

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année : 2015

N°:

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 2015

Par Élise SOREL

Née le 10 avril 1988 à Mont Saint Aignan – FRANCE

**MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE
DES PATIENTS SOUS
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS
(AOD) EN CHIRURGIE ORALE**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Madame le Professeur Elisabeth DELCOURT-DEBRUYNE

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Monsieur le Docteur Hervé MOIZAN

ACADEMIE DE LILLE

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2

~*~*~*~*~*~*~*~*~*~*

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

PLACE DE VERDUN

59000 LILLE

~*~*~*~*~*~*~*~*~*~*

Président de l'Université : X. VANDENDRIESSCHE
Directeur Général des Services : P-M. ROBERT
Doyen : Pr. E. DEVEAUX
Asseseurs : Dr. E. BOCQUET
Dr. L. NAWROCKI
Pr. G. PENEL
Chef des Services Administratifs : S. NEDELEC

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

H. BOUTIGNY Parodontologie
E. DELCOURT-DEBRUYNE Responsable de la Sous-Section de **Parodontologie**
E. DEVEAUX Odontologie Conservatrice – Endodontie
Doyen de la Faculté
G. PENEL Sciences Biologiques

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Y. BAILLIEZ	Responsable de la Sous-Section des Sciences Biologiques
T. BECAVIN	Odontologie Conservatrice - Endodontie
P. BEHIN	Prothèses
F. BOSCHIN	Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable de la Sous-Section d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable de la Sous-Section de Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale.
A. CLAISSE	Odontologie Conservatrice - Endodontie
T. COLARD	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
M. DANGLETERRE	Sciences Biologiques
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable de la Sous-Section d' Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Responsable de la Sous-Section d' Odontologie Conservatrice - Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Odontologie Conservatrice - Endodontie
J.M. LANGLOIS	Responsable de la Sous-Section de Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation
C. LEFEVRE	Responsable de la Sous-Section de Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Odontologie Conservatrice - Endodontie Prothèses
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation
B. PICART	Prothèse - Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
P. ROCHER M.	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
M. SAVIGNAT	Responsable de la Sous-Section des Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Aux membres du jury...

À Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-Section Sciences Biologiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université René DESCARTES (PARIS V)

C.E.S d'Odontologie Chirurgicale

Habilité à Diriger des Recherches

Vice- Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire

Responsable de la Sous-Section Sciences Biologiques

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et je vous en remercie.

Votre travail, votre enseignement et votre écoute auprès des étudiants sont reconnus de tous au sein de la faculté.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Elisabeth DELCOURT-DEBRUYNE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de 3^{ème} cycle en Sciences Odontologiques

Maîtrise libre de Biologie Humaine

Docteur d'Etat en Odontologie

Habilité à Diriger des Recherches

Membre titulaire de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Responsable de la Sous-section de Parodontologie

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

Je vous remercie d'avoir accepté avec une extrême gentillesse de siéger dans ce jury.

Votre enseignement et votre présence bienveillante en clinique ont renforcé mon attrait pour la parodontologie. Vous avez toujours eu la volonté de partager votre savoir et cela avec la plus grande modestie.

Soyez assurée de l'expression de ma profonde gratitude.

À Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Maîtrise en Biologie Humaine

C.E.S d'Odontologie Chirurgicale

Coordonnateur Adjoint du D.E.S de Chirurgie Orale

Secrétaire du Collège Hospitalo-Universitaire de Médecine Buccale et Chirurgie Buccale

Vice Doyen Relations Intérieures et Extérieures de la Faculté de Chirurgie Dentaire

Chef du Service d'Odontologie du Centre Abel Caumartin – CHRU de LILLE

Je vous remercie de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury.

J'ai beaucoup apprécié votre disponibilité et votre intérêt pour cette thèse.

Je suis très honorée et reconnaissante que vous ayez accepté de bien vouloir juger mon travail.

À Monsieur le Docteur Hervé MOIZAN

Odontologiste des Hôpitaux - Praticien Hospitalier du CHU de Rouen

Docteur en Chirurgie Dentaire de la Faculté d'Odontologie de Nantes

Docteur en Sciences de l'Université Paris 5 René Descartes

Ancien Assistant de l'UFR d'Odontologie de Nantes en Chirurgie Orale

Responsable de l'Unité Fonctionnelle d'Odontologie au CHU de Rouen.

Merci pour avoir toujours été disponible et à mon écoute dès les premiers jours.

Merci pour m'avoir progressivement guidée et transmis votre passion de la chirurgie.

Votre expérience a été pour moi le meilleur des enseignements.

La bienveillance et le soutien que vous m'avez témoigné m'ont permis de mener à bien mon cursus qui, je l'espère, est à la hauteur de ma profonde estime.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	16
PARTIE 1. PHYSIOLOGIE DE L’HÉMOSTASE : RAPPELS.....	17
1.1. Introduction	17
1.2. L’hémostase primaire.....	19
1.2.1. Cellules et facteurs impliqués	19
1.2.2. Déroulement du processus d’hémostase primaire	22
1.3. L’hémostase secondaire ou coagulation	24
1.3.1. Cellules et facteurs impliqués	25
1.3.2. Déroulement du processus de coagulation.....	28
1.3.3. Régulation de la coagulation	31
1.4. La fibrinolyse	32
1.4.1. Cellules et facteurs impliqués	32
1.4.2. Déroulement du processus de fibrinolyse	33
1.5. Méthodes d’exploration de l’hémostase	34
1.5.1. Exploration de l’hémostase primaire	34
1.5.2. Exploration de la coagulation.....	35
1.5.3. Exploration de la fibrinolyse.....	36
PARTIE 2. LES ANTICOAGULANTS EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX.....	37
2.1. Introduction	37
2.2. Rappels sur les principaux anticoagulants disponibles en France avant 2008	37
2.2.1. Anticoagulants injectables	37
2.2.2. Anticoagulants oraux	41
2.3. Les anticoagulants oraux directs (AOD)	44
2.3.1. AOD disponibles en France	44
2.3.2. Données de vente des AOD.....	45
2.3.3. Mode d’action des AOD	45
2.3.4. Caractéristiques pharmacologiques des AOD	47
2.3.5. Indications et posologies des AOD	50
2.3.6. Contre-indications et précautions d’emploi.....	51
2.3.7. Surveillance du traitement.....	52
2.3.8. Risques liés à l’utilisation des AOD.....	53
2.3.9. Avantages et inconvénients des AOD en comparaison aux AVK.....	57
PARTIE 3. GESTION DES AOD EN CHIRURGIE ORALE	62
3.1. Introduction	62
3.2. Gestion préopératoire d’un patient traité par AOD.....	63
3.2.1. Objectifs	63
3.2.2. Évaluation préopératoire du risque hémorragique chirurgical.....	63
3.2.3. Facteurs majorant le risque hémorragique chirurgical	65
3.2.4. Conclusion	68

3.3.	Arrêt ou maintien du traitement par AOD ?	69
3.3.1.	Cas d'une chirurgie à risque hémorragique faible	69
3.3.2.	Cas d'une chirurgie à risque hémorragique élevé.....	69
3.3.3.	Conclusion	70
3.4.	Gestion per-opératoire d'un patient traité par AOD	72
3.4.1.	Mesures préventives d'hygiène bucco-dentaire et détartrage.....	72
3.4.2.	Anesthésie	72
3.4.3.	Chirurgie	73
3.4.4.	Révision tissulaire et osseuse.....	73
3.4.5.	Protocole d'hémostase locale chez un patient traité par AOD	73
3.5.	Gestion post-opératoire d'un patient traité par AOD.....	78
3.5.1.	Conseils post-opératoires.....	78
3.5.2.	Prescriptions.....	79
3.5.3.	Continuité des soins	80
3.5.4.	Hémorragies post-opératoires	80
DISCUSSION		82
CONCLUSION		84
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		87
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....		92
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....		94
INDEX DES TABLEAUX.....		95

INTRODUCTION

Avant 2008, les agents anticoagulants oraux disponibles en France n'étaient représentés que par une seule classe pharmacologique : celle des antagonistes de la vitamine K (AVK). Le mécanisme d'action de ces molécules est bien connu et les bénéfices thérapeutiques ne sont pas discutés, mais malgré des protocoles établis, les AVK restent classés au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves. L'usage de ces anticoagulants est considéré en France comme la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables et est responsable de 5 000 décès lié à un accident hémorragique par an. (1)

Actuellement, trois nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD), antérieurement appelé NACO (nouveaux anticoagulants directs), sont disponibles en France : deux anti-Xa, le rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) et l'apixaban (Eliquis®, BMS-Pfizer) et un antithrombine, le dabigatran etexilate (Pradaxa®, Boehringer-Ingelheim). Leurs indications thérapeutiques identiques à celles des AVK, leur mécanisme d'action plus spécifique et leur usage simplifié ont suscité l'espoir d'une meilleure médication anticoagulante. En septembre 2013, les AOD représentaient environ 30 % des anticoagulants oraux prescrits en France. (1)

Cependant, les essais pivots qui ont conduit à l'obtention des autorisations de mise sur le marché ont montré que le risque d'hémorragie grave persistait avec les AOD. Or chaque année, environ 10 % des patients traités au long cours par anticoagulants oraux nécessitent une chirurgie ou un acte invasif (2) confrontant les praticiens à un risque majoré de complications.

La gestion de ce risque concerne également la chirurgie orale. Afin de limiter ce dernier, il est essentiel pour le praticien de pouvoir se référer à un protocole de prise en charge des patients sous AOD, basé sur des études scientifiques fondées.

Après un rappel sur l'hémostase et les principaux anticoagulants disponibles en France en 2015, cette thèse discutera des modalités de prises en charge des patients sous AOD en chirurgie orale programmée et exposera les recommandations émises par la société française de chirurgie orale (SFCO) sur la gestion péri-opératoire. (3)

La thèse qui suit se fonde sur une recherche bibliographique des dernières publications concernant les AOD dans le cadre d'un recul encore limité et justifiera d'être actualisée en fonction de l'évolution rapide des connaissances.

PARTIE 1. PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE : RAPPELS

1.1. Introduction

L'hémostase est un processus physiologique qui permet la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de lésions vasculaires. (1)

Le comblement d'une brèche vasculaire met en jeu deux phénomènes simultanés et interdépendants :

- l'hémostase primaire : vasoconstriction, cohésion puis agrégation des plaquettes, aboutissant à la formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc ;
- l'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique : formation de fibrine et d'un caillot (thrombus rouge) grâce à des enzymes plasmatiques et tissulaires. (2)

La fibrinolyse physiologique assure quant à elle, après réparation des lésions vasculaires, la restitution *ad integrum* du vaisseau par la destruction du caillot fibreux.

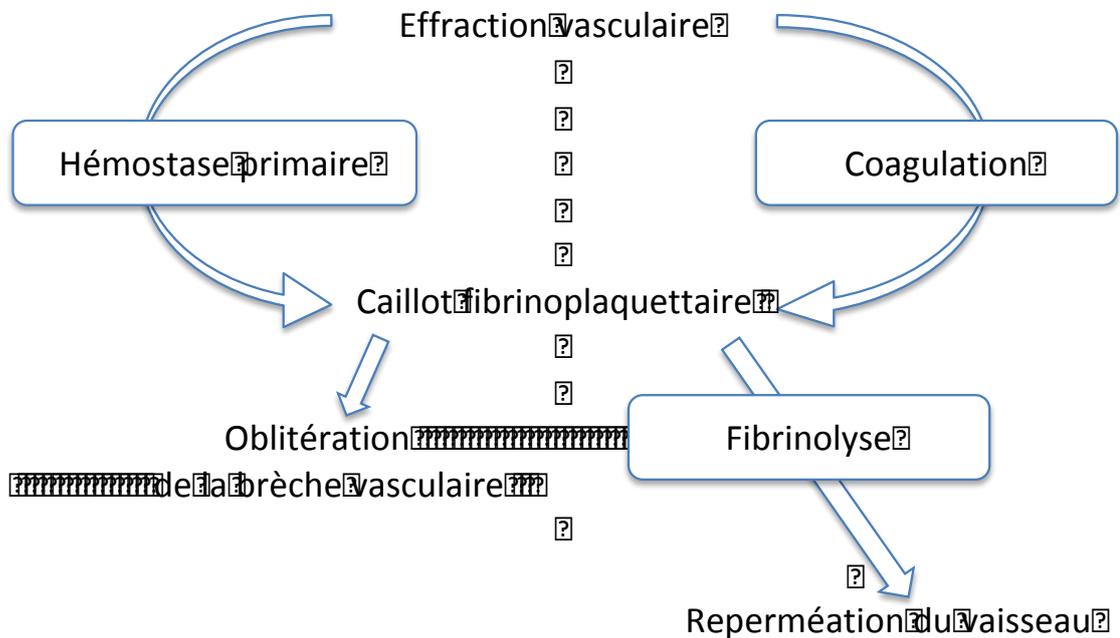


Figure 1 : La fonction hémostatique. (3)

