arbre urinaire (cancer urothélial, lésion post-radique...). Le traitement anticoagulant peut favoriser sa survenue ou l'aggraver. On retrouve peu de données dans la littérature concernant le risque sous anticoagulant. Une méta-analyse a été publiée en 2018, rapportant la survenue d'hématuries plus fréquentes sous anticoagulants que sous antiagrégants, avec un risque plus élevé sous anticoagulation orale (55). Il y aurait plus d'hématurie sous warfarine que sous AOD, alors que les AOD seraient associés à un risque plus

élevé d'hématuries graves (avec nécessité d'hospitalisation ou de transfusion). Le risque principal d'une hématurie est le caillottage intra-vésical à l'origine d'une rétention urinaire. En cas d'hématurie, la pose d'une sonde 3 voies avec mise en place d'un lavage vésical permet de limiter ce risque. En cas de caillottage, une prise en charge urologique urgente par décaillottage à la seringue ou par voie endoscopique est nécessaire. L'hématurie peut être abondante à l'origine d'une anémie nécessitant une transfusion, cependant le risque hémodynamique est moindre qu'en cas d'hémorragie digestive par exemple. L'arrêt de l'anticoagulation se discute au cas par cas selon l'indication.

Hémorragie intramusculaire :

Une hémorragie intramusculaire survient préférentiellement au niveau des muscles iliopsoas, grands droits, quadriceps et glutéaux. La prise d'un traitement anticoagulant et l'âge avancé sont des facteurs de risque d'hématome spontané ou traumatique. Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant les AOD. Sous AVK, l'augmentation de l'INR est associée à une plus forte gravité (56,57). En cas de saignement actif, il y a un risque de choc hémorragique, dans ce cas une embolisation en radiologie interventionnelle pourra être proposée (58).

Hémarthrose :

L'hémarthrose est décrite par Schulman et *al.* comme une hémorragie majeure (34). En dehors de cas rapportés, on trouve peu de données dans la littérature. Il s'agit surtout d'hémorragies post-traumatiques (chute, ponction ou injection intra-articulaire) principalement au niveau du genou. Un cas est rapporté dans la littérature d'une patiente sous AVK avec hémarthrose récidivante au niveau d'un genou sans traumatisme (59).

Autres risques :

Il a été rapporté des manifestations immuno-allergiques sous AVK : de la simple réaction cutanée urticarienne au DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) voir un œdème de Quincke, mais aussi des cas d'insuffisance rénale, de vascularites ou d'atteinte hépatique (1,4). Le risque est plus important sous fluindione dans les six premiers mois de traitement. C'est ce qui a motivé l'ANSM en décembre 2018 à restreindre les indications thérapeutiques de la fluindione aux seuls renouvellements de traitement des patients déjà bien équilibrés (60).

Pour les AOD, il est rapporté des troubles digestifs (nausées, diarrhées), des anomalies de la fonction hépatique, la survenue de thrombopénie et des manifestations cutanées (4). Dans l'étude de phase III RE-LY, le risque d'infarctus du myocarde était augmenté sous dabigatran par rapport à la warfarine (12).

Sous héparine, le risque majeur est la thrombopénie (1). La thrombopénie de type I, plus fréquente, d'intensité modérée (plaquettes $> 100\ 000/ \text{mm}^3$), survient avant le 5^e jour de traitement. La thrombopénie de type II est la TIH. D'origine immunologique, elle est associée à la survenue de thromboses artérielles et veineuses. Elle est suspectée en cas de chute des plaquettes de plus de 30% par rapport à la dernière numération plaquettaire précédent l'introduction d'héparine. Elle survient en général entre le 5^e et le 21^e jour. Le risque de TIH est moindre sous HBPM que sous HNF. En cas de thrombopénie de type 1, l'héparine peut être poursuivie, alors qu'une TIH oblige l'arrêt immédiat et contre-indique la réintroduction. Par ailleurs, il a été rapporté des cas de nécrose cutanée au point d'injection. En cas de traitement prolongé, il est décrit un risque d'ostéoporose (4).

Pour toutes ces molécules, il y a un risque allergique, de la simple réaction cutanée aux réactions anaphylactiques les plus graves.

Interactions médicamenteuses

L'héparine et les anticoagulants oraux ont chacun des particularités pharmacocinétiques qui les rendent sensibles aux interactions médicamenteuses (1,4). En cas d'interaction, il y a un risque de toxicité à l'origine d'accidents hémorragiques. Dans cette étude rétrospective publiée en 2014, concernant les effets indésirables sous dabigatran rapportés dans les registres nationaux en Australie, au Canada et aux USA, il ressort qu'une large part des effets indésirables rapportés sont liés à une interaction médicamenteuse (de 34,1% à 51,1% selon les pays étudiés) (61). Ce risque augmente avec la polymédication (62). La liste des médicaments interagissant avec les anticoagulants oraux est présentée en annexe 3.

Liaison aux protéines plasmatiques :

Dans le sang, un médicament est sous deux formes. La forme libre, diffusible dans les tissus est la forme pharmacologiquement active. La forme liée aux protéines plasmatiques qui permet son transport sous forme inactive (63). L'albumine est la principale protéine plasmatique jouant ce rôle. Tous les médicaments ne se lient pas aux protéines de la même façon (en fonction de l'acidité, du caractère hydrophile ou lipophile...). Les médicaments anticoagulants oraux ont une forte affinité de liaison aux protéines plasmatiques : 97% pour les AVK, 92 à 95% pour le rivaroxaban, 87% pour l'apixaban, et dans une moindre mesure 35% pour le dabigatran. L'HNF est fortement liée aux protéines plasmatiques contrairement à l'HBPM.

La liaison aux protéines ne dépend pas que de l'affinité de la molécule. Plusieurs facteurs entrent en ligne de compte, par exemple la concentration disponible de protéines fixatrices (diminuée dans les situations d'hypoalbuminémie chez les sujets dénutris, le syndrome néphrotique ou l'insuffisance hépatique...). Il existe des inhibiteurs diminuant l'affinité, comme l'augmentation de l'urée dans les situations d'insuffisance rénale (cationisation de l'albumine par l'urée), les acides gras libres ou la bilirubine. Enfin si deux médicaments susceptibles de se fixer sur le même site protéique sont administrés concomitamment, il y a un

phénomène de compétition. Celui qui a la plus forte affinité fait déplacer celui qui a l'affinité la plus faible, ce qui augmente sa fraction libre.

Métabolisme :

Les AVK, le rivaroxaban et l'apixaban ont un métabolisme hépatique. Il s'agit de réactions enzymatiques d'oxydation mettant en jeu le système des cytochromes P450 (CYP450) (64). Ce système est divisé en de multiples familles et sous-familles. Le CYP3A4 est impliqué dans le métabolisme d'environ 50% des médicaments au niveau hépatique ou entérocytaire. La majorité des médicaments sont métabolisés simultanément par plusieurs CYP. Les molécules citées ci-dessus, empruntent la voie du CYP3A4 pour aboutir à des métabolites inactifs. L'activité enzymatique de ces voies métaboliques peut être induite ou inhibée par d'autres médicaments. Si un inducteur (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine...) est administré concomitamment, alors l'efficacité du médicament va diminuer. *A contrario*, les médicaments avec un effet inhibiteur augmentent la concentration plasmatique des autres médicaments. Ils seront dégradés moins rapidement avec un risque de surdosage et de toxicité. Les antifongiques azolés et les macrolides sont des inhibiteurs du CYP3A4, interagissant avec les AVK, le rivaroxaban et l'apixaban (Tableau 6). D'autres substances peuvent provoquer des interactions, par exemple le jus de pamplemousse inhibe le CYP3A4. Le millepertuis utilisé en phytothérapie est connu pour être un puissant inducteur enzymatique.

La P-glycoprotéine (P-gp) est une protéine transmembranaire de la famille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette). Elle permet le transport actif et unidirectionnel de substances à travers la membrane cytoplasmique (63). Sa localisation est ubiquitaire (intestins, reins, foie, système immunitaire, barrière hémato-encéphalique...). Elle limite l'absorption des médicaments à partir du tractus gastro-intestinal et en favorise l'élimination dans les urines et la bile. Comme pour le système CYP450, il y a un important polymorphisme génétique. Il existe aussi des inducteurs et des inhibiteurs. Les médicaments transportés sont quasiment les mêmes

que ceux dont le métabolisme dépend du CYP3A4. P-gp et CYP3A4 fonctionnent ensemble, d'ailleurs leurs gènes sont régulés par les mêmes récepteurs nucléaires (65). Le dabigatran est aussi un substrat de la P-gp (sans être métabolisé par la voie des cytochromes). Le vérapamil, le diltiazem et l'amiodarone interagissent avec les anticoagulants par cette voie (Tableau 6).

Sous AVK, l'impact de ces interactions est évaluable par le dosage de l'INR ce qui permet d'adapter la posologie. Ce n'est pas possible pour les AOD. Cette étude post hoc de Piccini et al., met en évidence que la prise de 5 médicaments ou plus chez des patients sous rivaroxaban pour une FA est associée à une augmentation du risque hémorragique (66).

Tableau 6 : Interactions pharmacocinétiques avec les anticoagulants

Inhibiteur enzymatique	Voie(s) métabolique(s) concernée(s)	Inducteur enzymatique	Voie(s) métabolique(s) concernée(s)
Amiodarone	Compétition P-gp	Carbamazépine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2
Digoxine	Compétition P-gp	Phénytoïne	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2
Diltiazem et vérapamil	Compétition P-gp et faible inhibition CYP3A4	Phénobarbital	Inducteur P-gp et CYP3A4
Macrolides : clarithromycine et érythromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	Rifampicine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2
Antifongiques azolés : Itraconazole, kétoconazole et posaconazole	Compétition P-gp, BCRP et inhibition CYP3A4	Antiviraux : éfavirenz, névirapine, griséofulvine	Inducteur CYP3A4
Fluconazole	Inhibition modérée CYP3A4	Millepertuis	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2
Inhibiteurs de la protéase : ritonavir, atazanavir...	Incidence sur P-gp et inhibition CYP3A4		
Ciclosporine et tacrolimus	Compétition P-gp		
Jus de pamplemousse	Inhibition CYP3A4		

D'après ANSM (1)

Autres interactions :

La prise concomitante d'antiagrégants (aspirine (67–69) ou inhibiteurs de la GPIIb/IIIa) augmente le risque hémorragique. En effet, l'association d'un anticoagulant avec un antiagrégant inhibe les deux phases de l'hémostase. Il est parfois nécessaire de les associer. Après un syndrome coronarien aigu (SCA) ou après la pose d'un stent, avec une indication

concomitante à une anticoagulation, une trithérapie est nécessaire (bi-antiagrégation avec un anticoagulant).

Dans le cadre d'une FA ou d'une prothèse valvulaire mécanique, l'ESC recommande d'utiliser plutôt l'aspirine et le clopidogrel et de limiter au maximum la durée de la trithérapie (1 mois en cas d'angioplastie, 3 à 6 mois selon le risque hémorragique en cas de SCA). Par la suite il est proposé de poursuivre une bithérapie (aspirine ou clopidogrel) associé à un anticoagulant oral jusqu'à un an après l'évènement. Au long cours, la poursuite d'un anticoagulant oral seul est recommandée (6,17).

En cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) chez un patient avec une indication d'anticoagulation au long cours, l'ESC recommande une anticoagulation orale en monothérapie chez les patients asymptomatiques ou traités par chirurgie. En cas d'angioplastie, il est proposé l'association d'au minimum un mois de bithérapie : aspirine ou clopidogrel associé à un anticoagulant oral en cas de faible risque hémorragique. En cas de risque hémorragique élevé, une monothérapie d'anticoagulant oral d'emblée est préconisée (70).

Par ailleurs, l'aspirine par son effet sur les cyclooxygénases 1 et 2, augmente le risque d'ulcère gastro-duodéal et donc le risque d'hémorragie digestive haute.

Les AINS inhibent aussi les cyclooxygénases, augmentant le risque hémorragique (69). L'association d'un AINS avec un anticoagulant augmente donc le risque d'hémorragie digestive (50). De plus leur utilisation est à risque d'insuffisance rénale, en particulier en cas d'hypovolémie (perte de la vasodilatation de l'artériole afférente par défaut de synthèse de prostaglandines sous AINS), or la majorité des anticoagulants ont une élimination rénale.

Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont connus pour favoriser les hémorragies (71). Les plaquettes relarguent de la sérotonine lors de l'activation de l'hémostase primaire. La sérotonine favorise la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire. Les ISRS inhibent l'absorption de la sérotonine par les plaquettes comme ils le font pour la recapture de la sérotonine au niveau présynaptique. Les plaquettes ne sont pas capables de produire de la sérotonine par elles-mêmes. L'inhibition de l'absorption plaquettaire de sérotonine diminue donc la concentration plaquettaire en sérotonine et affecte l'efficacité de l'hémostase (72,73).

De nombreuses autres molécules ont un effet sur la fonction plaquettaire augmentant potentiellement le risque hémorragique (74). Les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines (en particulier les pénicillines) auraient un effet sur l'interaction entre les plaquettes et le facteur von Willebrand. Les traitements hypolipémiants comme les statines ou inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl Coenzyme A réductase) modifient la composition lipidique de la membrane plaquettaire avec des conséquences sur l'agrégation.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) modifient le pH gastrique et peuvent altérer l'absorption d'autres médicaments. Des études ont montré une diminution de la biodisponibilité du dabigatran administré conjointement avec un IPP. L'impact sur le retentissement de l'efficacité antithrombotique reste cependant à éclaircir (75,76).

Essor des anticoagulants oraux directs

D'après l'ANSM, le total des ventes d'anticoagulants oraux a doublé entre 2000 et 2013 (1,77). On note cependant une baisse de la vente des AVK entre 2012 et 2013 qui s'explique par la progression rapide des ventes d'AOD depuis leur arrivée sur le marché français (Figure 3). Entre le 2^{ème} trimestre 2012 (début du remboursement pour la FA) et le 3^{ème} trimestre 2013, les ventes de dabigatran et de rivaroxaban représentaient 2,8% puis 29,3% des ventes en France. Il n'y a pas de données chiffrées plus récentes mais cette tendance n'a pas de raison de faiblir puisque les recommandations européennes placent désormais les AOD en première intention pour la FA non valvulaire (ce qui représente la grande majorité des indications).