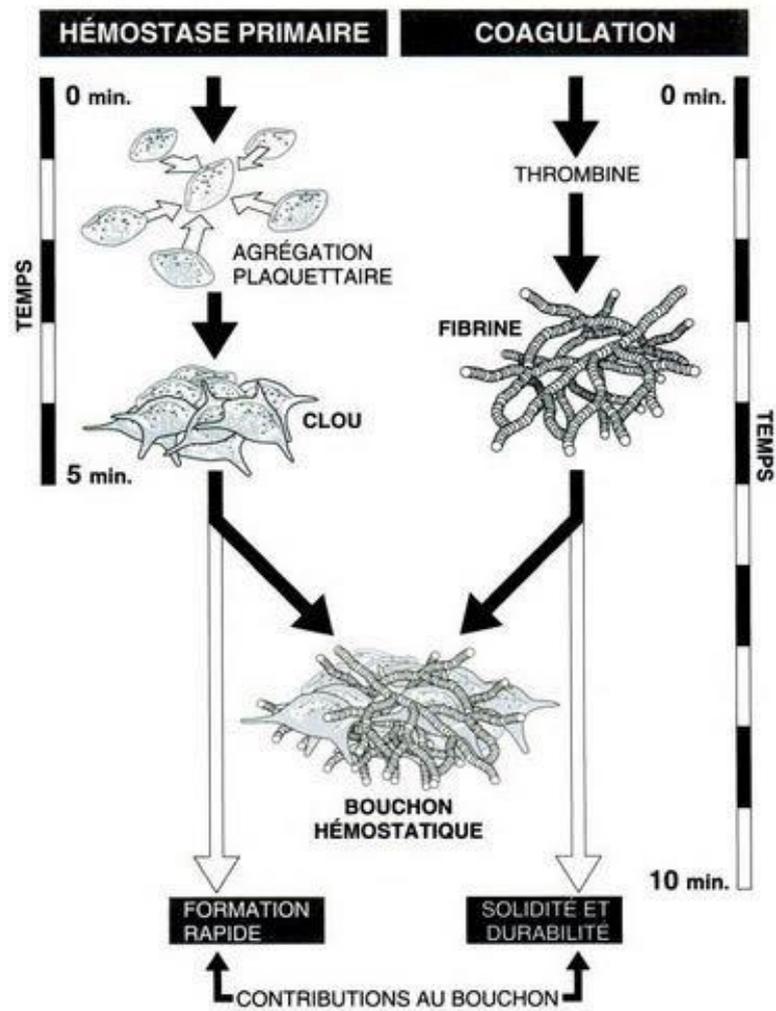


Figure 2 : Résumé du processus d'hémostase. (4)

In vivo, il existe de nombreuses interactions entre les différentes étapes de l'hémostase permettant ainsi une activation en cascade et une régulation précise. (5)

1.2. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire peut être définie comme l'ensemble des phénomènes physiologiques qui aboutissent à l'obstruction initiale d'une brèche vasculaire.

Elle met en jeu quatre acteurs répartis en deux groupes :

- des éléments cellulaires : les cellules endothéliales et les plaquettes ;
- des éléments plasmatiques : le facteur de von Willebrand (vWF) et le fibrinogène.

1.2.1. Cellules et facteurs impliqués

Les cellules endothéliales

Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont constituées de trois couches superposées [figure 3].

- L'adventice est la tunique externe. Elle fait le lien avec les structures tissulaires péri-vasculaires et reçoit les terminaisons des fibres nerveuses du système végétatif.
- La media est la tunique moyenne. Elle est riche en fibres musculaires et permet la vasoconstriction.
- L'intima est la tunique interne et est en contact avec le sang circulant.

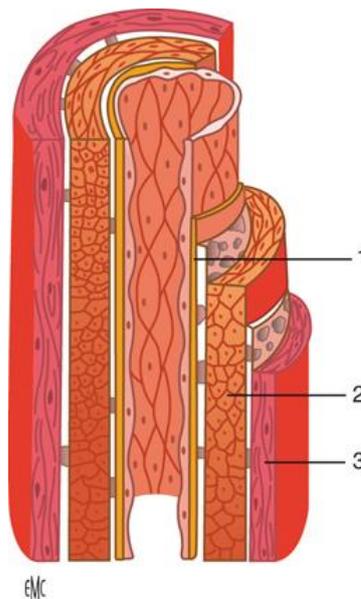


Figure 3 : Paroi artérielle. (6)

(1. Intima, 2. Media, 3. Adventice)

L'intima est composée d'un tissu pavimenteux hémocompatible : l'endothélium. Il permet un échange entre le secteur vasculaire et intravasculaire de façon sélective et contrôlée.

Les cellules épithéliales jouent également un rôle majeur dans le processus de l'hémostase en synthétisant et en exprimant les éléments suivants :

- des antithrombotiques, nécessaires au maintien de la circulation du sang à l'état liquide (glycosaminoglycanes et thrombomoduline) ;
- des prothrombotiques lors d'une lésion vasculaire (libération de facteur tissulaire, facteur V, et facteur de von Willebrand). (6)

L'endothélium est séparé par la membrane basale du sous-endothélium. Ce dernier est composé d'un ensemble de macromolécules (collagène de type II, microfibrilles, fibronectine, thrombospondine, laminine) et de glycosaminoglycanes aux propriétés thrombogènes. (7)

Les plaquettes sanguines (ou thrombocytes)

Les plaquettes sont des cellules anucléées de petite taille (8 à $9\mu^3$) et de forme polyédrique. Elles naissent dans la moelle osseuse par fragmentation du cytoplasme de leurs précurseurs médullaires : les mégacaryocytes. Leur durée de vie est de 7 à 8 jours.

À l'état physiologique, un tiers des plaquettes est contenu dans la rate. Les deux tiers restants circulent dans le sang à l'état non activé. Chez l'adulte, la numération plaquettaire sanguine normale est de 150 à $400 \times 10^9/L$ soit 150 000 à $400\,000/mm^3$. (8) (9)

Les plaquettes participent activement à l'hémostase grâce aux glycoprotéines (GP) transmembranaires de la membrane cytoplasmique. Parmi ces récepteurs, on trouve :

- le complexe [GPIb-IX] qui fixe le facteur de Willebrand (vWF)
- le complexe [GPIIb-IIIa] qui fixe le fibrinogène et le Ca^{++}
- la GPV qui fixe la thrombine. (7)

Le contenu cytoplasmique des thrombocytes est également un élément essentiel du processus hémostatique. Il contient notamment :

- des granules denses (δ) : ATP, ADP, sérotonine, calcium...
- des granules alpha (α) : facteur I, facteur V, facteur 4 plaquettaire (fP4), β -thromboglobulines (β -TG), facteur de Willebrand (vWF)...
- des grains lysosomiaux (hydrolases, phosphatases). (7) (10)

Lors du processus d'hémostase, les plaquettes s'activent : elles prennent une forme sphérique et émettent des pseudopodes. Les molécules d'adhésion de la membrane sont opérantes et le contenu intracytoplasmique est libéré.

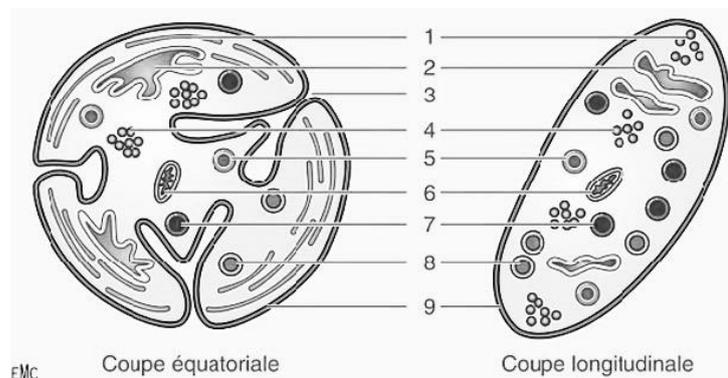


Figure 4 : Représentation schématique d'une plaquette sanguine. (11)

(1. Microtubule ; 2. Système tubulaire dense ; 3. Système canaliculaire ouvert ; 4. Glycogène ; 5. Lysosome ; 6. Mitochondrie ; 7. Granule dense ; 8. Granule α ; 9. Membrane plasmique.)

Le facteur de Willebrand (vWF)

Le facteur de Willebrand (vWF) est une glycoprotéine multimérique de poids variable (540 à 20 000 kDa).

Il est synthétisé par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Il est ensuite stocké dans l'endothélium, le sous-endothélium et dans les granules α plaquettaires.

Il circule dans le plasma, complexé au facteur VIII (facteur antihémophilique A). (12)

Le fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine organisée en dimère synthétisé par le foie. Présent dans la circulation sanguine, il conditionne l'agrégation des plaquettes. Il jouera également un rôle lors de l'étape de coagulation. (13)

1.2.2. Déroulement du processus d'hémostase primaire

L'hémostase primaire est constituée schématiquement de quatre temps :

- le temps vasculaire ;
- l'adhésion plaquettaire ;
- l'activation plaquettaire ;
- l'agrégation plaquettaire.

Le temps vasculaire

La première réaction hémostatique est la vasoconstriction réflexe immédiate et localisée des vaisseaux lésés. Elle permet de réduire voire d'arrêter le flux sanguin de façon transitoire. (11)

La réduction de la lumière vasculaire entraîne l'augmentation de la concentration en cellules et molécules plasmatiques ainsi que la modification du régime d'écoulement favorisant leurs interactions. (10)

L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes circulantes adhèrent à la structure sous-endothéliale mise à nue par la brèche vasculaire : on parle d'adhésion primaire. Cette interaction se fait essentiellement par l'intermédiaire du vWF qui forme un pont entre les glycoprotéines plaquettaires [GPIb] et le collagène du sous-endothélium. (12)

L'activation plaquettaire

Les plaquettes adhérentes deviennent sphériques et centralisent leurs granules. Elles émettent des pseudopodes et expriment GP [IIb-IIIa] à la surface de leurs membranes plasmiques.

Les phospholipides membranaires génèrent, à partir de l'acide arachidonique endogène, une substance pro-agrégante : le thromboxane A2 (TXA2).

Le contenu granulaire et les enzymes des plaquettes sont sécrétés (ADP, Ca⁺⁺, VWP, fibrinogène). (7)

La libération de ces substances activatrices et de ces ligands permet l'amplification de la réponse plaquettaire. (11)

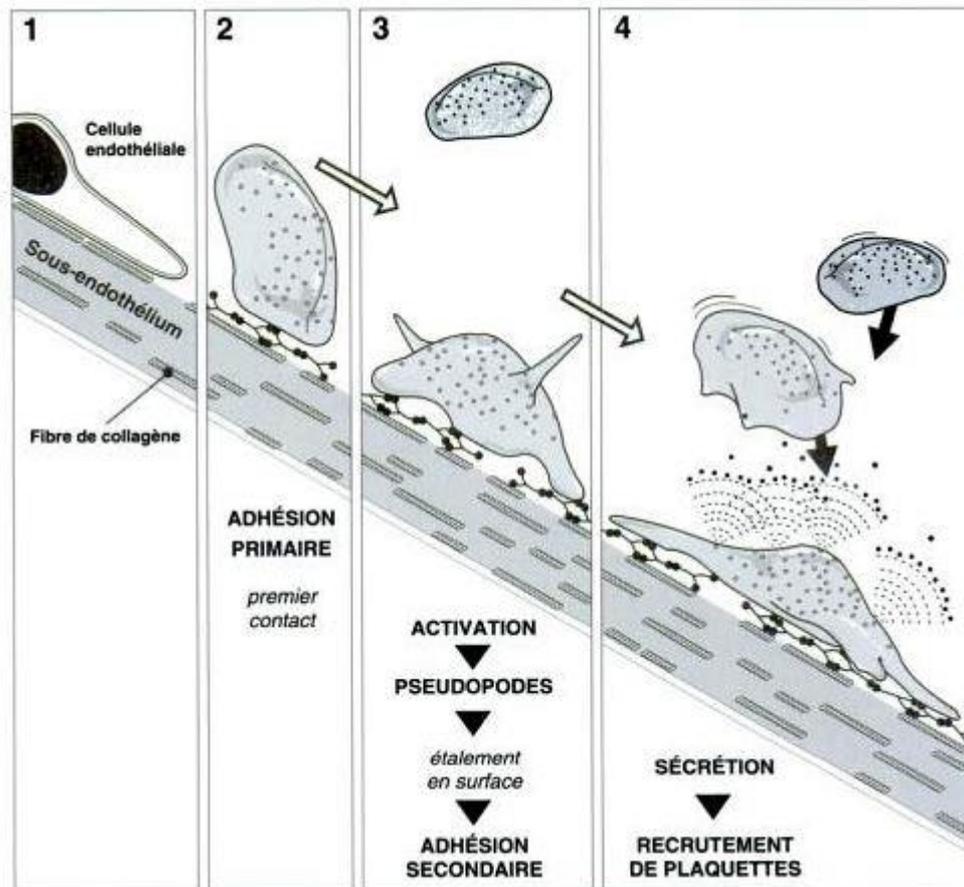


Figure 5 : Étapes de l'adhésion et du début de l'activation plaquettaire. (4)

L'agrégation plaquettaire

Les GP [IIb IIIa] de surface changent de forme et fixent le fibrinogène en présence de calcium. Le fibrinogène permet alors l'agrégation des plaquettes circulantes, créant ainsi un thrombus initial réversible nommé clou plaquettaire ou thrombus blanc. (12)

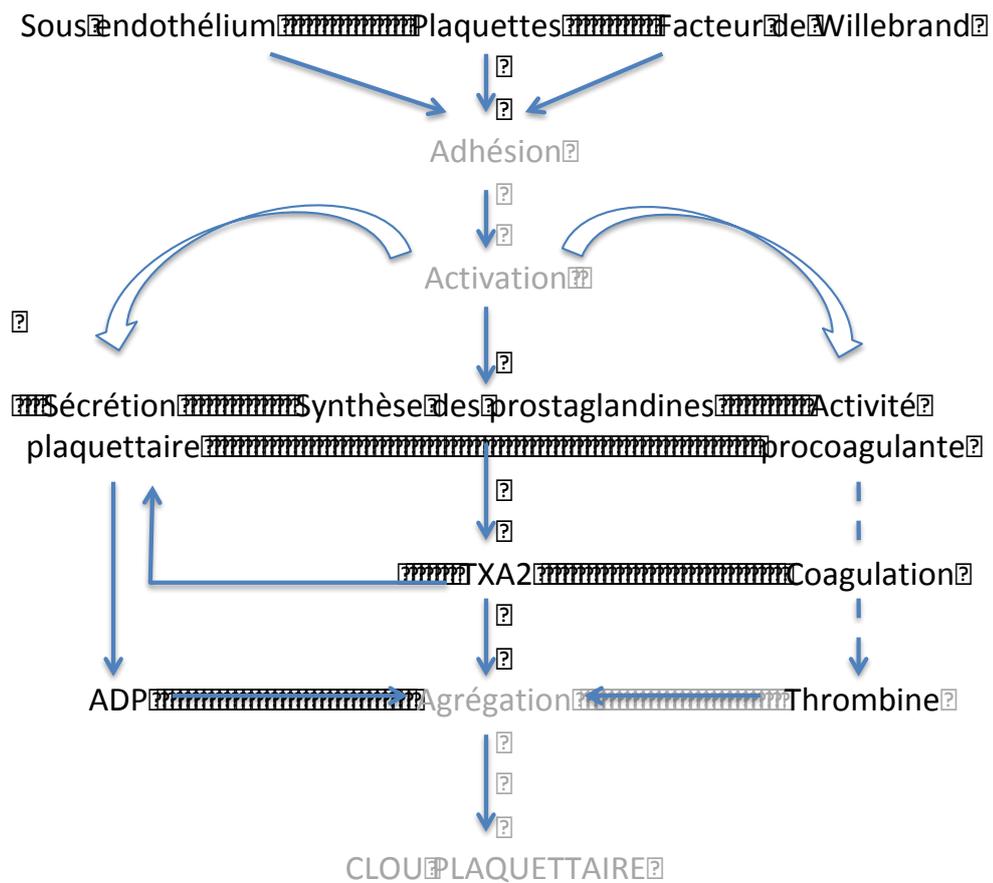


Figure 6 : Résumé de l'hémostase primaire. (13)

1.3. L'hémostase secondaire ou coagulation

La coagulation proprement dite est l'étape de consolidation du thrombus blanc résultant de la transformation d'une protéine plasmatique soluble, le fibrinogène, en une protéine insoluble, la fibrine, sous l'action d'une enzyme, la thrombine. Ce phénomène est obtenu grâce à une cascade de réactions enzymatiques et est régulé par de nombreux inhibiteurs physiologiques. In vivo, il est indissociable des phénomènes de l'hémostase primaire. (7)

1.3.1. Cellules et facteurs impliqués

Les éléments cellulaires

Les cellules indispensables au processus d'hémostase secondaire sont :

- les cellules endothéliales et les monocytes qui, après stimulations, expriment à leur surface une protéine tissulaire inhérente au bon déroulement du phénomène de coagulation : le facteur tissulaire FT ;
- les fibroblastes qui expriment également le FT et synthétisent de nombreux facteurs de coagulation ;
- les plaquettes activées, qui exposent à leur surface des phospholipides anioniques membranaires afin de fixer les facteurs de la coagulation. (10)

Le facteur tissulaire (FT)

Le FT est une glycoprotéine membranaire synthétisée par les fibroblastes de la tunique externe des vaisseaux.

À l'état physiologique, le FT n'est pas présent à la surface de l'endothélium vasculaire. En cas de lésion du vaisseau, il est exprimé par les monocytes et les cellules endothéliales. (7)

Les facteurs de coagulation

On dénombre douze protéines plasmatiques désignées dans la nomenclature internationale par un chiffre romain.

Chacune de ces protéines existe sous deux formes :

- une forme non active ;
- une forme active qui peut activer un autre facteur ou modifier des protéines de la coagulation. Le chiffre romain désignant la protéine activée sera alors suivi du suffixe « a ».

Ces facteurs peuvent être regroupés et décrits selon leur structure et leur fonction.

- Le facteur I (fibrinogène) est synthétisé par le foie et sécrété dans la circulation sanguine. Sa concentration plasmatique augmente en cas de syndrome inflammatoire. Il sera transformé en un réseau insoluble de fibrine lors de la coagulation.
- Les facteurs II, VII, IX et X sont des zymogènes de sérine protéases synthétisés par le foie. En présence de vitamine K, ces proenzymes subissent une

carboxylation leur permettant de se lier aux phospholipides membranaires par l'intermédiaire des ions calcium.

- Les facteurs XI, XII et la prékallicréine (PK) sont des zymogènes de sérine protéases non vitamine K dépendants.
- Les facteurs V, VIII et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) sont des cofacteurs : ils n'ont pas d'activité enzymatique mais après activation, ils accélèrent l'interaction enzyme-substrat.
- Le facteur XIII est un zymogène de transglutaminase. Activé, il intervient afin de stabiliser le caillot de fibrine. (13)

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Il existe trois familles de protéines plasmatiques régulant la coagulation :

- les serpins ou inhibiteurs de sérines protéases dont l'antithrombine (AT), le cofacteur II de l'héparine (HCII), l' α 1-antitrypsine et le C1-inhibiteur. Elles se comportent comme un substrat et forment un complexe irréversible avec l'enzyme cible ;
- la protéine C et la protéine S. Ce sont des protéines plasmatiques vitamine K-dépendantes. La protéine C est le zymogène d'une sérine protéase, la protéine S est le cofacteur de la protéine C activée (PCa) ;
- l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI). Il s'agit d'une protéine plasmatique sécrétée par les cellules endothéliales.

Facteur	Nom	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendant
FACTEURS DE LA COAGULATION				
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccéléline	Cofacteur	Foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur anti-hémophilique B	Zymogène	Foie	+
X	Facteur de Stuart	Zymogène	Foie	+
XI	Facteur de Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Facteur de Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Zymogène	Foie	
FT	Facteur tissulaire	Récepteur VIIa	Multi-cellulaire	
FACTEURS INHIBITEURS				
Antithrombine III		Inhibiteur	Foie	
Protéine C		Zymogène	Foie	+
Protéine S		Cofacteur	Foie	+
Thrombomoduline		Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

Tableau 1 : Facteurs et inhibiteurs de la coagulation. (14)

1.3.2. Déroulement du processus de coagulation

Le processus de coagulation a pour but la consolidation du thrombus grâce à la génération de thrombine qui stabilise l'agrégat plaquettaire en transformant le fibrinogène en fibrine. (12)

La conception classique du phénomène de coagulation

Le schéma classique et historique repose sur le processus de coagulation in vitro. Il comporte deux voies d'activation :

- la voie intrinsèque (endogène) dans laquelle la coagulation est déclenchée par un activateur de la phase contact ;
- la voie extrinsèque (exogène) qui est activée par le facteur tissulaire (FT), récepteur cellulaire du facteur VII.

Cette conception duelle ne reflète pas le phénomène de coagulation in vivo mais permet d'explorer la coagulation en laboratoire et d'interpréter les tests de coagulation utilisés en clinique. (12)

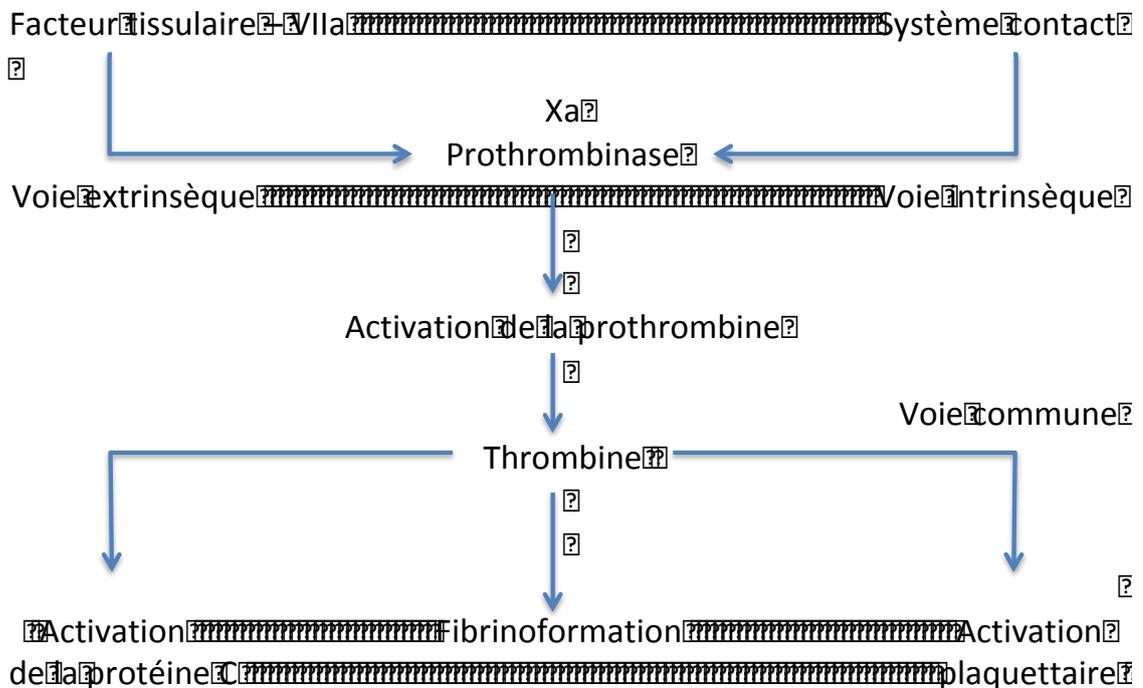


Figure 7 : Schéma classique de la coagulation. (11)

La conception actuelle du phénomène de coagulation

Il est admis que l'élément déclencheur de la coagulation in vivo est le facteur tissulaire (FT). Exprimé à la surface des cellules périvasculaires, il entre en contact avec le flux sanguin en cas de lésion vasculaire.

Le FT fixe le facteur VII circulant et l'active en formant un complexe [FVIIa-FT]. Dès lors, il existe deux voies d'activation possibles :

- la voie directe d'initiation FT/FVIIa-dépendante ;
Lorsque le FT est en excès, le complexe [FVIIa-FT] active directement le facteur X. Le FXa est ensuite inclus dans un complexe appelé prothrombinase comprenant le FVa, des ions calcium et des phospholipides cellulaires. Ce complexe active la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). La formation de thrombine est cependant insuffisante pour obtenir un caillot hémostatique solide et une seconde voie d'activation est donc nécessaire.
- la voie d'amplification et de propagation.
Quand le FT est en faible quantité (ou quand l'inhibition par le TFPI est importante), le complexe [FVIIa-FT] active le facteur IX. Le FIXa s'associe à son cofacteur le FVIIIa (activé par la thrombine générées par la voie directe) en présence de phospholipides et d'ions calcium. Ce complexe nommé tenase active le FX en FXa.

La thrombine catalyse donc sa propre génération en activant non seulement le FVIII mais aussi le FV et le FXI qui peuvent alors activer le FIX. Ces boucles de rétroactions amplificatrices sont essentielles à l'hémostase. (12)

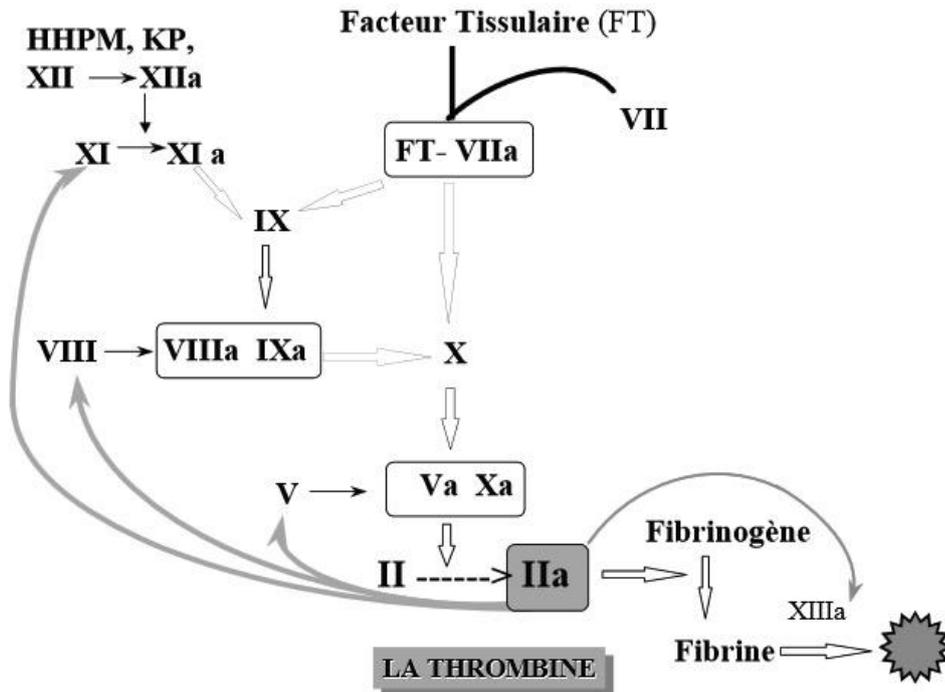


Figure 8 : Schéma de la coagulation in vivo, rôle central de la thrombine. (10)

La fibrinoformation

La thrombine (FIIa) clive le fibrinogène en deux peptides : les fibrinopeptides A et B. Ces deux monomères polymérisent spontanément et forment un réseau de fibrine soluble et instable.