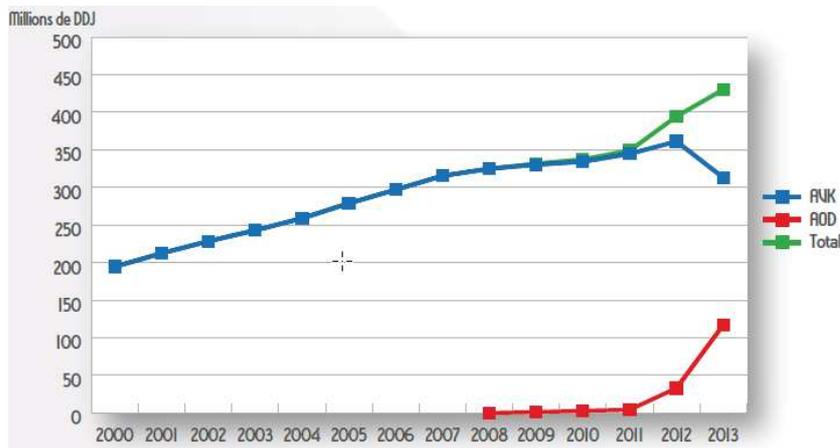


Figure 3 : Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK

Présentée sous la forme de nombre de Doses Définies Journalières (DDJ). La DDJ correspond à la posologie de référence pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale. Source ANSM (1)

Cet engouement pour les AOD s'explique par les résultats de plusieurs méta-analyses, montrant une diminution significative du nombre d'hémorragies intracrâniennes sous AOD *versus* AVK. Dans certaines études, le nombre d'accidents ischémiques et la mortalité toute cause sont inférieurs sous AOD *versus* AVK (9,78,79). Le risque d'hémorragies digestives serait par contre plus important sous AOD (dabigatran et rivaroxaban) que sous AVK (12,13) et pourrait augmenter avec l'âge (80). Dans une méta-analyse publiée en 2017 qui regroupait 28 études

menées en vie réelle, les 3 AOD étaient associés à une diminution du risque d'hémorragies intracrâniennes *versus* AVK (81). Le dabigatran et l'apixaban étaient associés à une diminution de la mortalité. Enfin le nombre d'hémorragies digestives était plus élevé sous dabigatran et rivaroxaban, contrairement à l'apixaban. De plus, le nombre d'évènements hémorragiques majeurs toutes causes était plus faible sous apixaban.

Les AOD ont aussi l'avantage non négligeable d'être d'emblée efficaces sans nécessité de relais. L'absence de surveillance biologique est un confort pour les patients. Cependant, l'absence d'antidote disponible à ce jour pour le rivaroxaban et l'apixaban reste le principal frein pour les prescripteurs.

Spécificité du sujet âgé

La population incluse dans les grands essais thérapeutiques n'est pas représentative de la population rencontrée dans les services de gériatrie. L'âge moyen dans les essais pour les AOD dans la FA est d'environ 70 ans, avec des patients présentant peu de comorbidités, plutôt indépendants sur le plan fonctionnel et sans trouble neurocognitif (12–14). Pour les essais concernant la MTEV, l'âge moyen est d'une cinquantaine d'années (25,26,29).

En service de gériatrie aiguë, les patients sont âgés de 85 ans en moyenne, présentent des signes de fragilité, sont polypathologiques, dépendants avec des troubles de la marche et ont des troubles neurocognitifs. Ces patients ont par ailleurs des pathologies chroniques évoluées qui s'accumulent avec un retentissement sur leur vie quotidienne (désadaptation à l'effort et dyspnée au moindre effort au cas d'insuffisance cardiaque terminale par exemple). Leurs comorbidités multiples, la polymédication, la dénutrition avec un poids parfois très abaissé, une hypoalbuminémie et les défaillances d'organes (insuffisance rénale, cardiaque...), sont autant de facteurs qui augmentent le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables. Ces patients ont aussi un risque de thromboses plus important. Le risque de FA et le risque

d'AVC est plus élevé. Il y a plus de risque de développer une MTEV (82,83). Par ailleurs, les troubles neurocognitifs peuvent entraîner des erreurs dans la prise des traitements. Enfin les chutes et leurs complications hémorragiques sont un problème récurrent. Le saignement intracrânien est la complication la plus redoutée en raison de la mortalité, des conséquences en termes d'autonomie fonctionnelle et des troubles neurocognitifs qui en découlent.

Dans cette étude post-hoc qui compare les sous-groupes de patients avec ou sans trouble cognitif et fragile *versus* non fragile, les effets bénéfiques des anticoagulants pour la FA étaient similaires (84). Mais là aussi, on note que chez les patients étiquetés comme fragiles ou ayant des troubles cognitifs, seule une minorité nécessitait une aide pour les actes de la vie quotidienne. Une étude publiée en 2018 sur une cohorte nationale taïwanaise de patients de 90 ans et plus, compare AVK et AOD dans la FA. Elle retrouve, comme chez les sujets plus jeunes, une diminution significative du nombre d'hémorragie intracrânienne sous AOD (85).

Chez ces patients fragiles non représentés dans les essais, utiliser des anticoagulants en respectant une médecine basée sur les preuves n'est pas possible. Cette problématique n'est pas nouvelle et était déjà soulignée dans cette publication de 2015 (86). Cinq ans plus tard, le constat reste le même. En l'absence de recommandations adaptées, le strict respect des indications et des adaptations de posologie, tout en pesant la balance bénéfice-risque pour chaque patient, est la seule possibilité. Il est nécessaire de surveiller régulièrement la fonction rénale, surtout en cas de situation à risque : infection, décompensation de pathologie chronique ou en cas de risque de déshydratation (grosses chaleurs, diarrhées...). C'est ce que rappellent Lafuente et *al.* dans cette publication de 2019 (87) : « *Plusieurs sous-groupes de patients âgés [...] ont des caractéristiques cliniques très éloignées de celles des patients inclus dans les essais thérapeutiques, pour lesquels les doses recommandées des AOD ont été calculées et validées. [...] Il n'y a pas actuellement de données publiées sur la sécurité, l'efficacité et l'adéquation des posologies des AOD chez ces patients, qui sont à risque hémorragique élevé. Chez eux, le*

médecin devra évaluer individuellement, au cas par cas, quelle alternative mettre en place si une anticoagulation est nécessaire : a) utiliser des AVK sous contrôle INR (plus sûr, moins aisé, moins confortable) ; b) utiliser des AOD à la plus basse des doses recommandées (plus facile et confortable, moins de certitude sur la sécurité) ; c) utiliser des AOD à la plus basse des doses recommandées et faire un contrôle des concentrations plasmatiques pour s'assurer qu'il n'existe pas de surdosage (stratégie non validée, pas de concentrations plasmatiques optimales définies).».

Le peu de données dans la littérature pour ces patients justifie la réalisation de notre étude.

MATERIEL ET METHODES :

Objectifs

L'objectif principal était de décrire les caractéristiques des patients hospitalisés en gériatrie aiguë présentant une hémorragie sous anticoagulant. L'objectif secondaire était de réaliser une comparaison entre les patients sous AVK et AOD à la recherche d'une différence concernant notamment le type d'hémorragie, la gravité et la mortalité.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique réalisée en 2018, aux HUS dans les deux Unités Fonctionnelles (UF) du service de gériatrie aiguë : UF7141 sur le site de la Roberstau et UF 3746 sur le site de l'hôpital civil. L'inclusion des patients s'est faite à l'aide du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI). Les données ont été extraites du PMSI via l'utilisation des codes de la Classification Internationale des Maladies version 10 (CIM-10). Le choix des codes CIM-10 et l'extraction des dossiers du PMSI ont été effectués avec le concours d'un médecin du Département d'Information Médicale (DIM) des HUS. Les codes retenus (en diagnostic principal, diagnostics reliés ou diagnostics associés) correspondaient aux diagnostics d'hémorragies intracrâniennes, d'hémorragies digestives hautes ou basses, d'hématomes intramusculaires, d'hémarthroses et d'hématuries. La liste des codes utilisés est détaillée en Annexe 4. Afin d'améliorer la sensibilité de la sélection, il a été décidé d'ajouter les codes D683 (Troubles hémorragiques dus à des anticoagulants circulants), Y442 (Effets indésirables des anticoagulants au cours de leur usage thérapeutique) et T455 (Intoxication par anticoagulant). Afin de déterminer si les critères d'inclusion étaient remplis, chaque dossier retenu a été étudié (lecture de la lettre de sortie et des observations médicales disponibles dans le logiciel Dxcare).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Hospitalisation en gériatrie aiguë aux HUS en 2018 (UF 7141 et 3746)
- Prise d'une anticoagulation orale ou parentérale
- Présence à l'admission ou survenue au cours du séjour, d'une hémorragie intracrânienne, d'une hémorragie digestive haute ou basse, d'un hématome intramusculaire, d'une hémarthrose ou d'une hématurie.

Les critères d'exclusion étaient l'absence d'anticoagulant ou d'une hémorragie correspondant aux critères et les cas de sortie contre avis.

Recueil de données

Le recueil de données a été fait de façon rétrospective en utilisant un tableur Excel. Chaque dossier informatisé (lettre de sortie, observations médicales, bilans biologiques, imagerie et prescriptions) a été analysé par un examinateur unique (interne en médecine non impliqué dans la prise en charge des patients). Les caractéristiques de chaque patient et les données relatives au séjour ont été recueillies :

- Age, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC) ;
- UF d'hospitalisation, dates d'entrée et sortie ;
- Mode de sortie (Retour à domicile ou en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), transfert en Soins de Suite et Réadaptation (SSR), admission en EHPAD ou hébergement temporaire) ;
- Antécédents (FA, HTA, insuffisance cardiaque, AVC ischémique, maladie vasculaire périphérique (AOMI, sténose carotidienne, anévrisme aorte abdominale), MTEV, diabète, insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique,

cirrhose et néoplasie), en particulier, la présence d'un antécédent hémorragique a été recherchée ;

- Antécédents de chutes ;
- Troubles cognitifs, score au Mini Mental Score de Folstein (MMS) et indépendance fonctionnelle ;
- Type de traitement anticoagulant et posologie ;
- Traitements associés potentiellement à risque d'interaction et le nombre total de molécules différentes prise par le patient ;
- Type d'accident hémorragique ;
- La présence d'un facteur traumatisant ;
- Paramètres biologiques : fonction rénale au moment de l'hospitalisation (créatinine et débit de filtration glomérulaire calculé selon la formule CKD-EPI), taux d'albumine, le taux d'hémoglobine le plus bas et l'INR en cas d'AVK ;
- Recours à une transfusion et nombre de Culots Globulaires Rouges (CGR) ;
- Utilisation d'un antidote ;
- Recours à un geste hémostatique ;
- Arrêt transitoire ou définitif de l'anticoagulant, modification de posologie ou de molécule le cas échéant ;
- Statut vital à la sortie d'hospitalisation, à 3 mois, 6 mois et 1 an ;
- Prise en charge aux HUS ultérieurement pour une récurrence hémorragique ou la survenue d'un accident ischémique.

A partir des données recueillies, il a été possible de calculer le score de Charlson (probabilité de survie à 10 ans), le score de Walter (risque de décès à 1 an après une hospitalisation) (88) et

l'échelle d'indépendance fonctionnelle de Katz. Ces scores sont détaillés en annexes 5, 6 et 7.

Les scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED ont aussi pu être calculés.

Lorsque le patient sortait de l'hôpital sans séjour ultérieur aux HUS permettant de déterminer son statut vital jusqu'à un an après son admission, le fichier des personnes décédées de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) a été consulté (89). En l'absence de date de décès enregistrée, le patient était considéré comme vivant.

Le DIM a fourni le nombre total de séjour toute cause pour l'année 2018 dans les unités fonctionnelles concernées, ainsi que l'âge moyen et le sexe.

Analyses statistiques

Le logiciel R version 4.0.2 a été utilisé.

Description de la population (objectif principal) :

Les variables qualitatives ont été décrites en donnant les effectifs et fréquences (exprimée en pourcentages). En ce qui concerne les variables quantitatives, les paramètres habituels ont été utilisés : moyenne, écart type, médiane, minimum, maximum, premier (Q1) et troisième (Q3) quartiles. Le nombre de données manquantes a été précisé pour chaque variable. La courbe de survie a été établie par la méthode de Kaplan-Meier.

Objectifs secondaires :

Les patients sous héparine ont été exclus de l'analyse comparant AVK *versus* AOD. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour l'analyse des objectifs secondaires. Pour les variables qualitatives, il s'agissait d'un test du Chi² quand l'effectif théorique était supérieur ou égal à 5 et un test de Fisher sinon. Pour les variables quantitatives il s'agissait du test de Wilcoxon ou de Chi² de tendance lorsqu'il y avait trop d'ex-aequo. Les effectifs ne permettaient pas de réaliser une analyse multivariée. Une différence était considérée comme significative pour un

p inférieur à 0.05. C'est-à-dire que la probabilité qu'une différence mise en évidence lors d'un test soit due au hasard est inférieure à 5% sous l'hypothèse nulle.

Un test du log rank a été utilisé pour comparer la survie à un an sous AOD et AVK.

Gestion des données manquantes

Les données manquantes ont été traitées par simple déletion. En cas de données manquantes trop nombreuses (plus de 20% pour une analyse donnée), la pertinence de l'analyse a été discutée au cas par cas.

Déclaration

L'accord du chef de service responsable des deux unités a été obtenu et le délégué à la protection des données de l'établissement a été informé de la réalisation de cette étude.