Le facteur XIIIa (préalablement activé par la thrombine) permet la consolidation du réseau de fibrine en créant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine et le réseau de fibrine.

Les globules rouges sont emprisonnés au sein d'un réseau insoluble, solide et stable : on parle alors de thrombus rouge.

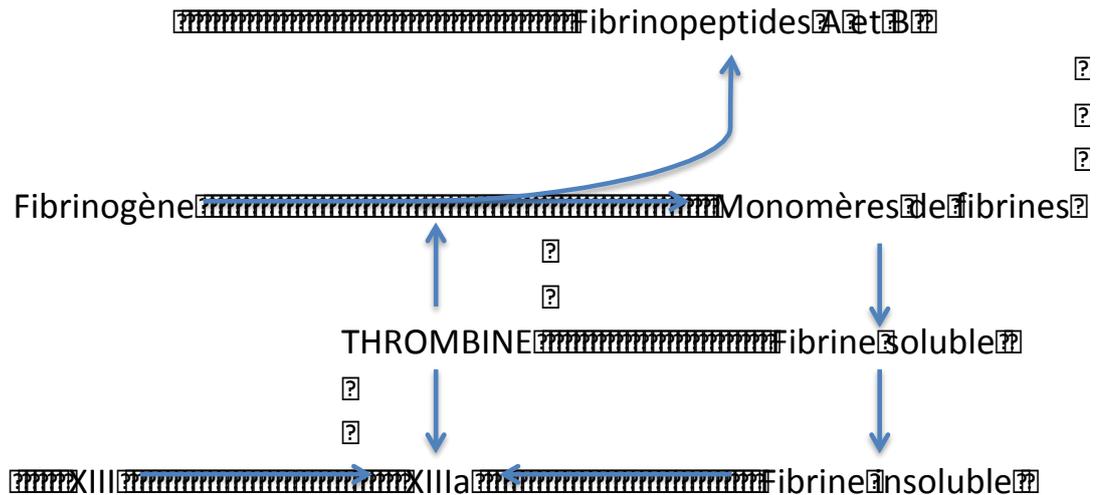


Figure 9 : Formation de la fibrine. (7)

1.3.3. Régulation de la coagulation

Afin d'éviter une activation spontanée de la coagulation, chaque facteur activé possède un inhibiteur. On décrit trois systèmes inhibiteurs :

L'antithrombine (AT)

L'antithrombine inhibe principalement le FIIa mais également le FXa, et partiellement le FIXa et le FXIa. Son action est amplifiée par les molécules d'héparanes sulfates présentes à la surface de l'endothélium et par les héparines (utilisées comme thérapeutiques anticoagulantes).

Le système protéine C/protéine S

La protéine C (PC) est activée en PCa par le complexe [thrombine-thrombomoduline] (généralisé par l'endothélium à l'état de repos). Elle agit alors comme un puissant inhibiteur des FVa et FVIIIa.

L'action de la PCa est amplifiée par une protéine circulante : la protéine S (PS).

Le tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

Le TFPI fixe et inhibe le FXa. En formant un complexe quaternaire [FT-FVIIa + TFPI-Xa], le FVIIa est inhibé. (12)

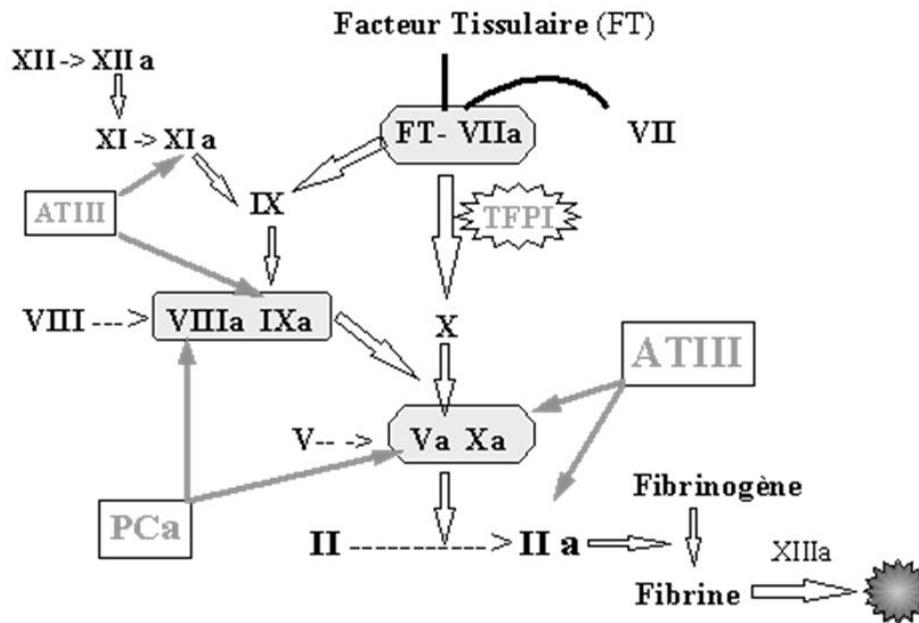


Figure 10 : Régulation de la coagulation. (12)

1.4. La fibrinolyse

La fibrinolyse est le mécanisme physiologique de défense contre la thrombose. Elle permet la lyse de l'excédent de fibrine du caillot hémostatique et contribue à restaurer l'intégrité vasculaire et le flux sanguin.

1.4.1. Cellules et facteurs impliqués

La plasmine

La plasmine est une enzyme protéolytique non spécifique qui va permettre la dégradation du caillot de fibrine, du fibrinogène et de certains facteurs de coagulation. La plasmine est générée par l'activation du plasminogène, pro-enzyme circulante synthétisée par le foie.

Les activateurs du plasminogène

Il existe deux facteurs d'activation du plasminogène :

- l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), synthétisé par les cellules endothéliales et libéré au niveau du caillot dès que le vaisseau est lésé ;
- la pro-urokinase (U-PA) : synthétisée par les cellules rénales et parenchymateuses, elle est activée en urokinase et libérée au contact du caillot.

Les inhibiteurs de la fibrinolyse

La fibrinolyse est régulée par deux types d'inhibiteurs :

- les inhibiteurs de la plasmine : α -2-antiplasmine et α -2- macroglobuline ;
- les inhibiteurs des activateurs du plasminogène : PAI 1, inhibiteur du t-PA, et PAI2, inhibiteur de l'urokinase.

Les éléments cellulaires

Les monocytes et les cellules endothéliales rendent le phénomène fibrinolytique plus efficace en synthétisant des facteurs activateurs (t-PA) et des facteurs des inhibiteurs (PAI) mais également en exprimant à leur surface des récepteurs de ses activateurs/inhibiteurs et du plasminogène. (7) (15)

1.4.2. Déroulement du processus de fibrinolyse

La présence de fibrine génère la libération de t-PA par les cellules endothéliales et favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase. Le t-PA et l'urokinase activent alors le plasminogène en plasmine qui va dégrader la fibrine au niveau du caillot. Les monocytes activés vont participer à cette dégradation en fixant l'urokinase. La lyse de la fibrine se fait par digestion progressive et engendre des PDF (produits de dégradation de la fibrine).

Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans le sang circulant où elle est inhibée par α -2-antiplasmine et α -2-macroglobuline. (10)

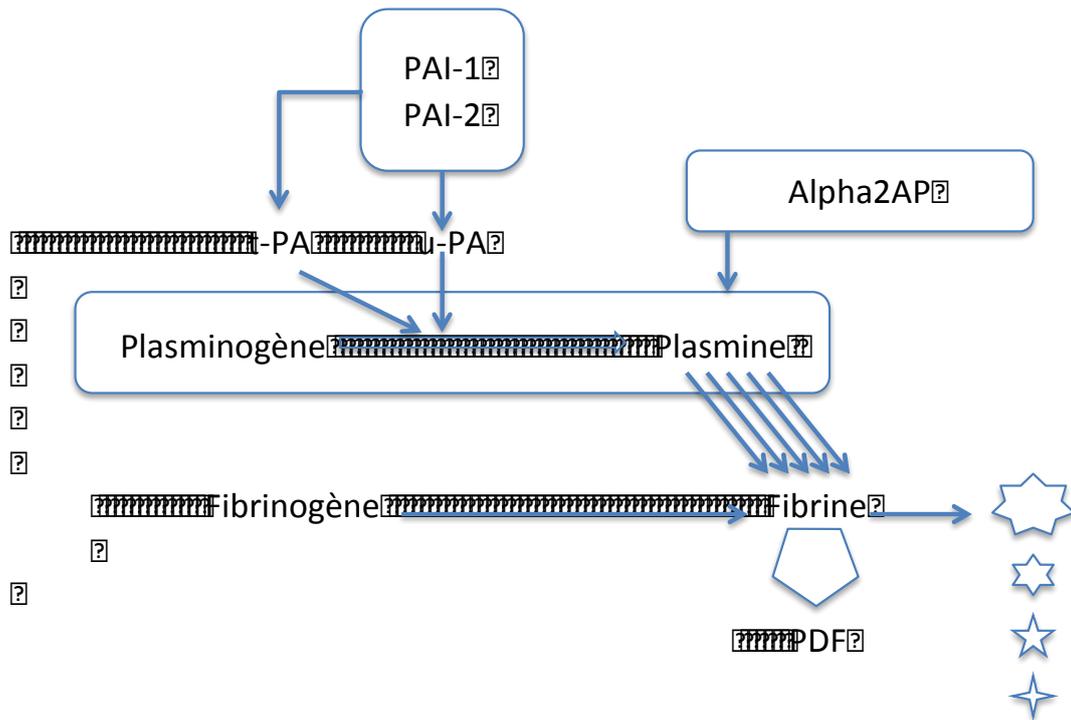


Figure 11 : Fibrinolyse. (10)

1.5. Méthodes d'exploration de l'hémostase

L'existence de pathologies hémorragiques ou thrombotiques impose au chirurgien dentiste une évaluation de l'hémostase. Cette démarche diagnostique repose sur des données cliniques mais également biologiques. Plusieurs tests sanguins sont utilisés couramment en laboratoire afin de prédire le risque d'hémorragie, d'identifier l'origine de saignements ou de thromboses, de suivre l'efficacité d'un traitement modulant l'hémostase ou encore d'évaluer la fonction hépato-cellulaire. (16) (17)

1.5.1. Exploration de l'hémostase primaire

L'exploration de l'hémostase primaire se fait principalement grâce à la numération plaquettaire et au temps de saignement (TS). (18)

Numération plaquettaire

C'est l'examen de base du bilan d'hémostase. Le nombre normal de plaquettes varie entre 150 000 et 450 000 par mm^3 .

Le temps de saignement (TS)

Le TS est le temps nécessaire à l'arrêt d'une hémorragie localisée au niveau d'une plaie superficielle. Ce n'est plus un examen recommandé lors d'un bilan d'hémostase (19) mais il doit être pratiqué par la méthode d'Ivy chez tout patient ayant un antécédent d'hémorragie même si la numération plaquettaire est normale. Le temps moyen est compris entre 4 et 8 minutes.

Autres tests

Nous pouvons également citer le temps d'occlusion plaquettaire (TOP) et le dosage du facteur Willebrand ainsi que l'étude des fonctions plaquettaires et l'étude des récepteurs plaquettaires.

1.5.2. Exploration de la coagulation

Les deux tests majeurs explorant la coagulation sont le temps de céphaline activée (TCA) et le temps de Quick (TQ). (20)

Le temps de céphaline activée (TCA)

Le TCA mesure le temps de coagulation d'un plasma à 37° dans des conditions standardisées en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact et de calcium. Le résultat du sujet testé est comparé à celui d'un temps témoin défini dans chaque laboratoire en fonction des réactifs et de l'instrumentation utilisés. On considère le TCA comme anormal lorsque le rapport malade/témoin (M/T) est supérieur à 1,2.

Le TCA explore la voie intrinsèque de la coagulation : les facteurs du système contact (XII et XI, kininogène de haut poids moléculaire, prékallicréine), le complexe antihémophilique (IX, VIII), le complexe de la prothrombinase (X, V), la prothrombine (II) et le fibrinogène.

Le temps de Quick (TQ)

Le TQ mesure le temps de coagulation d'un plasma à 37° dans des conditions standardisées en présence de thromboplastine et de calcium. Le résultat du sujet testé est comparé à celui d'un temps témoin (d'environ douze secondes pour la plupart des réactifs).

En France, il est habituel d'exprimer le résultat du TQ en pourcentage d'activité : on parle alors de façon incorrecte de taux de prothrombine (TP). En effet, le TP ne reflète pas seulement les variations de la prothrombine (FII) mais explore également les facteurs VII, X, V et le fibrinogène.

Un TP inférieur à 70 % est considéré comme pathologique.

L'INR (*international normalized ratio*) est l'une des variantes du TQ utilisé pour le suivi des patients sous antivitamines K (AVK). Il permet une meilleure standardisation car contrairement au TP, il est indépendant de la sensibilité de la thromboplastine (réactif utilisé par les laboratoires). Il se calcule selon la formule : temps de Quick malade/ temps de Quick témoin élevé à la puissance ISI (index de sensibilité international). Il permet de définir un niveau d'anticoagulation modéré (INR compris entre 2 et 3) ou élevé (INR compris entre 3 et 4,5). (21)

Autres tests

Nous pouvons également citer le dosage du fibrinogène, le temps de thrombine et de reptilase, les dosages séparés des facteurs de la coagulation et les dosages des inhibiteurs de la coagulation.

1.5.3. Exploration de la fibrinolyse

Au cours de l'exploration d'un syndrome hémorragique inexpliqué, il est possible d'évoquer une anomalie de la fibrinolyse. Dans ce cas, une exploration de routine comprend le dosage du fibrinogène et de ses produits de dégradation (PDF) et le dosage des D-dimères (produits de dégradation de la fibrine).

Synthèse

- L'hémostase est donc un phénomène basé sur un équilibre parfait entre **hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse**. Cette **balance coagulolytique** est très finement régulée. Elle peut être à tout moment déstabilisée par des anomalies acquises ou héréditaires et basculer vers **l'hémorragie** ou la **thrombose**. (2)
- **L'interrogatoire et l'examen clinique** sont de première importance dans la recherche d'une anomalie de la coagulation.
- Dans le cas où le patient présente un risque hémorragique, le bilan biologique standard préopératoire comporte :
 - **la numération plaquettaire ;**
 - **le temps de Quick (TQ) ;**
 - **le temps de céphaline activée (TCA).** (14)

PARTIE 2. LES ANTICOAGULANTS EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX

2.1. Introduction

Les anticoagulants (AC) sont des médicaments capables de s'opposer à la coagulation naturelle du sang (22). Utilisés depuis plus de soixante ans, ils permettent la prévention et le traitement des pathologies thrombo-emboliques. Leur rôle dans la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire est démontré mais un risque majeur est lié à leur utilisation : le risque hémorragique.

2.2. Rappels sur les principaux anticoagulants disponibles en France avant 2008

Il existe deux grands groupes d'anticoagulants :

- les anticoagulants injectables ;
- les anticoagulants oraux.

2.2.1. Anticoagulants injectables

Les anticoagulants injectables sont principalement représentés par les héparines. Premiers anticoagulants naturels à avoir été découverts, utilisées depuis les années 1940-1950, elles font actuellement partie intégrante de l'arsenal thérapeutique antithrombotique (23).

Il existe deux types d'héparines : les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines fractionnées de bas poids moléculaire (HBPM). (24)

Les héparines non fractionnées (HNF)

Les héparines non fractionnées (HNF) sont des glycosaminoglycanes extraites de l'intestin de porc. Elles ont une activité anti-IIa et anti-Xa équivalentes. Elles sont indiquées dans :

- le traitement curatif en phase aiguë des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, des IDM et angors instables et des embolies artérielles extra-cérébrales ;
- certains cas de coagulopathie ;

- le traitement préventif des accidents thrombo-emboliques veineux et/ou artériels en milieu chirurgical, y compris la chirurgie vasculaire artérielle, en cas d'affection médicale aiguë, en cas de cardiopathie emboligène et d'anticoagulation des circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extra-rénale. (1)

Cependant, leur utilisation apparaît de plus en plus obsolète face aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM), qui offrent un meilleur rapport bénéfice/risque dans des indications qui ne cessent de s'étendre. (24)

Les héparines fractionnées de bas poids moléculaire (HBPM)

Les héparines fractionnées de bas poids moléculaire (HBPM) sont obtenues par dépolymérisation chimique ou digestion enzymatique des chaînes d'HNF. Elles ont une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa (ratio anti-Xa / anti-IIa ≥ 2) et sont indiquées dans :

- le traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé, en chirurgie oncologique, chez les patients alités pour une affection médicale aiguë, et dans l'anticoagulation des circuits en hémodialyse.
- le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde (IDM) à la phase aiguë. (1) (24)

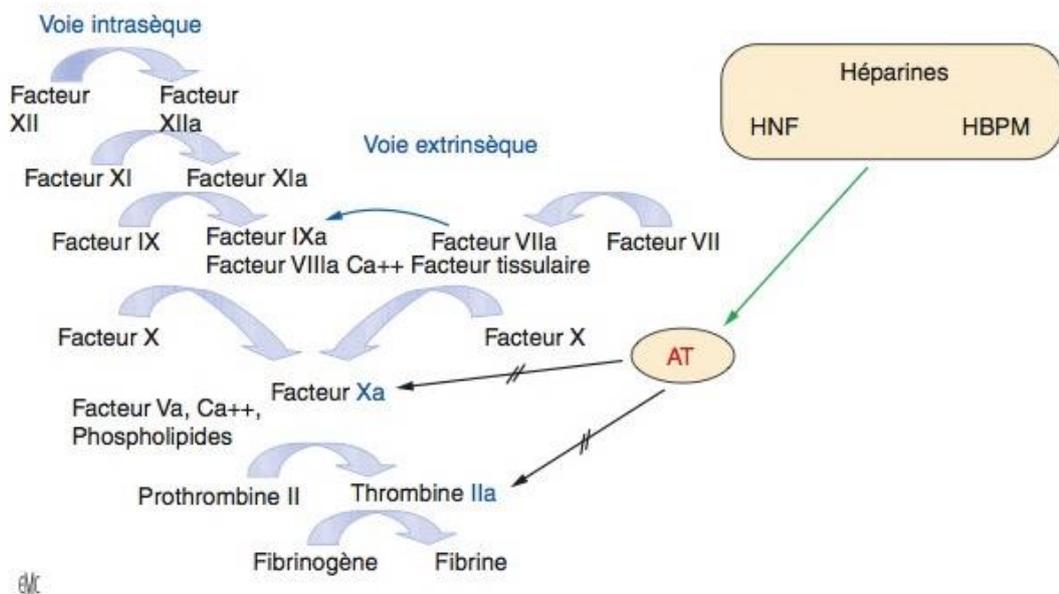


Figure 12 : Mécanisme d'action des héparines. (24)

Héparines	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom commercial	Mode d'administration
HNF	Héparine Sodique	Héparine Choay® Héparine Sodique Panpharma®	Intraveineuse
	Héparine Calcique	Calciparine®	Voie sous-cutanée
HBPM	Nadroparine Calcique	Fraxiparine® Fraxodi®	Voie sous-cutanée en dehors de l'indication en hémodialyse
	Daltéparine Sodique	Fragmine®	
	Enoxaparine Sodique	Lovenox®	
	Tinzaparine Sodique	Innohep®	

Tableau 2 : Classification des héparines et modes d'administration.

(Tableau personnel à partir des références : (1), (25) et (24))

	HNF	HBPM
Indications	Traitement de la phase aiguë	Traitement aigu ou chronique
Posologie	Adaptation et surveillance biologique	Dose adaptée au poids du patient sans ajustement ni surveillance
Demi-vie	60 à 90 minutes (dose dépendante)	Environ 4 heures (indépendamment de la dose)
Délai d'action	IV : immédiat SC : 30-60 min	Rapide
Durée d'action	IV : courte SC : 8-14 heures	12-20 heures
Biodisponibilité	30 % (variable en fonction de la dose)	100 % (quelque soit la dose)
Réponse anticoagulante	Pour une même dose : grande variabilité interindividuelle	Peu de variabilité interindividuelle → données de l'action anticoagulante prévisible
Élimination	Hépatique > rénale	Rénale
Surveillance biologique	TCA + numération plaquettaire	Surveillance des risques de thrombopénies. TCA + anti Xa chez l'insuffisant rénal modéré et le sujet âgé

Tableau 3 : Principales caractéristiques pharmacologiques des héparines.

(Tableau personnel à partir des références : (26), (24) et (16))

Autres anticoagulants injectables

Il existe d'autres anticoagulants injectables. Ils ont des indications plus précises et sont réservés à des niches thérapeutiques. On trouve :

- le fondaparinux (Arixtra®) : inhibiteur sélectif du facteur Xa ;
- l'antithrombine (Aclotine®) : inhibiteur physiologique de la coagulation ;
- l'argatroban (Arganova®) : inhibiteur direct de la thrombine ;
- la bivalirudine (Angiox®) : inhibiteur direct de la thrombine ;
- le danaparoïde (Orgaran®) ;
- le défibrotide (Defitelio®) ;
- la protéine C (Protexel®) : glycoprotéine vitamine K dépendante inhibitrice de la coagulation.

2.2.2. Anticoagulants oraux

Les antivitamines K (AVK)

Les antagonistes de la vitamine K, ou antivitamines K (AVK), sont les antithrombotiques les plus utilisés dans la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques. Présents sur le marché depuis les années 1940, leur consommation a pratiquement doublé entre 2000 et 2012 pour représenter 361 millions de doses définies journalières (DDJ). (1)

Les AVK commercialisés en France sous forme orale sont les coumariniques et les dérivés de l'indanedione. Ils agissent en diminuant la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX et X) ainsi que des inhibiteurs (protéines C et S). (27)

Ils sont indiqués dans :

- la prévention des complications thrombo-emboliques des cardiopathies emboligènes et des infarctus du myocarde (IDM) compliqués ;
- le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), ainsi que la prévention de leurs récives.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK sont synthétisées dans le tableau ci-après (tableau 5). Il en ressort que l'obtention d'une activité anticoagulante équilibrée nécessite plusieurs jours (environ 5 demi-vies) et que cette activité persiste entre 2 et 4 jours après l'arrêt du traitement.

Famille pharmacologique	DCI	Nom commercial
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom® 4mg
		Minisintrom® 1mg
	Warfarine	Coumadine® 2mg
		Coumadine® 5 mg
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Préviscan® 20 mg

Tableau 4 : Classification des AVK.

(Tableau personnel à partir des références : (1) et (26))

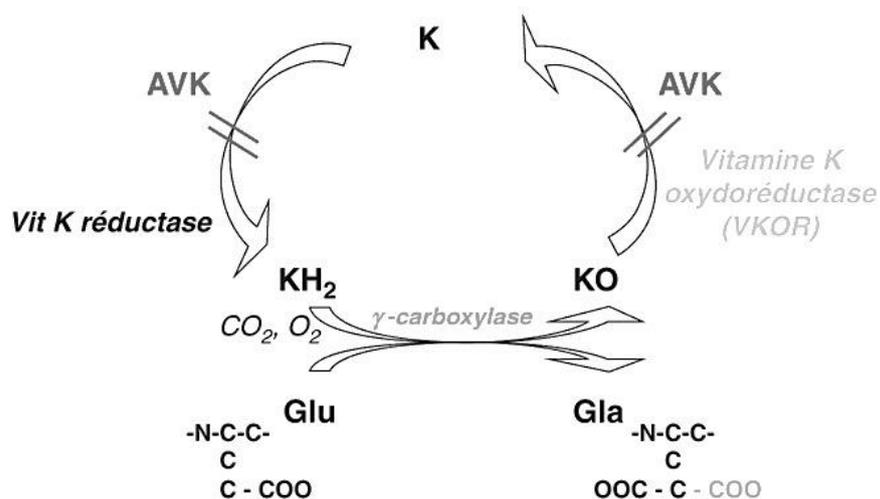


Figure 13 : Mécanisme d'action des AVK. (28)

	Sintrom	Coumadine	Previscan
Posologie	Strictement individuelle, adaptée et surveillée		
Demi-vie	8 heures	35-45 heures	31 heures
Durée d'action	2-3 jours	3-5 jours	3-4 jours
Délais d'action	24-48 heures	36-72 heures	36-72 heures
Biodisponibilité	> 80 %		
Réponse anticoagulante	Variabilité intra et inter individuelle importante		
Élimination	Rénale		
Surveillance biologique	<p>Mesure de l'INR $2 < \text{INR} < 3$ Déterminé dans les 24 à 72 heures lors de l'instauration du traitement jusqu'à la posologie efficace puis contrôlé tous les mois pendant toute la durée du traitement anticoagulant.</p> <p>(Zone thérapeutique variable et dépendante de la pathologie initiale.)</p>		

Tableau 5 : Principales caractéristiques pharmacologiques des AVK.

(Tableau personnel à partir des références : (26), (24), (16) et (29))

2.3. Les anticoagulants oraux directs (AOD)

La recherche de nouvelles substances anticoagulantes garantissant une efficacité anti-thrombotique suffisante tout en limitant le risque hémorragique aboutit entre 2008 et 2013 avec la mise sur le marché des anticoagulants oraux directs (AOD), anciennement appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO).