RESULTATS

Population

Pour l'année 2018, parmi les patients hospitalisés dans les UF 7141 et 3746, il y avait 335 occurrences concernant les codes CIM-10 sélectionnés. Après éviction des doublons et des erreurs de codage, 227 patients ont été inclus selon les critères d'inclusion et d'exclusion (Diagramme de flux, Figure 4). Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 7. L'âge moyen de la population était de 88,38 ans et il y avait 28 femmes (52,8%). La majorité vivait à domicile, soit 34 patients (64,2%).

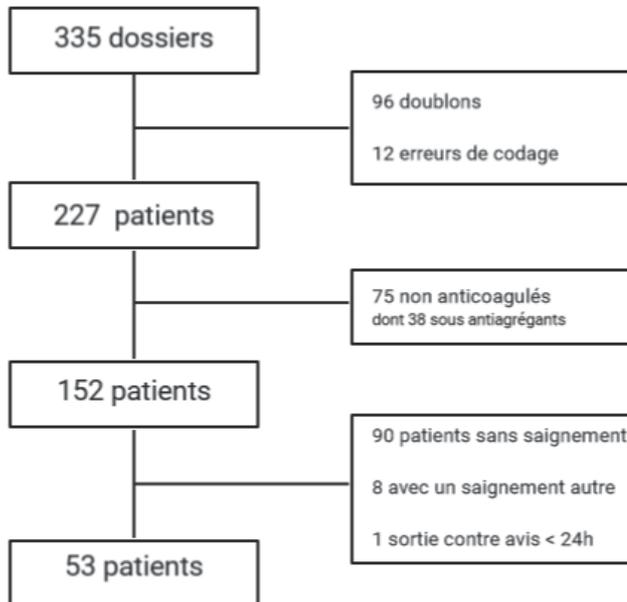


Figure 4 : Diagramme de flux

La majorité des patients avait pour indication d'anticoagulation une FA (45 patients soit 84,9%). Le score CHA₂DS₂-VASc était en moyenne à 5,02 (Figure 5). Sept patients (13,2%) avaient comme indication une MTEV, pour 6 d'entre eux l'évènement hémorragique avait eu lieu dans les 2 premiers mois après l'introduction du traitement et pour le 7^{ème} patient, il était survenu 6 mois auparavant. Un seul patient était sous anticoagulant pour une prothèse valvulaire

cardiaque mécanique. Il s'agissait d'une valve mécanique aortique mise en place en 1995. Ce patient était sous AVK avec un INR cible compris entre 2,5 et 3,5.

Le score de risque hémorragique HAS-BLED était supérieur ou égal à 3 chez moins d'un tiers des patients (Figure 5). La majorité des patients avaient pour comorbidités une HTA, une insuffisance cardiaque et/ou une insuffisance rénale chronique. Il était noté la présence de troubles cognitifs chez une majorité de patients ainsi qu'une dépendance fonctionnelle avec un score à l'échelle de Katz inférieur ou égal à 3 chez 39 patients (73,6%) (Figure 6). Le score de Charlson moyen était environ à 7 soit une probabilité de survie à 10 ans nulle (Figure 5). Le score de Walter (survie à 1 an) avait une moyenne > 6 , correspondant à un risque de décès à 1 an de 64% (Tableau 7).

La plupart des patients étaient sous AVK (33 patients soit 62,3%). Seulement 4 patients (7,6%) étaient sous HBPM. Parmi les 16 patients sous AOD, la plupart prenaient de l'apixaban. Il n'y avait aucun patient sous dabigatran (Tableau 8). Concernant la polymédication, 45 patients (84,9%) prenaient au moins 5 médicaments (Figure 7).

Parmi les 16 patients sous AOD, 11 avaient une posologie correcte par rapport aux recommandations et 5 avaient une posologie inadéquate (trop faible) (Figure 7).

En 2018 aux HUS, il y a eu en tout 1867 séjours toutes causes confondues en gériatrie aiguë avec un âge moyen de 87,73 ans. Le nombre de patient inclus dans l'étude représentaient donc 2,8% de tous les séjours en gériatrie aiguë en 2018. Parmi les 1867 séjours, 1278 concernaient des femmes (68,5%).

Tableau 7 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques	N = 53 (%)	Ecart-type	Données manquantes
Age moyen années	88,38	5,70	0
Femme	28 (52,8)		0
Poids moyen kg	66,09	13,28	0
IMC moyen kg/m²	24,12	4,96	11
Lieu de vie EHPAD	19 (35,8)		0
Dépendance (score moyen échelle de Katz)	2,80	2,15	0
Durée moyenne de séjours jours	11,47	6,47	0
UF hospitalisation :			
- 3746	35 (66)		0
- 7141	18 (34)		0
Mode de sortie :			
- Retour à domicile	13 (24,5)		0
- Retour EHPAD	11 (20,8)		0
- SSR	17 (32,1)		0
- Hébergement temporaire ou entrée EHPAD	4 (7,5)		0
Antécédents et indication anticoagulation :			
- Fibrillation atriale	45 (84,9)		0
- MTEV	7 (13,2)		0
- Valve mécanique	1 (1,9)		0
- Antécédent hémorragique	8 (15,1)		0
- HTA	42 (79,2)		0
- Insuffisance cardiaque	34 (64,2)		0
- AVC ischémique	13 (24,5)		0
- Maladie vasculaire périphérique	10 (18,9)		0
- Diabète	15 (28,3)		0
- Insuffisance rénale chronique	45 (84,9)		0
- Cirrhose	0		0
- Cancer solide	9 (17)		0
- Cancer solide métastatique	1 (1,9)		0
- Hémopathie maligne	5 (9,4)		0
- Marche sans aide	5 (12,5)		13
- Chute(s)	22 (41,5)		0
- Troubles neurocognitifs	31 (68,9)		8
- Albumine Moyenne g/l	34,83	5,20	1
Score de Charlson moyen	7,47	2,09	0
Score HAS-BLED moyen	1,94	0,97	0
Score de CHA₂DS₂-VASc moyen	5,02	1,58	7
Score de Walter moyen	6,87	2,82	0

Tableau 7, suite

Caractéristiques	N = 53 (%)	Ecart-type	Données manquantes
AVK	33 (62,3)		0
AOD	16 (30,2)		0
HBPM	4 (7,5)		0
Traitements associés :			
- Acide acétylsalicylique 75 mg	4 (7,5)		0
- Acide acétylsalicylique + clopidogrel	1 (1,9)		0
- Amiodarone	5 (9,4)		0
- Vérapamil	0		0
- Statine	7 (13,2)		0
- AINS per os	1 (1,9)		0
- AINS topique	1 (1,9)		0
- Colchicine	1 (1,9)		0
- Corticothérapie	2 (3,8)		0
- Antifongique azolé (topique)	3 (5,7)		0
- Antibiotique(s)	14 (26,4)		0
- ISRS	2 (3,8)		0
- Tramadol	1 (1,9)		0
- Nombre moyen de médicaments	7,60	2,96	0
Hémorragie :			
- Hématome intracérébral	1 (1,9)		0
- Hémorragie sous arachnoïdienne	2 (3,8)		0
- Hématome sous dural	3 (5,7)		0
- Hémorragie digestive basse	3 (5,7)		0
- Hémorragie digestive haute	14 (26,4)		0
- Hématome intramusculaire	13 (24,5)		0
- Hématurie	16 (30,2)		0
- Hémarthrose	1 (1,9)		0
Deuxième hémorragie	5 (9,4)		0
Facteur traumatisant	21 (45,7)		7
Retentissement et prise en charge :			
- Insuffisance rénale aiguë	21 (39,6)		0
- Taux d'hémoglobine moyen g/dl	9,83	2,79	0
- Transfusion	19 (36,5)		1
- Endoscopie	7 (13,2)		0
- Geste hémostatique	2 (3,8)		0
- Antidote	22 (43,1)		2
- Arrêt anticoagulant en aiguë	42 (79,2)		0

Tableau 7, suite

Caractéristiques	N = 53 (%)	Ecart-type	Données manquantes
Arrêt définitif de l'anticoagulant	13 (26,5)		4
Délais reprise :			
- < 1 mois	11 (24,4)		8
- 1 à 3 mois	2 (4,4)		8
Changement de molécule	10 (20,4)		4
Mode de vie à 1 an :			
- Domicile	7 (15,2)		7
- EHPAD	4 (8,7)		7
- Entrée EHPAD	3 (6,5)		7
Mortalité :			
- Hospitalisation en gériatrie aiguë	8 (15,1)		0
- < 3 mois	10 (18,9)		0
- \geq 3 mois	14 (26,4)		0
Mortalité cumulée à 1 an	32 (60,4)		0

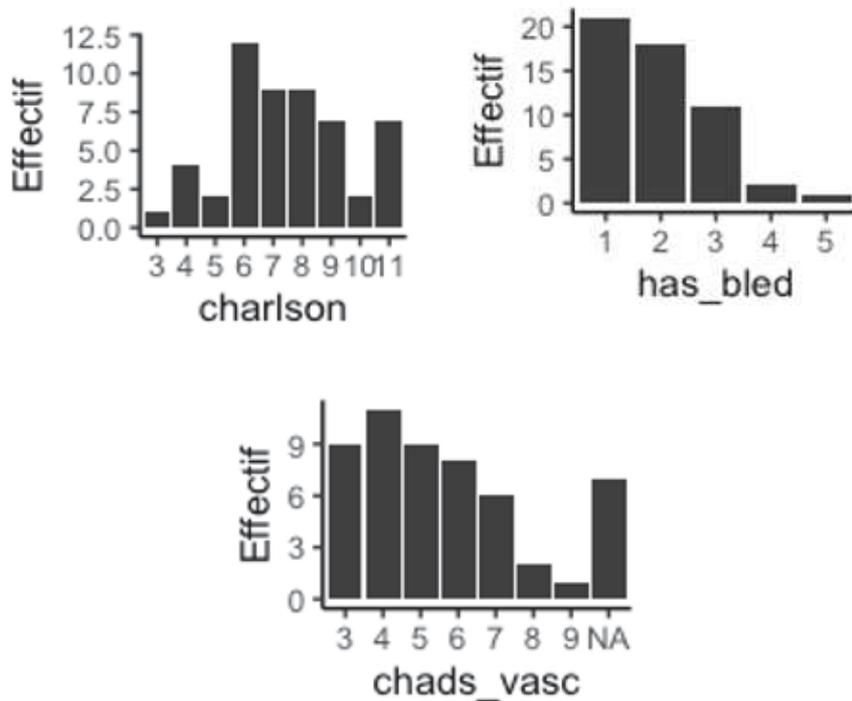


Figure 5 : Répartition en fonction des scores de Charlson, CHA2DS2-VASc et HAS-BLED

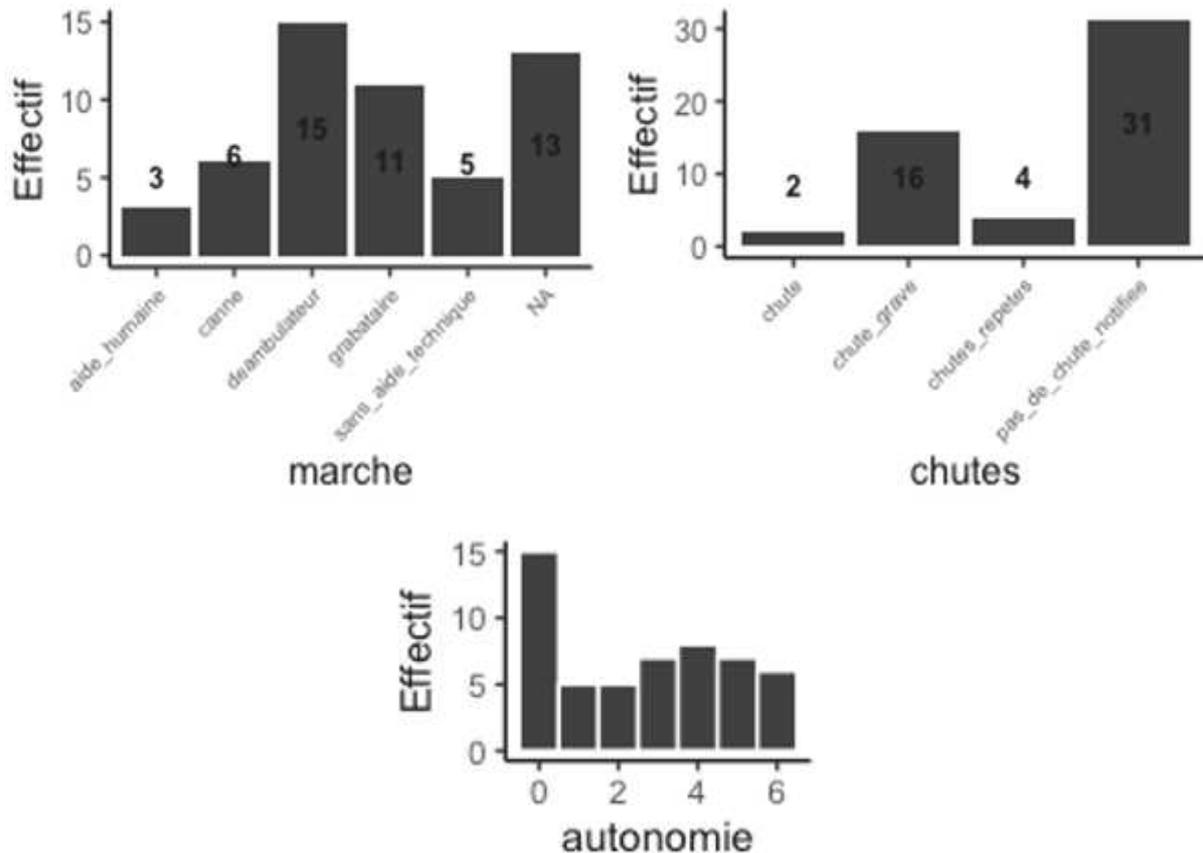


Figure 6 : Répartition en fonction de la capacité de marche, de la présence de chutes et de l'autonomie selon l'échelle de Katz