Ces médicaments représentent, selon leurs indications, une alternative aux AVK et aux HBPM et suscitent l'espoir d'une efficacité égale voire supérieure à ces derniers, tout en limitant les contraintes de surveillance ainsi que le risque de complications hémorragiques. (30)

À l'heure actuelle, les AOD représentent une faible part de la prescription d'anticoagulants mais leur extension d'indications devrait augmenter leur utilisation. (1)

2.3.1. AOD disponibles en France

Le mélagatran et le ximélagatran sont les premiers médicaments inhibiteurs directs de la thrombine à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2003, qui fut abrogée en 2006 en raison de leur hépatotoxicité.

Actuellement, trois molécules ont reçu une AMM :

- deux inhibiteurs directs du facteur Xa (IDXa) dont la dénomination se termine par « -xaban » : rivaroxaban, commercialisé depuis 2009 sous le nom de Xarelto® par le laboratoire Bayer (31) et l'apixaban, commercialisé depuis 2012 sous le nom d'Eliquis® par le laboratoire Bristol-Meyer Squibb et Pfizer (32) ;
- un inhibiteur direct non peptidique de la thrombine (IDT) dont la dénomination se termine par « -gatran » : dabigatran, commercialisé depuis 2008 sous le nom de Pradaxa® par le laboratoire Boehringer Ingelheim (33).

D'autres molécules inhibitrices du facteur Xa comme l'edoxaban (Lixina® au Japon), le betrixaban (aux États-Unis), l'otamixaban et l'erixaban sont en cours de développement. (35)

2.3.2. Données de vente des AOD

La consommation des AOD a fortement progressé depuis leur introduction sur le marché et s'est accentuée en 2013 avec l'extension de leurs indications. (1)

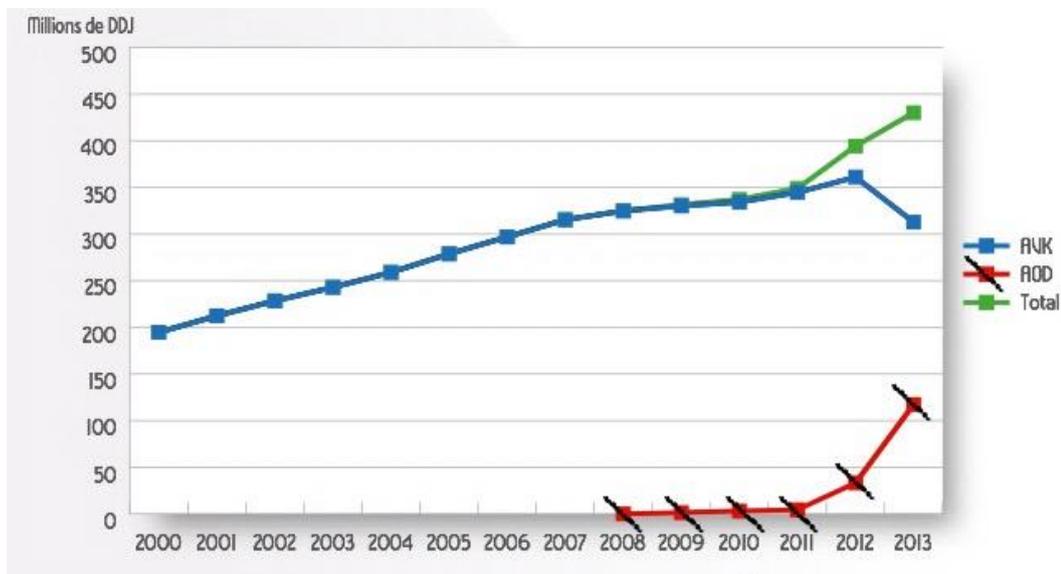


Figure 14 : Évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK. (1)

2.3.3. Mode d'action des AOD

Malgré leur objectif commun, les AOD ont un mécanisme d'action qui diffère des AVK et des héparines.

En effet, les AOD ont une action spécifique : ils ont la particularité de n'agir que sur une seule étape de la coagulation (Xa ou IIa), ce qui n'est pas le cas des héparines et des AVK qui réduisent la synthèse de plusieurs facteurs de la coagulation en même temps.

Leur action est directe : contrairement aux héparines, ils n'ont pas besoin de cofacteur tel que l'antithrombine (AT) pour agir.

Les AOD sont compétitifs : ils bloquent l'activité enzymatique des facteurs, tout comme les AVK qui, eux, rentrent en compétition avec la vitamine K.

Contrairement aux héparines et aux AVK, leur action est réversible car ils n'établissent pas de liaisons covalentes. (30) (36)

	AOD	AVK	Héparines
Action directe ?	Oui	Oui	Non (besoin d'antithrombine)
Action spécifique ?	Oui (Xa ou IIa)	Non (X, VII, XI, II)	Non (XIIa, XIa, IXa, Xa, XIIIa, prékallicréine)
Action réversible ?	Oui	Non	Non
Compétitifs ?	Oui (de Xa ou IIa)	Oui (de la vitamine K)	Non

Tableau 6 : Comparaison des mécanismes d'action AVK/Héparines/AOD. (37)

Le dabigatran etexilate (Pradaxa®)

Le dabigatran etexilate, administré par voie orale, est une prodrogue rapidement hydrolysée en son métabolite actif : le dabigatran. Il agit comme inhibiteur de la thrombine, qu'elle soit libre ou liée au thrombus.

Le rivaroxaban (Xarelto®)

Le rivaroxaban appartient lui aussi aux antithrombotiques. Per os, c'est un inhibiteur sélectif du facteur Xa libre et du complexe Xa/Prothrombinase. Il n'inhibe pas directement la thrombine mais empêche sa formation.

L'apixaban (Eliquis®)

L'apixaban fait partie de la même catégorie que le rivaroxaban. C'est également un inhibiteur oral du facteur Xa libre ou lié au caillot. (30)

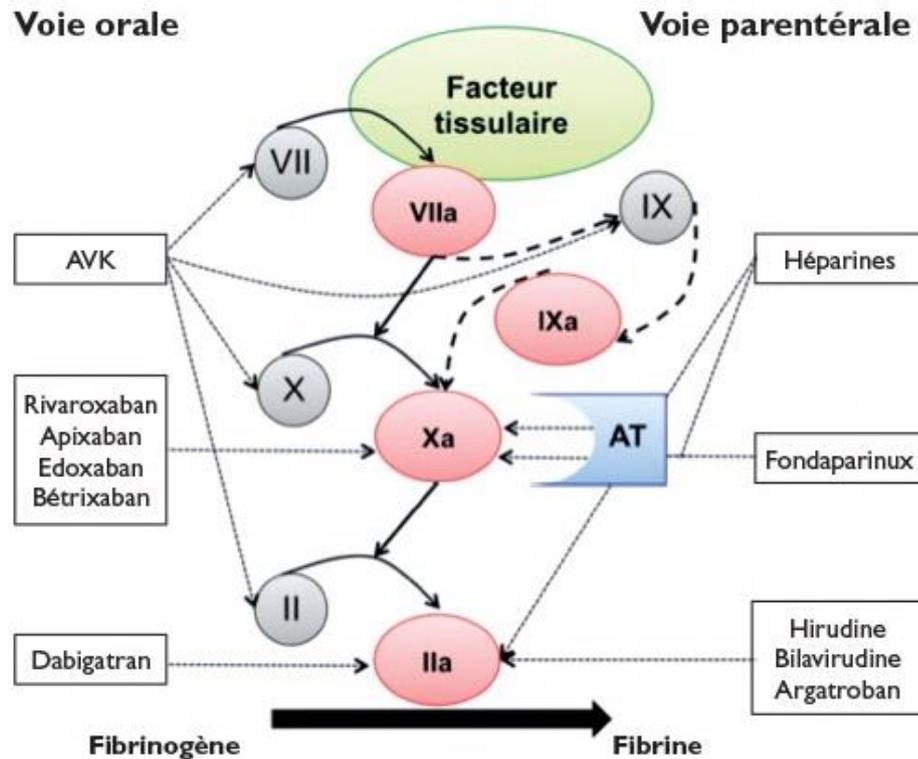


Figure 15 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants. (38)

2.3.4. Caractéristiques pharmacologiques des AOD

Les AOD représentent une classe non homogène de molécules en terme de profils pharmacologiques et pharmacocinétiques. Ces principales caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-après.

On peut noter qu'il est intéressant pour notre pratique de retenir que :

Cible pharmacologique

Les AOD agissent de façon très ciblée en inhibant directement la thrombine ou le facteur Xa.

Schéma d'administration

Les AOD sont utilisés en 1 ou 2 prises par jour. Cette posologie fixe rend la prescription et l'observance du traitement plus simples.

Temps au pic d'effet

Les AOD agissent plus rapidement que les AVK (délai d'action entre 2 et 4 heures). L'instauration d'un relais par héparine, dans les situations urgentes nécessitant une anticoagulation rapide, n'est donc pas nécessaire.

Demi-vie

La demi-vie courte des AOD offre l'avantage d'une disparition plus rapide du médicament à l'arrêt du traitement. Il s'agit d'un avantage dans les situations d'interventions chirurgicales urgentes malgré l'absence d'antagonistes. Cependant l'observance du patient est essentielle, tant pour assurer l'efficacité du médicament que pour prévenir tout risque iatrogène entraînant une hémorragie.

Biodisponibilité

La variabilité clinique et inter individuelle de la réponse anticoagulante du dabigatran est élevée du fait de sa faible biodisponibilité.

Interactions P-glycoprotéine et cytochrome

Tous les AOD sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) appartenant à la famille des *ATP-binding cassette* (protéine limitant le passage transmembranaire des médicaments). Les AOD sont aussi (à l'exception du dabigatran) métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Ces deux mécanismes entraînent un risque de surdosage et donc d'hémorragie dans le cas d'interactions avec des médicaments inhibiteurs de la P-gp et/ou du CYP 3A4.

Élimination

L'élimination des AOD se fait principalement par voie rénale. L'insuffisance rénale, même légère, est donc un facteur de risque de surdosage.

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Cible	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
Schéma d'administration	1-2 × /jour	1-2 × /jour	2 × /jour
Temps au pic d'effet	0,5-2 heures	2-4 heures	1-3 heures
Demi-vie	12-14 heures	9-13 heures	8-15 heures
Biodisponibilité	7 %	80-100 %	50 %
Fixation des protéines	35 %	95 %	87 %
Interaction P-glycoprotéine	Oui		
Interaction cytochrome	À préciser	Oui	
Élimination	Rénale à 80 %	Rénale à 66 %	Rénale à 25 %

Tableau 7 : Principales caractéristiques pharmacologiques des AOD

(Tableau personnel à partir des références : (1), (30), (38) et (36))

2.3.5. Indications et posologies des AOD

Actuellement, les AOD peuvent être utilisés dans :

- le traitement prophylactique des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte après prothèse de hanche ou de genou ;
- le traitement prophylactique de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez l'adulte présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire, associée à un ou plusieurs facteurs de risques ;
- le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention des récurrences. *Ne concerne que le Rivaroxaban (Xarelto®).* (36)

DCI	Nom commercial		Indication
dabigatran	Pradaxa®	75 mg 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
rivaroxaban	Xarelto®	10 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg	
dabigatran	Pradaxa®	110 mg 150 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg 5 mg	
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte
rivaroxaban	Xarelto®	2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine : prévention des événements athérombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
	<i>Dosage non disponible à ce jour en France</i>		

Tableau 8 : Indications des AOD en fonction de l'anticoagulant et de son dosage.

(1)

Indication	Dabigatran (Pradaxa*)			Rivaroxaban (Xarelto*)				Apixaban (Eliquis*)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des TEV post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	SARH 2 gél. en 1 prise/ jour	2 gél. en 1 prise/ jour	–	–	1 cp/ jour	–	–	1 cp 2 fois/ jour	–
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	–	SARH 1 gél. 2 fois/ jour	1 gél. 2 fois/ jour	–	–	SARH 1 cp/jour	1 cp/ jour	SARH 1 cp 2 fois/ jour	1 cp 2 fois/ jour
Traitement de la TVP et des EP Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	–	SARH 1 gél. 2 fois/ jour	1 gél. 2 fois/ jour	–	–	1 cp 2 fois/jour pendant 21 jours, puis 20 mg/ jour	1 cp/ jour à partir de J22	–	–
Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA, en association avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	–	–	–	1 cp 2 fois/ jour	–	–	–	–	–

Tableau 9 : Posologies usuelles et adaptées aux situations à risques des AOD. (36)

2.3.6. Contre-indications et précautions d'emploi

Les contre indications communes à tous les AOD sont :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- saignement évolutif cliniquement significatif ;
- lésion ou maladie considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur ;
- traitement concomitant avec tout autre anticoagulant ;
- atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement clinique significatif ;
- grossesse et allaitement.

Les contre-indications spécifiques au dabigatran sont :

- antécédent de valvulopathie (prothèse valvulaire ou maladie valvulaire hémodynamiquement significative) ;
- antécédent de mauvaise adhésion au traitement (ou à risque de l'être) ;
- antécédent d'AVC grave ou handicapant dans les six derniers mois ou d'AVC récent dans les quatorze derniers jours ;
- insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ClCr < 30 mL/min) ;
- insuffisance rénale aiguë ;
- maladie hépatique active ou élévation des enzymes hépatiques supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale ;
- risque de saignement augmenté ;
- hypersensibilité connue au dabigatran ou à l'un de ses composants ;
- enfant de moins de 18 ans ;
- femme enceinte ou qui allaite.