NA : données manquantes

Chute grave : chute avec conséquences traumatique ou impossibilité de se relever du sol ou syndrome post chute

Chutes répétées : 2 chutes en 1 an

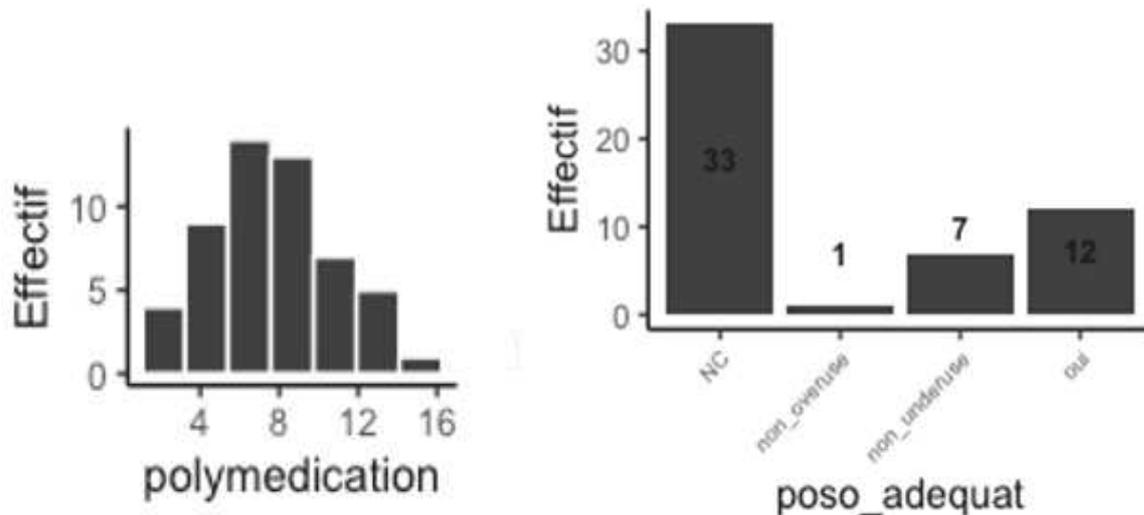
Pas de chute notifiée : pas de chute retrouvée dans les antécédents du patient et les observations médicales.

Accidents hémorragiques

Un antécédent hémorragique a été retrouvé chez 8 patients (15,1%) (Tableau 7). Pour la moitié il s'agissait d'une hémorragie digestive haute. La prise d'un anticoagulant à l'époque de cet accident était retrouvée chez 3 des 8 patients, 2 n'en prenaient pas et l'information manquait chez les 3 restants. L'année de survenue était variable : un patient en 1969, 1998, 2010, 2015 et 2017, deux patients en 2018 avaient déjà présenté un accident hémorragique au cours de l'année 2018 mais n'avaient pas été pris en charge en gériatrie aiguë à ce moment-là. Pour un patient, l'année de survenue n'a pu être retrouvée.

Tableau 8 : Anticoagulants et leurs posologies

Molécule et posologie	N = 53 (%)	Données manquantes
AVK :	33 (62,3)	
Fluindione	28 (52,8)	0
Warfarine	4 (7,5)	0
Acénocoumarol	1 (1,9)	0
AOD :	16 (30,2)	
Apixaban 10mg 2/jour	1 (1,9)	0
Apixaban 5 mg 2/jour	6 (11,3)	0
Apixaban 2.5mg 2/jour	5 (9,4)	0
Rivaroxaban 15mg 1/jour	1 (1,9)	0
Rivaroxaban 20mg 1/jour	3 (5,7)	0
HBPM :	4 (7,5)	
Enoxaparine 4000 UI 2/jour	1 (1,9)	0
Enoxaparine 6000 UI 2/jour	1 (1,9)	0
Enoxaparine 8000 UI 2/jour	2 (3,8)	0

**Figure 7 : Répartition selon le nombre de traitements pris par les patients et l'utilisation d'une posologie d'AOD ou d'HBPM adéquat ou non**

NC : Non concerné, patient sous AVK

Non_overuse : Posologie d'anticoagulant trop élevée par rapport aux recommandations

Non_underuse : Posologie d'anticoagulant inférieure aux recommandations

Chez près de la moitié des patients on retrouvait un facteur traumatisant et il était rapporté une chute chez 12 patients (26,1%). La répartition des accidents hémorragiques était la suivante (Tableau 7 et Figure 8) :

- Les hémorragies intracrâniennes concernaient 6 patients (11,3%) dont 1 hématome intra-parenchymateux, 2 hémorragies sous arachnoïdiennes et 3 hématomes sous duraux. La majorité de ces patients étaient sous AVK (5 patients). Le chiffre moyen d'hémoglobine était de 12,75 g/dl chez ces patients.
- Il y avait 17 hémorragies digestives (32,1%), pour la plupart il s'agissait d'une hémorragie digestive haute (14 patients). Ils avaient en moyenne une hémoglobine à 8,96 g/dl.
- 13 patients (24,5%) étaient concernés par un hématome intramusculaire. Les 4 patients sous HBPM présentaient tous un hématome intramusculaire. L'hémoglobine de ces patients était en moyenne à 8,75g/dl.
- Une hématurie était survenue chez 16 patients (30,2%) qui avaient une hémoglobine à 10,30 g/dl en moyenne. Parmi eux, 8 patients avaient une sonde urinaire et 1 seul avait un cystocathéter.
- 1 seul patient a présenté une hémarthrose et était sous AVK.

Cinq patients (9,4%) ont présenté une deuxième hémorragie, 4 patients ont développé une hématurie au cours de leur hospitalisation et un patient hospitalisé initialement pour une hématurie a présenté secondairement un hématome intramusculaire après une chute alors que les anticoagulants avaient été suspendus.

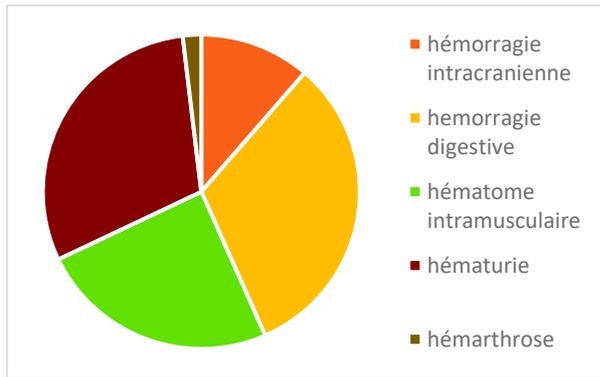


Figure 8 : Répartition des accidents hémorragiques

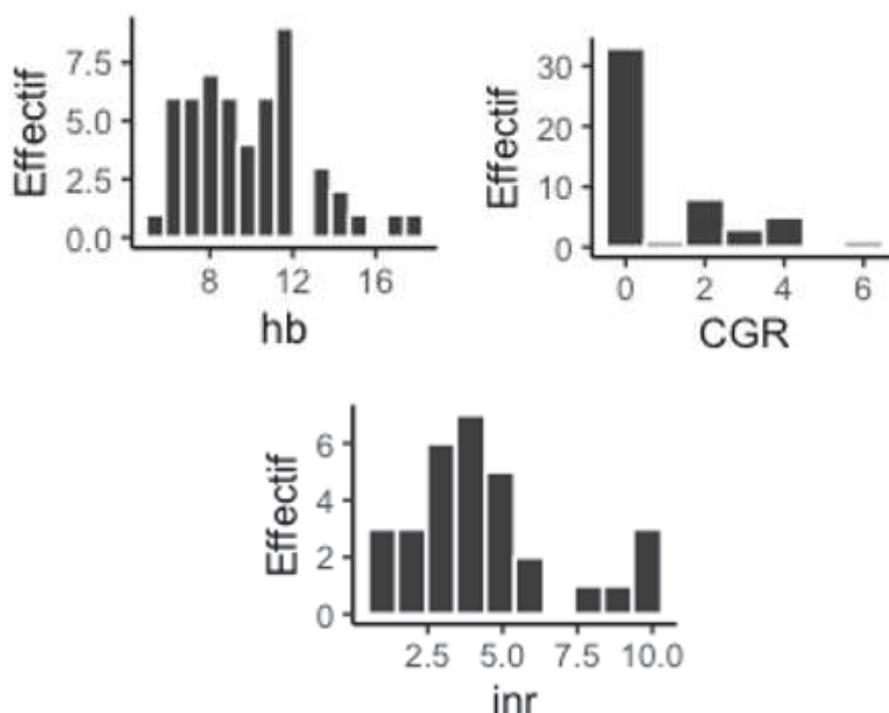
Prise en charge

Une transfusion a été nécessaire chez 19 patients (35,9%) (Tableau 7). La majorité des patients transfusés a reçu 2 culots globulaires. Un patient a reçu jusqu'à 6 culots, il s'agissait d'un patient avec une hémorragie digestive haute (Figure 9).

Un geste hémostatique a été effectué chez 2 patients : pour l'un, une injection d'adrénaline en endoscopie au niveau d'une lésion tumorale de l'œsophage et pour l'autre, la réalisation d'un décaillotage vésical. Parmi les 17 patients qui avaient une hémorragie digestive, 7 ont bénéficié d'une endoscopie.

Un antidote a été administré chez 22 patients (43,1%, 2 données manquantes) (Tableau 7). Il s'agissait en majorité de vitamine K plus ou moins associée à du CCP. Un seul patient a reçu de la protamine. A noter qu'un patient sous AOD (rivaroxaban) a reçu du CCP dans le contexte d'une hémorragie digestive haute.

L'anticoagulant a été arrêté à la phase aiguë chez presque 80% des patients et l'arrêt était définitif chez environ un quart (Tableau 7). Dix patients (20,4%, 4 données manquantes) ont poursuivi une anticoagulation en changeant de molécule (Tableau 7). La moitié des patients qui ont changé de molécule était sous AVK passait à l'apixaban.



*Figure 9 : Répartition en fonction du taux d'hémoglobine, du nombre de CGR transfusé et de l'INR
CGR : Culot Globulaire Rouge - INR, uniquement pour les patients sous AVK (33 patients).*

Accidents hémorragiques et surdosage en AVK

Parmi les 33 patients sous AVK, l'INR moyen était à 4,5 (Figure 9). Huit patients avaient un INR inférieur à 3. Le patient porteur de valve mécanique avait un INR à 2,42 donc inférieur à sa cible. Deux patients avaient un INR à 10. Ils vivaient en EHPAD et avaient une insuffisance rénale aiguë. Ils ont reçu tous les deux de la vitamine K et du CCP. L'un a présenté une hémorragie digestive haute, il prenait 13 molécules différentes dont un AINS (naproxène/Apranax®), son hémoglobine était à 6,2 g/dl et a été transfusé de 6 CGR. L'autre a présenté une hémorragie digestive basse, il ne prenait pas de traitement à risque d'interaction, son hémoglobine était à 7,5g/dl, il a reçu 2 CGR et est décédé au cours de l'hospitalisation.

Parmi les 6 patients qui ont présenté une hémorragie intracrânienne, 5 étaient sous AVK et 4 avaient un INR inférieur à 3. Pour les patients qui présentaient une hémorragie digestive sous AVK, la plupart étaient en surdosage (INR \geq 3 chez 9 patients sur 11).

Mortalité, récurrence et devenir

Huit patients sont décédés au cours de l'hospitalisation en gériatrie aiguë (15,1%), 5 avaient une hémorragie digestive et 3 patients avaient une hématurie. Après une durée moyenne de séjour de 11,47 jours, environ un quart des patients rentrait à domicile et un tiers allait en SSR (Tableau 7). Le reste des patients allait en EHPAD, pour 11 patients il s'agissait de leur lieu de vie antérieur, pour 3 d'entre eux d'une admission et pour 1 patient d'un hébergement temporaire. Tous les patients avec une hémorragie intracrânienne vivaient antérieurement à domicile et allaient en SSR. Les patients avec un hématome intramusculaire venaient pour la plupart du domicile (11 patients sur 13), un tiers ont pu regagner directement leur domicile à l'issue du séjour en gériatrie aiguë.

Concernant la mortalité à l'issue de l'hospitalisation en gériatrie aiguë, on déplorait 10 décès (18,9%) dans les 3 premiers mois et 14 décès supplémentaires entre 4 mois et 1 an (26,4%). Au total le nombre de patients décédés, du début de la prise en charge jusqu'à 1 an, s'élevait donc à 32 (60,4%) (Tableau 7, Figure 10). Le délai entre l'admission en gériatrie aiguë et le décès était en moyenne de 103 jours. La cause du décès n'a pas pu être retrouvée chez la quasi-totalité des patients. Selon le type d'hémorragie, on retrouvait à 1 an, 2 décès parmi les 6 patients avec une hémorragie intracrânienne, 14 décès parmi les 17 patients avec hémorragie digestive, 4 parmi les 13 avec hématome intramusculaire et 11 décès parmi les 16 patients avec hématurie. Le patient avec l'hémarthrose est décédé dans les 3 premiers mois.

Parmi les 21 patients vivants à 1 an, 7 patients vivaient toujours à domicile et 3 étaient entrés en EHPAD (Tableau 7). Le mode de vie à 1 an n'a pu être documenté chez 5 patients qui vivaient à domicile au moment de la prise en charge initiale.

Objectifs secondaires

Comparaison AOD versus AVK :

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en analyse bivariée entre les patients sous AOD et AVK (Tableaux 9 et 10). En particulier il n'y avait pas de différence concernant le type d'hémorragie et leur gravité. Il n'y avait pas non plus de différence concernant les traitements associés avec risque d'interaction. La probabilité de survie sous AVK et AOD en fonction du temps est présentée Figure 10.

Tableau 9 : Comparaison AOD et AVK, variables quantitatives

Caractéristiques	Médiane AOD	Q1	Q3	Médiane AVK	Q1.	Q3.	p
Anticoagulant	N= 16			N= 33			
Age années	88,5	86	94	90	85	92	0,692
Poids kg	64,85	59,18	73,18	65,3	58	75	0,865
IMC kg/m²	22,14	19,76	26,24	24,13	21,24	27,9	0,358
Score de Charlson	7,5	6	9	7	6	9	0,837
Dépendance (Katz)	2,5	0,88	5,63	3	0,5	4	0,506
Score HAS-BLED	2	1	2	2	1	3	0,263
Score de CHA₂DS₂-VASc	4	3,25	5,75	5	4	6	0,13
Score de Walter	7	5	8	7	5	9	0,739
Nombre de médicaments	7	4,75	8,25	8	6	10	0,191
Hémoglobine g/dl	10,3	8,7	12,2	9,1	7,5	11,5	0,311

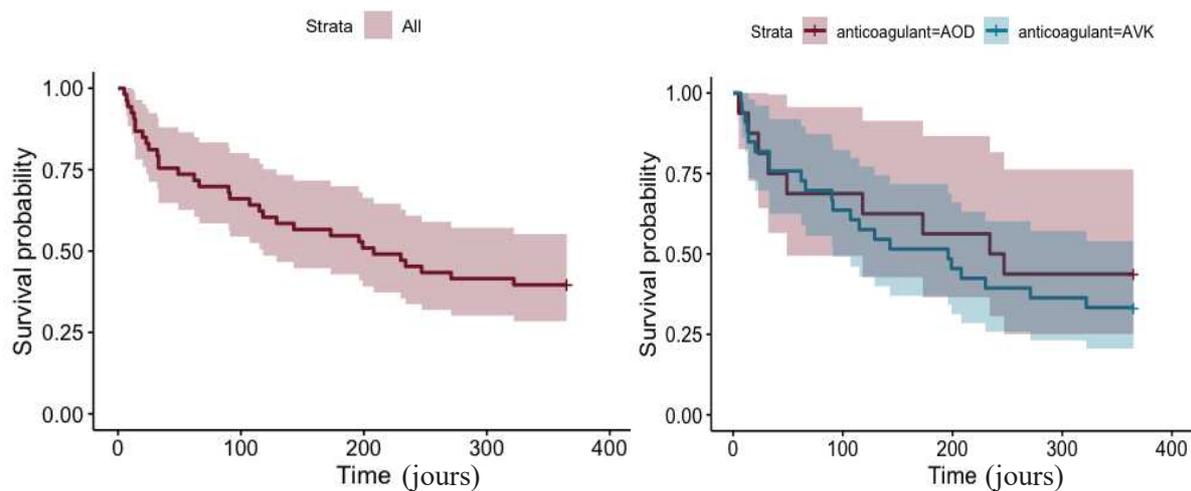
p significatif si inférieur à 0.05

Q1 : premier interquartile ; Q3 : troisième interquartile

Tableau 10 : Comparaison AOD et AVK, variables qualitatives

Caractéristiques :	Fréquence (%)	Fréquence (%)	p
	AOD	AVK	
Anticoagulant	N= 16	N= 33	
Sexe féminin	7 (43,8)	18 (54,5)	0,686
Lieu de vie EHPAD	4 (25)	14 (42,4)	0,384
Antécédents :			
- Antécédent d'hémorragie	1 (6,2)	7 (21,2)	0,245
- HTA	11 (68,8)	27 (81,8)	0,466
- Insuffisance cardiaque	9 (56,2)	23 (69,7)	0,544
- AVC ischémique	4 (25)	8 (24,2)	1
- Maladie vasculaire périphérique	3 (18,8)	7 (21,2)	1
- Insuffisance rénale chronique	16 (100)	28 (84,8)	0,158
- Diabète	2 (12,5)	12 (36,4)	0,104
- Néoplasie	6 (37,5)	9 (27,3)	0,52
- Chute(s)	5 (31,2)	16 (48,5)	0,403
- Troubles neurocognitifs	8 (57,1)	20 (74,1)	0,453
Traitements associés :			
- Antiagrégant	2 (12,5)	2 (6,1)	0,588
- Amiodarone	1 (6,2)	4 (12,1)	1
- Statine	1 (6,2)	6 (18,2)	0,402
- Antibiothérapie	5 (31,2)	8 (24,2)	0,733
Type d'hémorragie :			
- Hémorragie intracrânienne	1 (6,2)	5 (15,2)	0,649
- Hémorragie digestive	5 (31,2)	12 (36,4)	0,974
- Hémorragie intramusculaire	2 (12,5)	7 (21,2)	0,698
- Hématurie ou hémarthrose	8 (50)	9 (27,3)	0,212
Traumatisme	7 (46,7)	14 (48,3)	1
Arrêt anticoagulant en aiguë	11 (68,8)	27 (81,8)	0,466
Décès < 3 mois	5 (31,2)	12 (36,4)	0,974
Décès à 1 an	9 (56,2)	22 (66,7)	0,694

p significatif si inférieur à 0.05



Courbe de survie en population totale

*En fonction de l'anticoagulant, AOD/AVK
(Test du log Rank, $p=0,5$)*

Figure 10 : Courbes de survie

Comparaison des décès à 1 an :

Les 8 patients décédés au cours de l'hospitalisation n'étaient pas concernés par cette analyse. Parmi les 13 patients pour qui l'anticoagulation a été arrêtée définitivement, il y avait 8 décès (61,5%) à 1 an. La moitié des patients qui ont repris un anticoagulant sont décédés à 1 an (14 patients sur 28) (Figure 11). Cette différence n'était pas significative ($p=0,72$). Pour 4 patients, il n'a pas été possible de déterminer si le traitement anticoagulant avait été réintroduit au long cours ou non.

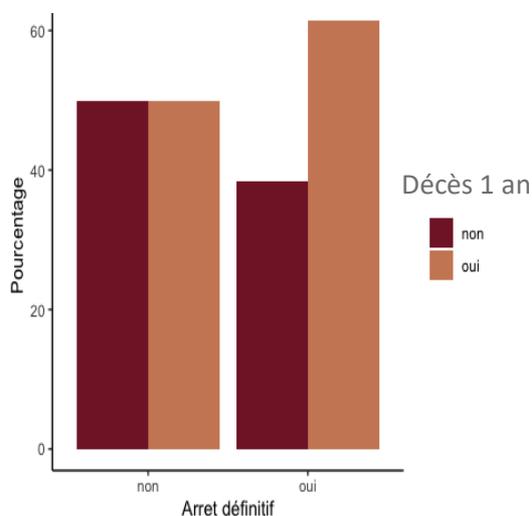


Figure 11 : Décès à 1 an en fonction de l'arrêt définitif ou non de l'anticoagulation

DISCUSSION

Population de l'étude

La population de l'étude est conforme à celle des patients habituellement hospitalisés en gériatrie aiguë. Il s'agit en effet de patients avec un âge moyen supérieur à 85 ans, en majorité dépendants, avec des troubles neurocognitifs, des troubles de la marche, de nombreuses comorbidités et une polymédication. La proportion de patients hypertendus correspond à celle de la population générale à cet âge (> 70%).

Par rapport à la population totale hospitalisée en gériatrie aiguë aux HUS en 2018, l'âge moyen était légèrement plus élevé (88,38 *versus* 87,73 ans). Il y avait proportionnellement plus d'homme (47,1% *versus* 31,6%). Cela peut s'expliquer par l'inclusion des patients présentant une hématurie, situation qui est plus fréquente chez l'homme.

En 2018, l'utilisation des AOD chez les patients très âgés commençaient à peine à entrer dans la pratique courante. Cela explique le nombre plus élevé de patients sous AVK par rapport aux AOD. Il y avait très peu de patients sous héparine et il s'agissait uniquement de patients sous HBPM. Trois sur 4 avaient une posologie plus élevée que celle habituellement utilisée en gériatrie aux HUS, à savoir 4000 UI deux fois par jour. Le faible nombre de patients sous héparine ne signifie pas qu'il y ait moins de saignements par rapport aux anticoagulants oraux. En effet, le nombre de patient sous ce type de traitement au long cours est beaucoup plus faible, il est donc cohérent qu'il y en est peu dans notre cohorte. Par contre, il n'y avait aucun patient en situation de relais AVK-héparine, période pourtant réputée comme à haut risque d'accident hémorragique.

Peu de patients avaient un antécédent hémorragique alors qu'il s'agit d'un facteur de risque de saignement. Il peut s'agir d'un biais de mesure lié au caractère rétrospectif de l'étude, d'ailleurs pour quelques-uns de ces patients l'antécédent hémorragique était assez ancien. L'arrêt de

l'anticoagulation après un évènement hémorragique (comme c'est le cas pour environ un quart des patients dans notre cohorte) pourrait aussi en être une explication.

La majorité des patients avait un antécédent d'insuffisance rénale chronique. Il faut souligner la discordance entre le débit de filtration glomérulaire calculé en pratique courante par la formule CKD – EPI et les recommandations d'utilisation des médicaments, qui elles se basent sur la formule de Cockcroft. Cette dernière a tendance à sous-estimer la sévérité de l'insuffisance rénale chez les patients âgés.

Le taux de mortalité à 1 an de 60,4% est cohérent avec le score de Walter moyen > 6 (probabilité de décès à 1 an de 64% pour un score > 6).

Critères de sélection

Les critères choisis peuvent être discutés, notamment l'inclusion de patients qui présentent des hémorragies de gravités différentes. En effet une hémorragie intracrânienne et les séquelles qui en découlent, est difficilement comparable avec une hémorragie digestive ou un hématome intramusculaire. Dans ces deux derniers cas, le risque en phase aiguë est principalement hémodynamique, mais il n'y a pas ou peu de séquelles à long terme (en dehors des complications indirectes en lien avec l'hospitalisation). De même, une hématurie ou une hémarthrose sont surtout gênantes mais ne mettent pas en jeu le pronostic vital. Ces différents types d'hémorragies correspondent aux situations les plus fréquentes ou les plus graves. De plus les patients de gériatrie sont particulièrement concernés par ces différents types d'hémorragie. Par exemple, chez la personne âgée les chutes et leurs conséquences traumatiques sont des situations fréquentes, ce qui justifie l'inclusion des hémorragies intracrâniennes, des hématomes intramusculaires et des hémarthroses. Les hématuries d'origine traumatique sur sonde urinaire sont favorisées par un syndrome confusionnel ou les troubles neurocognitifs. Quel que soit le niveau de gravité de ces hémorragies, il est souvent nécessaire

d'interrompre l'anticoagulation au moins transitoirement. C'est pourquoi nous avons choisi d'inclure toutes ces hémorragies.

En règle générale dans les études sur les anticoagulants, les patients inclus n'ont qu'une seule indication de traitement. Nous avons inclus les patients quelle que soit leur indication car tous ont un risque d'accident hémorragique. La grande majorité avait pour indication une FA, ce qui reste cohérent avec la population ciblée. En ce qui concerne la décision de reprendre ou non l'anticoagulant après l'accident hémorragique, il est évident que le rapport bénéfice-risque n'est pas le même entre un patient sous anticoagulant pour une FA par rapport à un patient avec une valve mécanique. La comparaison des décès à 1 an chez les patients ayant arrêté définitivement le traitement anticoagulant par rapport à ceux ayant repris aurait eu plus de sens en scindant en sous-groupe selon l'indication. Cela n'était possible en raison du faible effectif.

Nous avons choisi de nous intéresser à l'année 2018 car il s'agissait du meilleur compromis pour étudier la période la plus récente possible, et avoir suffisamment de recul pour obtenir les chiffres de la mortalité à 1 an. Il s'agit aussi d'une période charnière, de transition, entre l'utilisation des AOD et des AVK. En effet la période d'inclusion se situe juste avant la mise en pratique de la décision de l'ANSM relative à l'interdiction d'initier un traitement anticoagulant par la fluindione (60).

Comparaison avec la littérature

A la différence de la littérature, on ne retrouvait pas de différence significative entre AVK et AOD (13,81). En particulier, il n'y avait pas de différence pour les hémorragies intracrâniennes et les hémorragies digestives. Le faible effectif de notre étude et un possible biais de sélection peuvent expliquer ce résultat. Concernant les hémorragies digestives, les patients sous AVK avaient le plus souvent un surdosage. Cela peut aussi expliquer cette discordance. En effet les patients avec un INR labile sont habituellement exclus des essais. Surtout, il faut noter que la

majorité des patients sous AOD dans l'étude prenait de l'apixaban, or il n'a pas été montré de sur-risque d'hémorragie digestive avec cette molécule (81).

Tous les patients sous HBPM présentaient un hématome intramusculaire. Il y a de nombreux cas rapportés d'hématomes intra-musculaires sous anticoagulants. A notre connaissance il n'y a pas de données existantes vis à vis d'une plus forte incidence sous HBPM.

Les taux de mortalité constatés après une hémorragie digestive sont plus bas dans la littérature par rapport à notre étude. Dans cette étude de Patel et *al.* qui compare la reprise ou non des AVK après une hémorragie digestive, le taux de décès à 3 mois était de 3% et de 10 % à 6 mois (54). Pour Aoki et *al.*, le taux de mortalité à 1 an après une hémorragie digestive est d'environ 4,2% (50). Dans les deux cas il s'agissait de patients beaucoup plus jeunes (âge moyen d'environ 65 ans) que ceux inclus dans l'étude. Il est difficile de comparer les taux de mortalité selon le type d'hémorragie étant donné les très faibles effectifs de ces sous-groupes.

En ce qui concerne la conduite à tenir après un accident hémorragique sous anticoagulant, il est décrit un bénéfice en terme de survie chez les patients qui reprennent une anticoagulation (45,46,51,54). Il y a un biais de confusion important, en effet ce sont les patients qui ont le mieux récupéré de leur accident hémorragique qui reprennent le traitement. Ceux qui ne le reprennent pas ont un taux de mortalité plus élevé. Ce qui peut être lié aux complications directes et/ou indirectes de l'accident hémorragique lui-même (hospitalisation prolongée, complications de décubitus, aggravation de la dépendance, désadaptation posturale avec trouble de la marche et chutes...), soit effectivement lié à la survenue d'un accident ischémique faisant suite à l'interruption du traitement. Contrairement à la littérature, dans notre étude il n'y avait pas de différence de mortalité à 1 an entre les patients chez qui l'anticoagulant était définitivement arrêté par rapport à ceux chez qui le traitement était réintroduit. Là aussi le faible effectif peut être mis en cause et il existe certainement des facteurs de confusion. L'importance

des comorbidités de ces patients explique certainement ce phénomène, d'autant plus que la mortalité attendue selon le score de Walter est similaire au taux de mortalité constaté dans l'étude.