2.3.7. Surveillance du traitement

Dans la plupart des cas, la surveillance biologique de routine des AOD ne semble pas justifiée, mais la Société Européenne de Cardiologie (ESC) recommande une surveillance globale des patients sous AOD tous les trois mois minimum. Le médecin traitant, le spécialiste ou le pharmacien doit vérifier :

- la compliance au traitement ;
- l'absence d'événement qui pourrait signaler une thrombose cérébrale, pulmonaire ou systémique ;
- l'absence d'événement qui pourrait signaler une hémorragie ;
- l'absence d'interaction médicamenteuse ;
- les examens biologiques : hémoglobine, fonctions hépatiques et rénales. (40)

Néanmoins, certaines situations cliniques nécessiteraient l'évaluation de l'effet anticoagulant de ces médicaments. (2)

Bien que les AOD ne puissent pas être surveillés par un test biologique simple et standardisé, il est possible de réaliser un dosage spécifique reposant sur la mesure de l'activité anti-Xa avec des calibrateurs spécifiques pour la surveillance du rivaroxaban et de l'apixaban et sur la mesure de l'activité anti-IIa ou la réalisation d'un temps de thrombine dilué pour la surveillance du dabigatran.

Ces tests sont en cours de standardisation et restent peu disponibles dans les laboratoires. Il existe cependant une solution dégradée reposant sur les tests standards d'hémostase comme le taux de prothrombine ou le temps de céphaline avec activateur mais leur utilisation est limitée car les résultats ne sont pas spécifiques de l'activité anticoagulante des AOD. (41)

Il est également important de noter que les AOD allongent le temps de coagulation et perturbent les examens d'hémostase, rendant difficile leur interprétation. (42)

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Test global	TCA ou Temps d'écarine (ECAT-T®) ou TT (Hémoclot®, Biophen DTI®)	TP	×
Test spécifique	Anti-IIa	Anti-Xa avec technique modifiée (Rotachrom® anti-FXa, Hyphen Biomed®, STALiquid anti-Xa®)	

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des tests de l'activité anticoagulante des AOD.
(43) (3)

2.3.8. Risques liés à l'utilisation des AOD

À ce jour, il n'existe que très peu de données sur les effets indésirables des AOD, mais ces médicaments, comme tous les autres anticoagulants, présentent des risques liés à leur utilisation et font l'objet d'un suivi de pharmacovigilance.

Le risque hémorragique

Le principal risque des anticoagulants est la survenue de saignements majeurs ou sévères pouvant menacer le pronostic vital. Les AOD n'échappent pas à ce risque puisqu'en effet, les incidences des accidents hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques sont comparables entre les AOD et la warfarine (AVK). (1)

Certaines situations ou états pathologiques peuvent majorer ce risque :

- âge avancé ;
- insuffisance rénale ;
- poids corporel inférieur à 50 kg ;
- certaines associations médicamenteuses ;
- pathologies ou interventions chirurgicales associées à un risque d'hémorragies cérébrales. (36)

En juillet 2014, la CNAMTS et l'ANSM publient les résultats de deux études pharmaco-épidémiologiques et ne montrent pas d'augmentation du risque d'événement hémorragique sévère avec les AOD, comparés aux AVK, dans le cadre de l'instauration du traitement ou d'un relais. (44)

Cependant, on note un taux d'hémorragies cérébrales plus faible pour les AOD que pour la warfarine mais un taux d'hémorragies gastro-intestinales plus élevé. (1)

En cas d'hémorragie associée aux AOD, il n'existe pas d'antidote spécifique commercialisé. L'hémodialyse peut être utilisée afin de réduire la concentration de l'anticoagulant dans le sang mais n'a d'intérêt que pour le dabigatran pour lequel la liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible. Des cas cliniques rapportent également une réduction de l'absorption des AOD par apport de charbon actif. (45)

Des concentrés de complexe prothrombinique (CCP) apportant 4 facteurs de coagulation (II, VII, IX, X) activés (Octaplex®, Kanokad®, Confidex®) ou non (Feiba®) sont proposés mais leur efficacité clinique n'est, à ce jour, pas prouvée. (46)

Des antagonistes des facteurs Xa et IIa sont en cours de développement : un facteur Xa recombinant avec un site catalytique inactif pour le rivaroxaban et l'apixaban ainsi qu'un anticorps spécifique pour le dabigatran (45). Trois nouvelles molécules (idarucizumab, andexanet et PER977) sont actuellement en étude de pré-commercialisation. (47)

Les risques non hémorragiques

Au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché des AOD, les effets indésirables suivants ont été mis en évidence (1) (30) :

- effets gastro-intestinaux → nausées fréquemment rapportées avec les trois AOD, diarrhées et douleurs abdominales avec le dabigatran ;
- effets hépatiques → anomalies de la fonction hépatique concernant les trois AOD avec une fréquence plus élevée pour le rivaroxaban ;
- cas de thrombopénie → peu fréquents ;
- infarctus du myocarde → augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde pour le dabigatran en comparaison à la warfarine ;
- effets cutanés → prurit et éruptions cutanées peu fréquemment rapportés pour le rivaroxaban. Quelques rares cas d'angioedème et de réactions anaphylactiques avec le dabigatran ;
- insuffisances rénales → peu fréquemment observées avec le rivaroxaban et le dabigatran.

Les risques d'interactions médicamenteuses

Les anticoagulants sont des médicaments à risque important d'interactions médicamenteuses. L'administration simultanée d'un AOD avec un autre médicament conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'un de ces médicaments. Même si ces interactions médicamenteuses semblent moins importantes que celles des AVK, les médicaments majorant le risque hémorragique ainsi que les inducteurs ou inhibiteurs de P-gp et de CYP3A4 peuvent entraîner de graves conséquences cliniques. (48)

Anticoagulants oraux directs	Mécanisme de l'interaction	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Amiodarone	Compétition P-gp	ASC + 60 % ETEVEV : réduire la posologie ⁵	–	Augmentation mineure de l'ASC
Dronédarone	Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4	ASC + 70 à 140 % ^{2,3}	Données limitées ⁴	–
Digoxine	Compétition P-gp	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Quinidine	Compétition P-gp	ASC + 50 % ETEVEV + FA : réduire la posologie ⁵	–	Augmentation mineure de l'ASC
Vérapamil	Compétition P-gp et faible inhibition du CYP3A4	ASC + 20 à 150 % ETEVEV + FA : réduire la posologie ⁵	–	Augmentation mineure de l'ASC
AINS en traitement prolongé	–	Risque hémorragique : + 50 % ⁵	Risque hémorragique augmenté ⁵	Risque hémorragique augmenté ⁵
Aspirine	–	Risque hémorragique : + 12 à 24 % ⁵	Risque hémorragique augmenté ⁵	Risque hémorragique augmenté ⁵
Clopidogrel	–	ASC + 30 % ⁵	Risque hémorragique augmenté ⁵	Risque hémorragique augmenté ⁵
Prasugrel	–	–	Pas de données ⁴	–
Ticagrélor	–	ASC + 46 à 56 % ⁵	Pas de données ⁴	–
Héparines de bas poids moléculaire	–	Risque hémorragique augmenté ^{2,3}	Risque hémorragique augmenté ^{2,3}	Risque hémorragique augmenté ^{2,3}
Héparine non fractionnée	–	Risque hémorragique augmenté ^{2,3}	Risque hémorragique augmenté ^{2,3}	Risque hémorragique augmenté ^{2,3}
Diltiazem	Compétition P-gp et faible inhibition du CYP3A4	–	–	Augmentation mineure ASC
Atorvastatine	Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4	–	Pas d'effet	–
Carbamazépine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée ⁴	ASC diminuée ⁵	ASC diminuée ⁵
Phénytoïne	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée ⁴	ASC diminué ⁵	ASC diminuée ⁵
Inhibiteurs de la protéase	Incidence sur P-gp et inhibition du CYP3A4	Pas de données ⁴	ASC + 150 % ⁴	ASC + 150 % ⁴
Clarithromycine	Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4	ASC + 20 % ⁵	ASC + 50 % Cliniquement non pertinent	–
Érythromycine	Compétition P-gp et inhibition du CYP3A4	–	ASC + 30 % Cliniquement non pertinent	–
Fluconazole	Inhibition modérée du CYP3A4	–	ASC + 40 % Cliniquement non pertinent	–
Itraconazole	Compétition P-gp et BCRP, et inhibition du CYP3A4	ASC augmentée ^{2,3}	ASC augmentée ⁴	ASC augmentée ⁴
Kétoconazole	Compétition P-gp et BCRP, et inhibition du CYP3A4	ASC + 140 à 150 % ^{2,3}	ASC + 160 % ⁴	ASC + 100 % ⁴

Tableau 11 : Tableau des principales interactions médicamenteuses des AOD. (36)

Les risques liés à une utilisation non appropriée

Les AOD sont une nouvelle classe de médicaments hétérogène en terme de recommandations d'utilisation et de profils pharmacologiques, pouvant être à l'origine d'une utilisation inappropriée. Ce risque de mésusage peut concerner le prescripteur comme le patient.

Les AOD font donc l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance et des plans de gestion des risques (PGR) ont été mis en place au niveau européen.

Afin d'éviter tout risque de iatrogénie, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) recommande (1) :

- l'usage adapté des AOD en fonction du patient ;
- le respect des conditions d'utilisation définies par l'AMM (indications, posologies, schéma d'administration, durée du traitement, etc.) ;
- le respect des recommandations de bon usage de la HAS ;
- la surveillance et la réévaluation régulière du traitement ;
- la coordination optimale du parcours de soins ;
- la bonne adhésion du patient (information, observance, éducation thérapeutique).

Pour favoriser le bon usage des AOD, des outils ont ainsi été développés :

- carnet de suivi des traitements pour les patients ;
- guide de prescription pour les médecins ;
- entretiens pharmaceutiques dans les officines pour les patients ;
- déclaration par les professionnels de santé et les patients des effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance (CRPV).

2.3.9. Avantages et inconvénients des AOD en comparaison aux AVK

La recherche d'un « anticoagulants idéal » s'est développée au regard des inconvénients et des risques liés aux AVK, et face aux limites d'administration des anticoagulants injectables.

Les caractéristiques de cet « anticoagulant idéal » sont les suivantes :

- administration par voie orale, en une seule prise journalière et en une dose unique ;
- rapport bénéfice/risque élevé ;
- profils pharmacocinétique et pharmacodynamique prévisibles ;
- délai d'action rapide et fenêtre thérapeutique large ;
- effet rapidement réversible ;
- pas d'ajustement de posologie et pas de surveillance biologique ;

- en cas d'urgence : mesure du taux sanguin facilement accessible, rapide et fiable ;
- absence d'interactions médicamenteuses et alimentaires ;
- vitesse d'élimination indépendante de la fonction rénale ou hépatique
- élimination rénale non exclusive ;
- disponibilité d'antidote en cas de surdosage ;
- coût acceptable.

Les AOD ont donc été développés dans l'espoir d'une augmentation de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité de vie des patients tout en réduisant les coûts. Peut-on dire à l'heure actuelle que ces nouvelles molécules ont répondu avec succès à ces attentes ?

Points forts des AOD

L'utilisation des AOD est plus simple à la fois pour le patient mais également pour le médecin prescripteur. Leur pharmacologie étant prédictible, la posologie est fixe et ils ne nécessitent pas de surveillance biologique dans l'état actuel des connaissances.

Les améliorations pharmacologiques sont notables : les AOD ont des cibles d'actions bien spécifiques et présentent une très faible variabilité pharmacocinétique. Leur fenêtre thérapeutique est large, permettant un maniement plus aisé et une bonne stabilité de l'anticoagulation dans la durée.

Leur action directe permet un délai d'action rapide offrant un avantage certain lors de la mise en place du traitement ou lors d'un relais avec un anticoagulant injectable.

Leur demi-vie est courte et permet la réversibilité rapide de leur action en cas d'arrêt du traitement.

Contrairement aux AVK, il n'y a pas d'interactions alimentaires susceptibles d'influencer l'anticoagulation et les interactions médicamenteuses connues à ce jour sont moins nombreuses.

Il est également important de noter une réduction du risque hémorragique cérébral.

Les points faibles des AOD

La nouveauté de ces médicaments, les nombreux dosages et posologies possibles et le risque d'usage hors AMM en raison de la facilité d'emploi peuvent entraîner des risques d'utilisations inappropriées.

Leur action est dépendant de l'observance du traitement par le patient en raison d'une demi-vie très courte. De plus, l'absence de surveillance biologique ne permet pas de vérifier le risque de sur ou sous dosage.

Un suivi de la fonction rénale est indispensable.

Les AOD présentent un risque hémorragique et notamment un risque supérieur de saignements digestifs. Des effets indésirables ont été observés notamment chez des populations à risques :

- insuffisants rénaux ;
- insuffisants hépatiques ;
- patients âgés (> 80 ans) ;
- patients de poids extrêmes (moins de 50 kg ou plus de 120 kg).

Il n'existe pas d'antidote spécifique à ce jour.

Le recul sur l'innocuité au long cours en population réelle est encore faible.