Limites de l'étude

Une des principales limites est le caractère rétrospectif et les biais qui en découlent. Les erreurs potentielles lors du recueil de données et les données manquantes sont inévitables dans ce type de travail. Par exemple, le calcul du score HAS-BLED est compliqué à réaliser rétrospectivement. En effet, la notion d'INR labile et la consommation d'alcool sont des données qui ne figurent que très rarement dans les dossiers. Il s'agit de plus d'une étude monocentrique avec un effectif faible ce qui diminue considérablement la puissance. De plus, il n'a pas été possible de faire une analyse multivariée avec des ajustements. On peut aussi déplorer un biais de sélection. Des patients ont pu être pris en charge dans d'autres services comme la neurologie, la neurochirurgie, l'hépto-gastro-entérologie ou dans un service de médecine interne. Les patients les plus graves ont aussi pu être pris en charge en soins intensifs, en réanimation ou même décéder dès la prise en charge initiale au service d'accueil des urgences. Cela peut expliquer le plus faible nombre d'hémorragies intracrâniennes par rapport aux autres types d'hémorragies. Il est donc indispensable de considérer que cette étude n'est représentative que des patients pris en charge en gériatrie aiguë et non de la population générale du même âge.

On peut déplorer des facteurs de confusion. Il manque notamment des informations concernant la présence d'une décompensation de pathologies chroniques (décompensation cardiaque, de BPCO...) ou la présence d'une infection, qui peuvent favoriser un surdosage et donc la survenue d'un accident hémorragique.

Une autre limite importante est l'absence d'information sur les causes de décès. En effet le fichier de personnes décédées de l'INSEE ne mentionne pas la cause du décès. Il est donc

impossible de conclure à un potentiel lien entre la mortalité et l'accident hémorragique. De même il n'est pas possible de déduire un lien de cause à effet entre l'arrêt de l'anticoagulation et la mortalité à 1 an. Le taux de mortalité à 1 an étant similaire à celui prédit par le score de Walter, on peut supposer que les décès sont surtout liés aux comorbidités. Par ailleurs, il aurait été intéressant de connaître le nombre de patients qui ont présenté une récurrence hémorragique ou qui ont fait un accident ischémique en fonction de la reprise ou non de l'anticoagulation.

Intérêt de l'étude

L'effectif des patients inclus dans l'étude est faible mais montre qu'un accident hémorragique sous anticoagulant est survenu environ une fois par semaine dans l'une des deux unités du service de gériatrie aiguë aux HUS au cours de l'année 2018. Il s'agit donc d'un problème fréquent auquel les praticiens de ces services sont régulièrement confrontés. Par conséquent il est intéressant de connaître les caractéristiques de ces patients et leur évolution. D'autant plus que l'évaluation du risque hémorragique et du risque de récurrence reste très subjective. Il est par ailleurs intéressant de constater que le score HAS-BLED était inférieur à 3 chez la majorité des patients.

La bonne corrélation entre le taux de décès et le score de Walter signifie que ces patients ont le même pronostic de survie à 1 an que les autres patients hospitalisés qui ont les mêmes comorbidités. Cela est important pour établir le niveau de soins de ces patients.

La plupart des patients prenait plus de 5 molécules dans leur traitement, on pourrait donc s'attendre à retrouver plus de patients avec des molécules à risque d'interaction. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre AVK et AOD, là encore la faiblesse des effectifs ne permet pas de conclure. Près d'un tiers des patients sous AOD avait une posologie inadéquate, trop faible par rapport aux recommandations. Une diminution de posologie des AOD en dehors des recommandations ne semble donc pas protéger les patients jugés à haut risque hémorragique.

La survenue d'un accident hémorragique sous anticoagulant est multifactorielle. L'accumulation de facteurs de risque (défaillance d'organe, interaction, surdosage, traumatisme...) aboutit à la survenue d'une hémorragie.

A notre connaissance il s'agit du seul recueil existant des accidents hémorragiques sous anticoagulants survenus chez le sujet âgé effectué aux HUS depuis l'arrivée des AOD.

Perspectives

Selon les projections de l'INSEE, la population âgée de 75 ans ou plus pourrait être 2 fois plus nombreuse en 2070 qu'en 2013 (pyramide des âges en annexe 8). La part des personnes âgées de 85 ans et plus pourrait presque quadrupler (90). Il est donc fondamental que la médecine s'adapte pour offrir à cette population une prise en charge adaptée, non basée sur le standard d'un adulte jeune sans comorbidité.

Comme cela a déjà été dit, les AOD sont de plus en plus utilisés depuis ces dernières années. Leurs indications vont encore probablement s'étendre. En effet, des recommandations commencent à apparaître dans le domaine de la prévention et du traitement de la MTEV en cas de néoplasie (91). De plus, certains chercheurs revendiquent le droit à reprendre les essais cliniques dans le champ des prothèses valvulaires mécaniques (92). On peut donc supposer qu'il y aura de plus en plus de patients âgés et fragiles sous ce type de traitement.

Peu de patients ont eu une prise en charge invasive, que ce soit un geste hémostatique ou la réalisation d'une endoscopie. Les patients éligibles à un traitement invasif sont plutôt hospitalisés dans un service spécialisé. D'autant plus que les deux UF de gériatrie aiguë des HUS sont éloignées du plateau technique. Pour certains patients la discussion de la réalisation ou non d'un traitement invasif était retranscrite dans le dossier. L'absence de prise en charge invasive était justifiée par son caractère déraisonnable par rapport à la fragilité du patient. Il est donc primordial de se concentrer sur la prévention du risque hémorragique de ces patients. Les

indications, l'adaptation des posologies et le cas échéant la durée de traitement doivent être strictement respectées. Les situations à risque doivent être reconnues, anticipées et prises en compte. Par exemple il est possible d'anticiper le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle sur déshydratation en cas de forte chaleur, de diarrhées ou de fièvre en adaptant les traitements diurétiques et les médicaments interférant avec le système rénine-angiotensine. Lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant, une révision globale de l'ordonnance est nécessaire afin de prendre en compte les potentielles interactions. Certains facteurs de risque de saignement sont difficilement contrôlables comme par exemple le risque de traumatisme crânien chez un patient chuteur. Dans ce cas une évaluation du rapport bénéfice-risque est nécessaire. Le score de risque hémorragique HAS-BLED est censé être une aide à la prise de décision mais l'on constate qu'il a été pris en défaut pour prédire le risque hémorragique des patients de notre étude. D'autres scores existent. Le score HEMORR₂HAGES est plus ancien mais prend en compte le risque de chutes (93). Le score ATRIA prend en compte tout antécédent hémorragique qu'il s'agisse d'une hémorragie majeure ou non (94). Il faut cependant noter que ces 3 scores ont été validés pour le risque hémorragique sous AVK dans la fibrillation atriale. Leur utilisation dans d'autres indications ou pour évaluer le risque hémorragique sous AOD est donc discutable.

Afin d'améliorer les connaissances sur les accidents hémorragiques sous anticoagulants chez les personnes âgées il serait intéressant de compléter cette étude par l'inclusion des patients hospitalisés en SSR gériatrique à la suite d'un accident hémorragique. L'inclusion des patients de SSR permettrait d'inclure les patients qui ont été hospitalisés initialement dans un service non gériatrique. Il pourrait aussi être intéressant de comparer tous les patients sous anticoagulation curative et de comparer ceux qui ont une hémorragie et ceux qui n'en ont pas, afin de déterminer quels sont les facteurs de risque de saignement. Une étude sur une plus longue durée et prospective permettrait de limiter les biais et d'augmenter la puissance.

Il serait souhaitable qu'une étude s'intéresse spécifiquement à la mortalité, aux récurrences hémorragiques et à la survenue d'accident ischémique, en fonction de la reprise ou non du traitement anticoagulant, dans cette population. Ces données permettraient d'aider à la prise de décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement anticoagulant après un accident hémorragique.

CONCLUSION

L'utilisation des anticoagulants augmente depuis ces dernières décennies et l'on a vu arriver de nouvelles molécules (AOD) qui prennent progressivement le dessus sur les autres traitements. On observe parallèlement un vieillissement de la population et l'on sait que la prévalence des maladies à risque de thrombose et le risque de thrombose lui-même augmentent avec l'âge. Paradoxalement, les grandes études qui ont permis la mise sur le marché de ces traitements ne prennent pas en compte cette population particulière de sujets âgés, fragilisés par leurs comorbidités et le retentissement de leurs pathologies chroniques. De plus, le risque d'accident hémorragique est particulièrement important dans cette population.

Dans ce contexte, nous avons étudié la survenue d'accidents hémorragiques majeurs sous anticoagulants chez le sujet âgé, en réalisant un recueil rétrospectif au sein du service de gériatrie aiguë des HUS en 2018. Les patients inclus présentaient soit une hémorragie intracrânienne, soit une hémorragie digestive, soit un hématome intramusculaire, soit une hématurie, soit une hémarthrose.

Cinquante-trois patients répondaient aux critères de sélection. Cela correspondait à 2,8 % de tous les séjours confondus en gériatrie aiguë en 2018. La population était similaire aux patients habituellement hospitalisés en gériatrie aiguë, présentant de multiples comorbidités, dépendants et ayant des troubles neurocognitifs. La majorité des patients était sous AVK (62,3%) et avait une FA (84,9%). Les accidents hémorragiques étaient répartis comme suit : 6 patients avaient une hémorragie intracrânienne (11,3%), 17 une hémorragie digestive (32,1%), 13 un hématome intramusculaire (24,5%), 16 une hématurie (30,2%) et un seul patient avait une hémarthrose. Contrairement à la littérature il n'y avait pas de différence significative entre les patients sous AVK et les patients sous AOD. Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité entre les patients chez qui l'arrêt de l'anticoagulation était définitif et ceux chez qui elle était réintroduite.

Le faible effectif de notre étude et les biais potentiels ne permettent toutefois pas de conclure sur ces deux points.

La prise en charge d'un patient présentant un accident hémorragique sous anticoagulant est un phénomène fréquent en gériatrie aiguë auquel les médecins de ces services sont confrontés chaque semaine. On peut retenir que les caractéristiques et le taux de mortalité de ces patients sont similaires aux autres patients pris en charge dans le service. Il y avait peu d'hémorragies intracrâniennes laissant supposer que ces patients sont pris en charge dans d'autres services des HUS. Peu de patients avaient une prise en charge invasive, en raison de leur fragilité et d'un rapport bénéfice-risque jugé déraisonnable. L'accent doit donc être mis sur la prévention des accidents hémorragiques en limitant l'accumulation des facteurs de risque potentiels, en respectant les indications et les adaptations de posologie et en limitant le risque de surdosage. Il faut tenir compte des caractéristiques pharmacocinétiques de chaque molécule et le risque d'interactions médicamenteuses. Certains facteurs comme les chutes, favorisées par des troubles de la marche, ne sont pas modifiables et doivent être considérés.

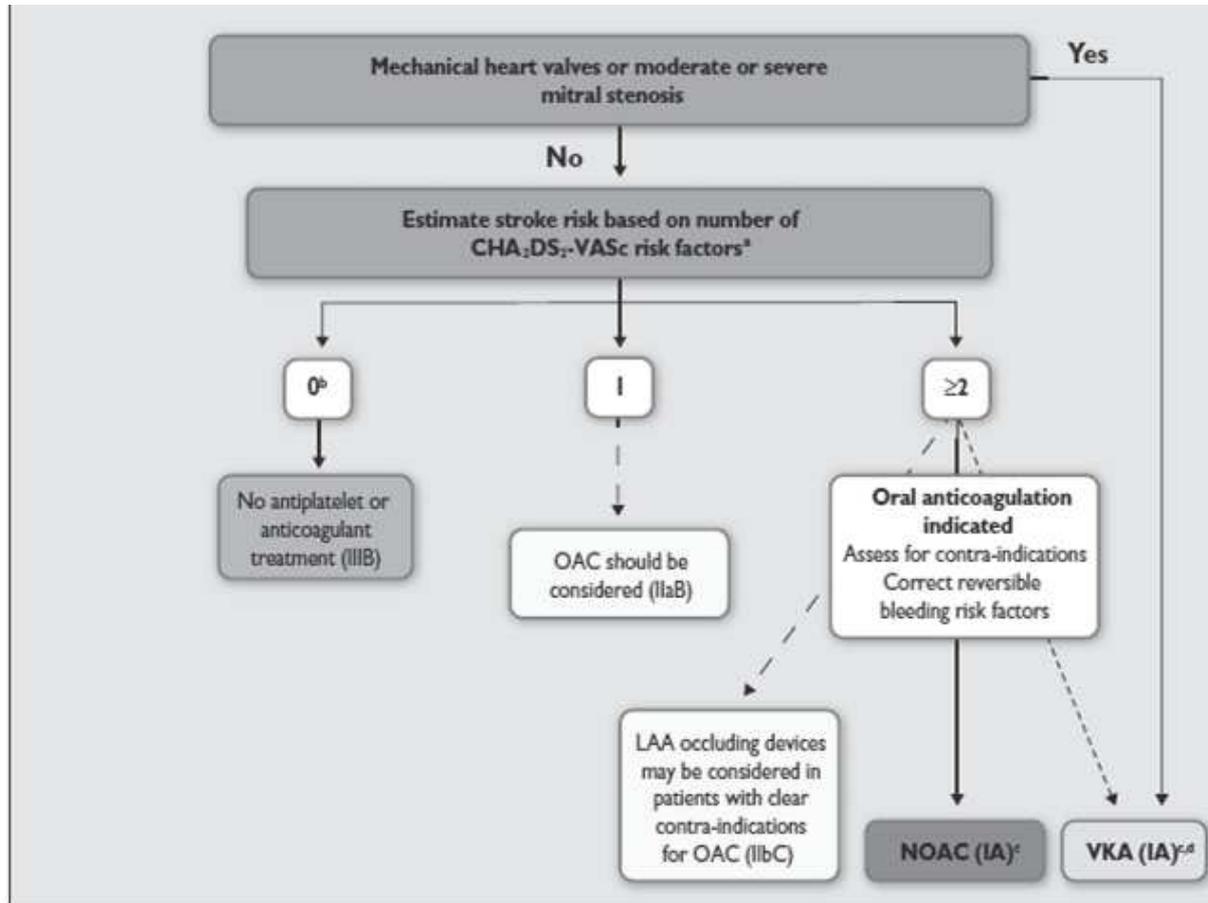
Des études de plus grandes ampleurs sont nécessaires pour guider le choix d'un traitement anticoagulant le mieux adapté aux sujets âgés, ainsi que la conduite à tenir vis-à-vis du risque hémorragique. L'arrivée des AOD et leur montée en puissance cette dernière décennie révolutionne les pratiques. Mais il ne faut pas oublier de prendre en compte les particularités de cette population qui est la première exposée.

VU et approuvé
Strasbourg, le 21 JUIL. 2020
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur Jean SIBILIA



VU
Strasbourg, le 15/07/2020
Le président du Jury de Thèse
Professeur F. VOGEL

ANNEXES :

Annexe 1 : Algorithme décisionnel, prévention du risque d'AVC et fibrillation atriale

AF = atrial fibrillation; LAA = left atrial appendage; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; VKA = vitamin K antagonist.

^aCongestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years (2 points), Diabetes, prior Stroke/TIA/embolus (2 points), Vascular disease, age 65–74 years, female Sex.

^bIncludes women without other stroke risk factors.

^cIIaB for women with only one additional stroke risk factor.

^dIB for patients with mechanical heart valves or mitral stenosis.

re 8 Stroke prevention in atrial fibrillation.

Figure issue des recommandations de l'ESC publiées en 2016 (6)

Annexe 2 : Classification du niveau de gravité d'une embolie pulmonaire et score PESI

Niveau de gravité d'une embolie pulmonaire en fonction du risque de mortalité précoce dans les 30 jours :

Risque de mortalité précoce		Marqueurs de risque			
		Instabilité hémodynamique	PESI III ou IV ou ≥ 1 PESI simplifié	Dysfonction ventriculaire droite*	Troponine élevée
Elevé		+	(+)	+	(+)
Intermédiaire	Intermédiaire fort	-	+	+	+
	Intermédiaire faible	-	+	L'un des 2 ou aucun des 2	
Faible		-	+	-	+/-

* Dysfonction ventriculaire droite visible à l'angioscanner thoracique ou à l'échocardiographie.

Score clinique PESI (Pulmonary Embolism Severity Index):

Paramètre	Version originale	Version simplifiée
Age	+ 1 point par an	1 point si âge > 80 ans
Sexe masculin	+ 10 points	-
Cancer	+ 30 points	1 point
Insuffisance cardiaque chronique	+ 10 points	1 point (insuffisance cardiaque OU insuffisance respiratoire chronique)
Insuffisance respiratoire chronique	+ 10 points	
Pouls ≥ 110 /min	+ 20 points	1 point
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	+ 30 points	-
Fréquence respiratoire ≥ 30 / min	+ 20 points	-
Température < 36°C	+ 20 points	-
Confusion	+ 60 points	-
SpO2 < 90 % en air ambiant	+ 20 points	-
Catégorie de risque (mortalité globale à 30 jours)		
Classe I, très faible risque : ≤ 65 points (0-1,6%)		Faible risque : 0 point (1,0%)
Classe II, faible risque : 66-85 points (1,7-3,5%)		
Classe III, risque intermédiaire : 86-105 points (3,2-7,1%)		Risque fort : ≥ 1 point (10,9%)
Classe IV, risque fort : 106-125 points (4,0-11,4%)		
Classe V, risque très fort : > 125 points (10-24,5%)		

D'après recommandations 2019 ESC 2019 (20) et françaises (21)

Annexe 3 : Principales interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux

	Substances	AVK	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Antiagrégants	Aspirine ¹ et anti-GPIIb/IIIa				
Anti-inflammatoires	Aspirine ²				
	AINS ³				
	Glucocorticoïdes ⁴				
Antifongiques	Econazole				
	Fluconazole				
	Itraconazole				
	Kétoconazole ⁵				
	Miconazole				
	Posaconazole				
	Voriconazole				
Antibiotiques	Céphalosporines, cyclines, fluoroquinolones, macrolides ⁶ , sulfaméthoxazole				
Antiarythmiques	Amiodarone				
	Dronédarone				
	Vérapamil				
Hypolipémiants	Fibrates et inhibiteurs HMGCoa-réductase				
	ISRS				
	Héparines				
	Tramadol				
	Colchicine				

Inducteurs :					
	Millepertuis				
Anti-convulsivants	Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital				
	Rifampicine				
Antiviraux	Efavirenz, Névirapine, Griséofulvine, Ritonavir				

Niveau de contrainte (1,4)*En rouge* : Contre-indication*En orange* : Association déconseillée ou à utiliser avec précaution (à éviter sauf si rapport bénéfice défavorable, ou à utiliser avec précaution en adaptant surveillance et posologie)*En jaune* : A prendre en compte (risque existant en cas d'accumulation de facteurs de risque)*En blanc* : pas d'interaction

1 Aspirine à dose antiagrégante, si antécédent d'ulcère gastro-duodénale association à utiliser avec précaution ; 2 Aspirine à dose anti-inflammatoire ; 3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie systémique uniquement ; 4 Glucocorticoïdes sauf hydrocortisone en traitement substitutif ; 5 Kétoconazole par voie systémique uniquement ; 6 Macrolides sauf spiramycine

Annexe 4 : Codes CIM-10 utilisés

Liste des codes CIM-10 en diagnostic principal, relié ou associé significatif, utilisés pour la sélection des dossiers du PMSI (* pour tous les codes commençant par) :

D683 :	Troubles hémorragiques dus à des anticoagulants circulants, Hémorragie pendant l'utilisation au long cours d'anticoagulants
I60* :	Hémorragie sous-arachnoïdienne
I61* :	Hémorragie intracérébrale
I62* :	Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques
K250 :	Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie
K252 :	Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie et perforation
K254 :	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie
K256 :	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
K260 :	Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie
K262 :	Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie et perforation
K264 :	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie
K266 :	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
K270 :	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie
K272 :	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie et perforation
K274 :	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie
K276 :	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
K280 :	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie
K282 :	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie et perforation
K284 :	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie
K286 :	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
K290 :	Gastrite hémorragique aiguë

K625 :	Hémorragie de l'anus et du rectum
K64*:	Hémorroïdes et thrombose veineuse périanale
K661 :	Hémopéritoine
K920 :	Hématémèse
K921 :	Méléna
K922 :	Hémorragie gastro-intestinale, sans précision
M250*:	Hémarthrose
N02*:	Hématurie récidivante et persistante
R31 :	Hématurie, sans précision
S062 :	Lésion traumatique cérébrale diffuse
S063 :	Lésion traumatique cérébrale en foyer (contusion, hémorragie traumatique, lacération)
S064 :	Hémorragie épidurale
S065 :	Hémorragie sous durale traumatique
S066 :	Hémorragie sous arachnoïdienne traumatique
S067 :	Lésion traumatique intracrânienne avec coma prolongé
S068 :	Autres lésions traumatiques intracrâniennes
S069 :	Lésion traumatique intracrânienne, sans précision
S300 :	Contusion des lombes et du bassin
S368 :	Lésions traumatiques d'autres organes intra abdominaux
S390 :	Lésion traumatique de muscles et de tendons de l'abdomen, des lombes et du bassin
S700 :	Contusion de la hanche
T455 :	Intoxication par anticoagulant
Y442 :	Effets indésirables des anticoagulants au cours de leur usage thérapeutique

Annexe 5 : Score de Charlson et probabilité de survie à 10 ans

Âge (+1 point par décennie à partir de 50 ans, maximum +5 quand > 90 ans)	1 point
Diabète non compliqué	
Ulcère gastro-duodéal	
Démence	
AVC ou AIT	
Maladie vasculaire périphérique	
Insuffisance cardiaque congestive	
Syndrome coronarien aigu	
Maladie pulmonaire chronique	
Connectivite	
<hr/>	
Lymphome	2 points
Leucémie	
Tumeur solide	
Diabète compliqué (atteinte d'organe cible)	
Maladie rénale modérée à sévère	
Hémiplégie	
<hr/>	
Hépatopathie modérée à sévère	3 points
<hr/>	
VIH avec ou sans SIDA	6 points
Tumeur solide métastatique	

Total des points	Probabilité de survie à 10 ans
0	99 %
1	96%
2	90%
3	77%
4	53%
5	21%
6	2%
>6	0%

Selon la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)

Annexe 6 : Score de Walter

Score estimant le pronostic de la mortalité à 1 an de sujets âgés après une hospitalisation d'au moins deux jours :

Sexe masculin	1 point
Dépendance dans les ADLs à la sortie :	
Dépendance dans 1 à 4 ADLs	2 points
Dépendance dans toutes les ADLs	5 points
(ADL: Activities of Daily Living)	
Comorbidités :	
Insuffisance cardiaque congestive	2 points
Cancer localisé	3 points
Cancer métastatique	8 points
Valeurs de biologie à l'admission :	
Créatinine > 265 µmol/L	2 points
Albumine 30-34 g/L	1 point
Albumine < 30 g/L	2 points

Score total	Probabilité de décès à 1 an
0-1 point	4%
2-3 points	19%
4-6 points	34%
>6 points	64%

D'après Société Francophone d'Onco-Gériatrie (SoFOG).

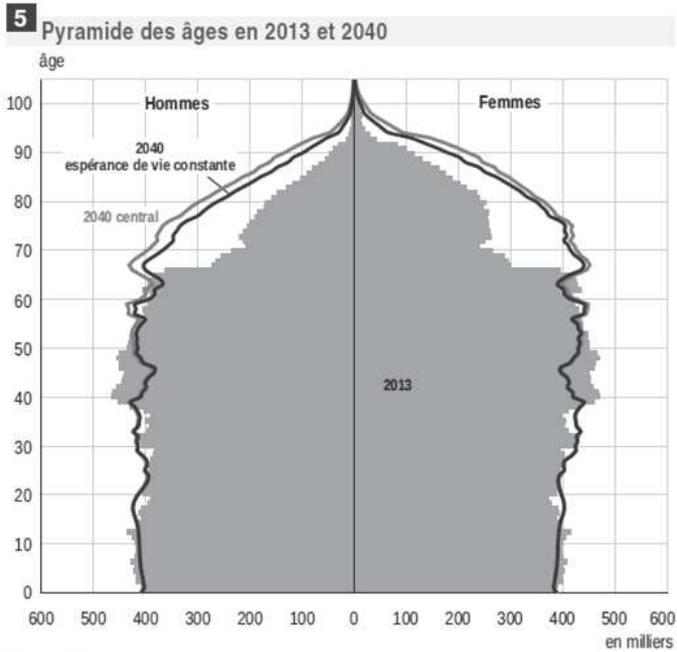
Annexe 7 : Echelle de Katz

Grille d'évaluation de l'autonomie pour les activités basales de la vie quotidienne de Katz (ADL ou Activities of Daily Living), dépendance si score ≤ 3 :

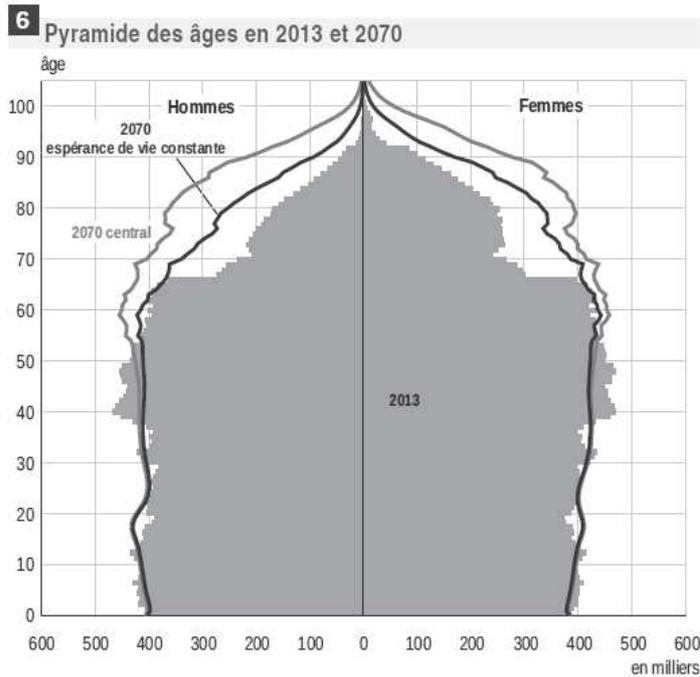
	Points
Hygiène corporelle	
Autonomie	1
Aide partielle	1/2
Dépendant	0
<hr/>	
Habillage	
Autonomie	1
Aide partielle (pour se chausser)	1/2
Dépendant	0
<hr/>	
Aller aux toilettes	
Autonomie (pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller)	1
Aide partielle	1/2
Dépendant	0
<hr/>	
Locomotion	
Autonomie	1
Aide partielle	1/2
Grabataire	0
<hr/>	
Continence	
Continent	1
Incontinence occasionnelle	1/2
Incontinence permanente	0
<hr/>	
Repas	
Mange seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	1/2
Dépendant	0

D'après Société Francophone d'Onco-Gériatrie (SoFOG)

Annexe 8 : Pyramides des âges, projection en 2040 et 2070



Champ : France.
Source : Insee, projections de population 2013-2070.



Courbes issues du rapport INSEE Première, n°1619, publié le 03/11/2016, Projections de population à l'horizon 2070. (90)

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Actualisation du rapport sur les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance (22/04/2014) [Internet]. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0)
2. Référentiels | Société Française d'Hématologie [Internet]. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://sfh.hematologie.net/professionnel/referentiels>
3. Aide-mémoire d'hématologie [Internet]. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.2bib.ch/hemato/>
4. Accueil - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/>
5. 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 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_682188/fr/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
7. Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *Am Heart J.* avr 2015;169(4):448-56.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 19 juin 2007;146(12):857-67.
9. 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 Lond Engl.* 15 mars 2014;383(9921):955-62.
10. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* févr 2010;137(2):263-72.
11. Les anticoagulants oraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
12. 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.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 8 sept 2011;365(10):883-91.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 15 sept 2011;365(11):981-92.

15. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* oct 2010;160(4):635-41.
16. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 27 août 2015;373(9):823-33.
17. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 21 2017;38(36):2739-91.
18. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Härtter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* juin 2012;163(6):931-937.e1.
19. PRADAXA : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant – Point d’information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/PRADAXA-contre-indication-chez-les-patients-porteurs-de-protheses-valvulaires-cardiaques-necessitant-un-traitement-anticoagulant-Point-d-information>
20. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 21 2020;41(4):543-603.
21. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l’adulte. Version courte. *Rev Mal Respir.* 1 févr 2019;36(2):249-83.
22. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2005;172(8):1041-6.
23. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 9 août 2010;170(15):1383-9.
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 29 août 2013;369(9):799-808.
25. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 23 déc 2010;363(26):2499-510.
26. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 5 avr 2012;366(14):1287-97.

27. PRADAXA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2572151/fr/pradaxa
28. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 30 2017;376(13):1211-22.
29. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 21 2013;368(8):699-708.
30. Anticoagulants Oraux Directs (AODs) (apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®), dabigatran (Pradaxa®) et edoxaban (Lixiana®/Roteas®) non recommandés chez les patients présentant un Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) - Lettre aux professionnels de - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Anticoagulants-Oraux-Directs-AODs-apixaban-Eliquis-R-rivaroxaban-Xarelto-R-dabigatran-Pradaxa-R-et-edoxaban-Lixiana-R-Roteas-R-non-recommandes-chez-les-patients-presentant-un-Syndrome-des-Antiphospholipides-SAPL-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
31. Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Comparaison des deux études ENEIS 2004 et 2009 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/documents-de-travail/serie-etudes-et-recherche/article/enquetes-nationales-sur-les-evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins>
32. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/documents-de-travail/serie-etudes-et-recherche/article/enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins>
33. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. 12/2007 [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
34. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2005;3(4):692-4.
35. Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K (02/07/2014) - Etude CNAMTS [Internet]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0)
36. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* nov 2010;138(5):1093-100.

37. O'Brien EC, Holmes DN, Thomas LE, Fonarow GC, Allen LA, Gersh BJ, et al. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 28 2018;138(9):889-97.
38. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST*. 1 juin 2008;133(6):257S-298S.
39. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. juin 2005;118(6):612-7.
40. Dodson JA, Petrone A, Gagnon DR, Tinetti ME, Krumholz HM, Gaziano JM. Incidence and Determinants of Traumatic Intracranial Bleeding Among Older Veterans Receiving Warfarin for Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 01 2016;1(1):65-72.
41. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 10 mai 2001;344(19):1450-60.
42. Seiffge DJ, Curtze S, Dequatre-Ponchelle N, Pezzini A, Tatlisumak T, Cordonnier C, et al. Hematoma location and morphology of anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 19 2019;92(8):e782-91.
43. Kremer PHC, Jolink WMT, Kappelle LJ, Algra A, Klijn CJM, SMART and ESPRIT Study Groups. Risk Factors for Lobar and Non-Lobar Intracerebral Hemorrhage in Patients with Vascular Disease. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142338.
44. Osawa S, Shimizu T, Kano T, Shintoku R, Fujimaki H, Asakura K. Risk Factors for Hemorrhagic and Cardioembolic Complications of Intracerebral Hemorrhage Associated with Anticoagulants. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. févr 2019;28(2):325-9.
45. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GYH. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 11 août 2015;132(6):517-25.
46. Hernandez I, Zhang Y, Brooks MM, Chin PKL, Saba S. Anticoagulation Use and Clinical Outcomes After Major Bleeding on Dabigatran or Warfarin in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017;48(1):159-66.
47. Chandra D, Gupta A, Grover V, Kumar Gupta V. When should you restart anticoagulation in patients who suffer an intracranial bleed who also have a prosthetic valve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. avr 2013;16(4):520-3.
48. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, Ten Berg J, Grove EL, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 14 2017;38(19):1455-62.
49. Kuramatsu JB, Huttner HB. Management of oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. avr 2019;14(3):238-46.

50. Aoki T, Nagata N, Niikura R, Shimbo T, Tanaka S, Sekine K, et al. Recurrence and mortality among patients hospitalized for acute lower gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mars 2015;13(3):488-494.e1.
51. Little D, Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Witt DM, Monreal M, Crowther MA, et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 1 mars 2019;175:102-9.
52. Garcia DA, Fisher DA, Mulder H, Wruck L, De Caterina R, Halvorsen S, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J.* 2020;221:1-8.
53. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 15 févr 2014;113(4):662-8.
54. Patel P, Nigam N, Sengupta N. Resumption of Warfarin After Hospitalization for Lower Gastrointestinal Bleeding and Mortality Benefits. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(6):545-50.
55. Bhatt NR, Davis NF, Nolan WJ, Flynn RJ, McDermott T, Thomas AZ, et al. Incidence of Visible Hematuria Among Antithrombotic Agents: A Systematic Review of Over 175,000 Patients. *Urology.* avr 2018;114:27-32.
56. Moustafa F, Poujol L, Vincent N, Saint-Denis J, Dublanchet N, Breuil N, et al. Characteristics and outcomes of reversed patients admitted to an emergency department for VKA-related intramuscular hematoma. *Am J Emerg Med.* juill 2018;36(7):1257-61.
57. Cherry WB, Mueller PS. Rectus sheath hematoma: review of 126 cases at a single institution. *Medicine (Baltimore).* mars 2006;85(2):105-10.
58. Dohan A, Darnige L, Sapoval M, Pellerin O. Spontaneous soft tissue hematomas. *Diagn Interv Imaging.* août 2015;96(7-8):789-96.
59. Kunugiza Y, Nakamura Y, Mikami K, Suzuki S. Warfarin-related recurrent knee haemarthrosis treated with arterial embolisation and intra-articular injection of tranexamic acid. *BMJ Case Rep.* 3 juill 2015;2015.
60. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-antivitamines-K-AVK-nouvelles-informations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
61. McDonald CJ, Kalisch Ellett LM, Barratt JD, Caughey GE. An international comparison of spontaneous adverse event reports and potentially inappropriate medicine use associated with dabigatran. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* avr 2015;24(4):399-405.
62. Gallo P, De Vincentis A, Pedone C, Nobili A, Tettamanti M, Gentilucci UV, et al. Drug-drug interactions involving CYP3A4 and p-glycoprotein in hospitalized elderly patients. *Eur J Intern Med.* juill 2019;65:51-7.

63. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JHM. Concise review: Clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *The Oncologist*. août 2007;12(8):927-41.
64. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
65. Christians U, Schmitz V, Haschke M. Functional interactions between P-glycoprotein and CYP3A in drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. déc 2005;1(4):641-54.
66. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 26 janv 2016;133(4):352-60.
67. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 5 févr 2013;127(5):634-40.
68. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 13 août 2013;128(7):721-8.
69. Davidson BL, Verheijen S, Lensing AWA, Gebel M, Brighton TA, Lyons RM, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med*. juin 2014;174(6):947-53.
70. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 01 2018;39(9):763-816.
71. Andrade C, Sharma E. Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Abnormal Bleeding. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(3):413-26.
72. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, et al. Platelet/Endothelial Biomarkers in Depressed Patients Treated With the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Sertraline After Acute Coronary Events: The Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 26 août 2003;108(8):939-44.
73. Galan AM, Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, Navalon F, Gomez E, Gasto C, et al. Serotonergic mechanisms enhance platelet-mediated thrombogenicity. *Thromb Haemost*. sept 2009;102(3):511-9.
74. Scharf RE. Drugs that affect platelet function. *Semin Thromb Hemost*. nov 2012;38(8):865-83.

75. Bolek T, Samoš M, Stančiaková L, Ivanková J, Škorňová I, Staško J, et al. The Impact of Proton Pump Inhibition on Dabigatran Levels in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Ther.* juin 2019;26(3):e308-13.
76. Kuwayama T, Osanai H, Ajioka M, Tokuda K, Ohashi H, Tobe A, et al. Influence of proton pump inhibitors on blood dabigatran concentrations in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythmia.* déc 2017;33(6):619-23.
77. ANSM. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013 (27/11/2013) [Internet]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/content/download/56121/722465/version/1/file/Evolution_ventes_NACO_AVK_2008-2013.pdf
78. 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.
79. Patti G, Pecun L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G, et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(6):749-757.e5.
80. 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.
81. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(9):2494-503.
82. Marinigh R, Lip GYH, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol.* 7 sept 2010;56(11):827-37.
83. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 29 avr 2016;118(9):1340-7.
84. Madhavan M, Holmes DN, Piccini JP, Ansell JE, Fonarow GC, Hylek EM, et al. Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2019;211:77-89.
85. Chao Tze-Fan, Liu Chia-Jen, Lin Yenn-Jiang, Chang Shih-Lin, Lo Li-Wei, Hu Yu-Feng, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 3 juill 2018;138(1):37-47.
86. Vogel T, Lang P-O, Kaltenbach G, Karcher P. [The use of the new direct oral anticoagulants among older subjects: The limits of the evidence-based medicine?]. *Rev Med Interne.* déc 2015;36(12):840-2.
87. Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J. Les traitements anticoagulants oraux chez les personnes âgées : faut-il encore prescrire des antivitamines K ? *Presse Médicale.* 1 févr 2019;48(2):154-64.

88. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA*. 20 juin 2001;285(23):2987-94.
89. Fichier des personnes décédées (Décès) - data.gouv.fr [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: [/fr/datasets/fichier-des-personnes-decedees/](#)
90. Projections de population à l'horizon 2070 – Projections de population 2013-2070 pour la France | Insee [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228?sommaire=2496793>
91. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 1 oct 2019;20(10):e566-81.
92. Aimo A, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Mechanical Heart Valves: Is the Door Still Open? *Circulation*. 25 2018;138(13):1356-65.
93. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. mars 2006;151(3):713-9.
94. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 19 juill 2011;58(4):395-401.

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 : GREUEZ Prénom : Carole

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 Strasbourg, le 28/07/20

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Introduction : La prescription des traitements anticoagulants augmente ces dernières années. De nouvelles molécules sont désormais disponibles et utilisées en pratique courante. Les personnes âgées sont les plus exposées à ces traitements. Cette population, et en particulier les plus fragiles d'entre eux, sont le plus souvent exclus des essais qui ont permis la mise sur le marché de ces traitements.

Méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique concernait des patients hospitalisés en gériatrie aiguë en 2018 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS). Tous les patients sous anticoagulant qui présentaient une hémorragie intracrânienne, une hémorragie digestive, un hématome intramusculaire, une hématurie ou une hémarthrose étaient inclus. L'objectif principal était de décrire les caractéristiques de ces patients. Les objectifs secondaires étaient de comparer les patients sous antivitamines K (AVK) et anticoagulants oraux directs (AOD) et la mortalité à 1 an en fonction de l'arrêt définitif ou non de l'anticoagulation.

Résultats : Il y avait 53 patients inclus avec un âge moyen de 88,38 ans. Ils avaient de multiples comorbidités, étaient dépendants ou avaient des troubles cognitifs. La majorité avait une fibrillation atriale (45 patients soit 84,9%). Moins d'un tiers avait un score de risque hémorragique HAS-BLED supérieur ou égal à 3. Trente-trois patients (62,3%) étaient sous AVK, 16 (30,2%) sous AOD et 4 (7,5%) sous Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM). Six patients (11,3%) avaient une hémorragie intracrânienne, 17 (32,1%) une hémorragie digestive (dont 7 ont bénéficié d'une endoscopie), 13 (24,5%) un hématome intramusculaire, 16 (30,2%) une hématurie et un patient avait une hémarthrose. Les caractéristiques des patients sous AOD et AVK étaient similaires. L'anticoagulation était arrêtée définitivement chez environ un quart des patients. Il n'y avait pas de différence pour la survie à un an entre les patients qui arrêtaient et ceux qui poursuivaient le traitement. On dénombrait au total 32 décès à un an, soit une mortalité de 60,4%.

Conclusion : La prise en charge d'accidents hémorragiques sous anticoagulants est relativement fréquente en gériatrie aiguë. Les caractéristiques de la population et la mortalité à un an sont similaires aux patients habituellement hospitalisés en gériatrie. Il est important de prévenir le risque hémorragique de ces patients en respectant les bonnes indications, les adaptations posologiques et en limitant l'accumulation des facteurs de risque. Il faut peser la balance bénéfico-risque pour chaque patient, d'autant plus que le score hémorragique HAS-BLED peut être pris en défaut. Des études sur les AOD s'intéressant spécifiquement à cette population sont nécessaires afin de proposer à ces patients la prise en charge la plus adaptée.

Rubrique de classement : DES de médecine interne

Mots-clés : Anticoagulants ; Hémorragie ; Gériatrie Aiguë ; Iatrogénie

Président : Professeur Thomas VOGEL**Asseseurs :** Docteur Elise SCHMITT (directrice de thèse)

Professeur Georges KALTENBACH

Professeur Jean-Christophe WEBER

Docteur Catherine JEHL

Adresse de l'auteur :

14 rue des Renards

67200 Strasbourg