Il n'existe pas de recommandations sur :

- la mesure de l'activité anticoagulante des AOD en cas de surdosage ou d'actes invasifs urgents à risque hémorragique ;
- la prise en charge des saignements graves survenant chez un patient recevant un AOD, en l'absence d'antidote spécifique et de protocole d'antagonisation. (1)

Le coût d'un traitement par AOD est cinq fois plus élevé que par AVK (en tenant compte du suivi biologique) soit 10 à 15 euros par mois pour les AVK contre 75 euros pour les AOD. (1)

Efficacité clinique : conclusion de la commission de la transparence (31–33)

En janvier 2015, la commission de la transparence de la HAS a réévalué les trois AOD, en particulier dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les malades ayant une fibrillation atriale non valvulaire. Les nombreuses données désormais disponibles ont conduit aux conclusions suivantes :

- le service médical rendu reste important pour Eliquis® et Xarelto® ;
- le service médical rendu est modéré pour Pradaxa® ;
- l'amélioration du service médical rendu d'Eliquis® est mineure par rapport aux AVK ;
- il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu pour Pradaxa® et Xarelto® par rapport aux AVK.

Concernant la prévention des événements vasculaires, la commission de la transparence considère que dans l'état actuel des connaissances, les AOD doivent être prescrits en deuxième intention.

Les AOD sont donc réservés :

- aux patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR désiré dans la zone cible n'est pas assuré malgré une observance correcte ;
- aux patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Avantages des AOD	Inconvénients des AOD
<ul style="list-style-type: none"> • Simplicité d'utilisation • Simplicité de prescription • Délai d'action rapide • Effet prédictible • Réversibilité car demi-vie courte • Pas d'interactions alimentaires • Moins d'interactions médicamenteuses • Pas de suivi biologique 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque hémorragique • Population à risque : <ul style="list-style-type: none"> - insuffisants rénaux - insuffisants hépatiques - patients âgés - poids extrêmes • Absence d'antidote spécifique • Absence de suivi biologique • Interactions médicamenteuses • Risque potentiel en cas de mésusage et de non observance • Suivi de la fonction rénale nécessaire • Faible recul sur leur utilisation au long cours dans la vie réelle • Coût élevé

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des avantages et des inconvénients des AOD.

(Tableau personnel à partir des références : (1), (37), (49), (38), (36))

Synthèse

- Deux types d'anticoagulants sont disponibles en France :
 - **les AC injectables (HNF, HBPM)**
 - **les AC oraux (AVK)**Ils sont utilisés dans la **prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques**.
- **Depuis 2008**, trois anticoagulants oraux directs (AOD) ont obtenu une AMM :
 - deux anti-Xa, le **rivaroxaban (Xarelto®)** et l'**apixaban (Eliquis®)**
 - un anti-IIa, le **dabigatran (Pradaxa®)**
- Initialement indiqués dans la **prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée**, leurs indications ont été élargies en 2011 et 2012 à la **prévention des AVC** et des **embolies systémiques chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire** associée à un ou plusieurs facteurs de risques.
- Réévalués en **janvier 2015**, la **commission de la transparence de la HAS** considère que les AOD doivent être utilisés en **deuxième intention** après les AVK, qui restent le traitement de référence. Ils sont donc prescrits aux patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou pour lesquels l'INR n'est pas stabilisé.
- Les AOD sont **efficaces** et **faciles d'utilisation**. Ils présentent **moins d'interactions médicamenteuses** que les AVK et ne présentent **pas d'interactions alimentaires**.
- Le **risque hémorragique est élevé** mais quasi identique à celui des AVK. Cependant il n'existe **pas de surveillance biologique de routine** ni **d'antidote**.
- Le rapport bénéfice/risque reste favorable sous réserve du **respect des recommandations de prescriptions et de bon usage**.

PARTIE 3. GESTION DES AOD EN CHIRURGIE ORALE

3.1. Introduction

L'arrivée sur le marché de trois nouveaux anticoagulants oraux et l'augmentation de leur utilisation confrontent de plus en plus les praticiens à la prise en charge des patients bénéficiant de cette évolution thérapeutique.

En 2013, la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) a donc engagé une réactualisation des recommandations afin de repenser et de réévaluer le protocole de gestion du risque hémorragique.

En juillet 2015, en collaboration avec la Société Française de Cardiologie (SFC) et le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-Opératoire (GIHP), la SFCO publie les recommandations sur la « Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale » (3) dont les objectifs sont les suivants :

- définir le risque hémorragique en cas de maintien de la thérapeutique en fonction des différentes interventions et/ou gestes invasifs de chirurgie orale ;
- formaliser la gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en cas de chirurgie orale.

Lors des recherches bibliographiques, il a été mis en évidence le faible nombre d'études et/ou le faible niveau de preuve concernant les AOD. Selon le niveau de preuve, des recommandations sont proposées et gradées (cotées de A à C) selon l'échelle proposée par l'HAS (50). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel (AE).

De plus, en l'absence d'étude comparative entre les différents AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), il n'y a pas de distinctions à faire entre le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban concernant la gestion pré, per et post-opératoire en chirurgie orale.

3.2. Gestion préopératoire d'un patient traité par AOD

3.2.1. Objectifs

L'évaluation du risque hémorragique chirurgical est primordiale avant toute intervention.

Le praticien doit :

- s'assurer de l'absence d'une anomalie de l'hémostase héréditaire (maladie de Von Willebrand, hémophilie, déficit en facteurs de coagulation, thrombopathies, etc.) ou acquise (insuffisance hépatocellulaire, traitements anticoagulants, coagulation intravasculaire disséminée, hypovitaminose K, etc.) ;
- s'assurer de la bonne compliance du patient vis-à-vis de son traitement antithrombotique (indication, dose, nombre de prises par jour, suivi biologique etc.) ;
- s'assurer de l'absence de signes cliniques et/ou biologiques révélant un sur ou sous dosage ;
- évaluer le risque hémorragique en fonction de l'acte chirurgical (type d'acte, localisation, etc.) ;
- identifier les facteurs de risque hémorragique liés au patient, susceptibles de majorer le risque hémorragique chirurgical. (3)

3.2.2. Évaluation préopératoire du risque hémorragique chirurgical

L'évaluation préopératoire doit être réalisée selon un protocole précis.

L'interrogatoire médical et odontologique.

Il va conditionner la prise en charge du patient. Il doit permettre d'évaluer les risques allergiques, infectieux ou hémorragiques et les risques de complications possibles dues au stress, aux pathologies existantes actuelles ou anciennes et aux interactions médicamenteuses. Il peut se présenter sous la forme d'un auto-questionnaire écrit mais doit impérativement faire l'objet d'un interrogatoire oral du patient par le praticien. (51)

L'examen clinique extra et intra-oral

Il va permettre la recherche de manifestations liées à un trouble de l'hémostase : ecchymoses, pétéchies, hématomes, télangiectasies, épistaxis, gingivorragies supérieures à 3 minutes après le brossage...). (52)

L'examen parodontal est essentiel : une inflammation locale de la gencive, une mauvaise hygiène bucco-dentaire, et la présence de tartre sont favorables aux saignements per et post-opératoires. (3)

L'examen radiologique

L'examen radiographique, par cliché rétroalvéolaire ou orthopantomogramme, permet quant à lui d'évaluer, dans la mesure du possible, l'importance du geste opératoire et sa faisabilité dans des structures conventionnelles de soins ou hospitalières. (53)

Le bilan biologique

Les tests biologiques d'hémostase primaire et de coagulation (NFS, numération plaquettaire, TS, TCA, TP, etc.) permettent de détecter ou d'évaluer un patient présentant un trouble de la coagulation.

Dans le cas des AOD, une surveillance biologique de routine n'est pas recommandée puisque les tests usuels ne sont pas pertinents pour fournir des informations sur le risque hémorragique au vu d'une intervention chirurgicale. (Cf. 2.3.7)

La consultation du médecin référent (54)

En cas de doute ou d'informations insuffisantes, le contact avec le médecin traitant est indispensable.

3.2.3. Facteurs majorant le risque hémorragique chirurgical

Les facteurs de risque hémorragique généraux

Les facteurs de risque hémorragique généraux liés au patient et à ses pathologies sont :

- patient de plus de 75 ans ;
- sujet de poids < 50 kg ;
- perte d'autonomie ou absence de coopération ;
- insuffisance rénale ;
- insuffisance cardiaque sévère ;
- hypertension artérielle mal contrôlée ;
- insuffisance hépatique ;
- habitudes du patient influençant la cicatrisation (tabac, alcool, activité physique, etc.). (37)

Les facteurs de risque hémorragique liés aux interactions médicamenteuses

L'association de certains médicaments avec un AOD peut influencer l'hémostase (anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide acétylsalicylique, autres anticoagulants, etc.) ou potentialiser l'effet anticoagulant de l'AOD (certains antifongiques, certains antibactériens, inhibiteurs et inducteurs des protéases et du cytochrome P450). (1) (Cf. 2. 3. 6.)

Les facteurs de risque hémorragique liés à la localisation du site opératoire

Certaines régions anatomiques dites « critiques » font état de complications hémorragiques graves suite à des interventions de chirurgie orale :

- plancher buccal → risque d'hématome compressif et/ou d'hémorragie grave suite à la lésion de l'artère linguale ou de l'une de ses branches ;
- symphyse mentonnière ;
- sinus maxillaire → risque d'hémorosinus suite à la lésion de l'artère alvéolaire postéro supérieure ou antrale. (3)

Les facteurs de risque hémorragique liés aux conditions locales

L'inflammation locale de la gencive et la présence de foyers infectieux augmentent potentiellement le risque d'événement hémorragique. De même l'absence, de gencive attachée rend la traction et la suture des tissus mous plus difficiles à réaliser.

Les facteurs de risque hémorragique liés à la technique et au mode opératoire

Les éléments suivants influencent le risque de saignements péri-opératoires :

- expérience chirurgicale du praticien ;
- modalité de la chirurgie : chirurgie urgente ou programmée ;
- durée de l'intervention : un temps opératoire > 1 heure majore le risque hémorragique ;
- technique chirurgicale : le décollement muco-périosté au-delà de la ligne muco-gingivale et le décollement lingual augmentent les pertes sanguines de façon significative. (3)

Les facteurs de risque hémorragique liés au type d'acte

La SFCO classe les actes à risque hémorragique en trois types :

- les actes sans risque hémorragique ;
- les chirurgies et actes à faible risque hémorragique ;
- les chirurgies et actes invasifs à risque hémorragique élevé.

Elle notifie également :

- les gestes déconseillés ;
- les gestes contre-indiqués. (Cf. Tableau 13)

Actes sans risque hémorragique
<ul style="list-style-type: none">• Anesthésie locale (péri-apicale, intra-ligamentaire, intra-septale)• Détartrage
Chirurgies et actes invasifs à faible risque hémorragique
<ul style="list-style-type: none">• Avulsions simples• Avulsions multiples dans un même quadrant• Chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion < 2 cm)• Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin)• Chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée, incluse• Implant unitaire• Dégagement d'implant(s) (pilier cicatrisation)• Biopsie-exérèse muqueuse orale (≤ 1 cm)
Chirurgies et actes invasifs à risque hémorragique élevé
<ul style="list-style-type: none">• Avulsions multiples dans plusieurs quadrants• Avulsions de dent(s) incluse(s)• Implants multiples dans plusieurs quadrants• Élévation du sinus (voie crestale, voie latérale)• Greffes osseuses d'apposition (en onlay)• Greffe osseuse particulaire et régénération osseuse guidée• Chirurgie des tissus mous (lithiase salivaire)• Chirurgie endodontique, périapicale, énucléation des kystes et tumeurs bénignes (lésion > 2 cm)• Fermeture d'une communication bucco-sinusienne• Exérèse des pseudotumeurs et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (> 1 cm)

Gestes déconseillés
<ul style="list-style-type: none"> • Bloc du nerf alvéolaire inférieur • Greffe autologue : déconseillée en raison d'un site de prélèvement supplémentaire → privilégier les greffons hétérologues et synthétiques
Gestes contre-indiqués
<ul style="list-style-type: none"> • Tous les gestes contre-indiqués en cas de risque d'endocardite infectieuse associé • Tous les gestes présentant un risque hémorragique dans le cas où le plateau technique à la disposition du chirurgien est insuffisant • Bloc du nerf alvéolaire inférieur bilatéral : risque d'hématome latéropharyngé bilatéral et de dyspnée • Prélèvement symphysaire : risque d'hématome latéropharyngé bilatéral et de dyspnée • Greffe gingivale avec prélèvement palatin : risque de lésion de l'artère palatine

*Tableau 13 : Stratification du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie.
(3)*

3.2.4. Conclusion

Avant de programmer une chirurgie orale, le praticien doit évaluer le risque hémorragique lié au patient et à l'acte opératoire. L'accumulation de facteurs de risque peut conduire à une situation clinique à haut risque.

L'élément majeur d'appréciation du risque hémorragique reste la possibilité d'un contrôle du saignement pré et post-opératoire par des techniques d'hémostase chirurgicale conventionnelles. (Cf. 3.4.5)

Suite à cette évaluation, le praticien s'assurera de la possibilité de mettre en place des mesures préventives nécessaires à la sécurité hémostatique de son patient et décidera du mode de prise en charge du patient : en cabinet de ville ou en milieu hospitalier.

3.3. Arrêt ou maintien du traitement par AOD ?

Suite à l'évaluation du risque hémorragique (Cf. 3.2.2.), le praticien doit évaluer le risque thrombotique du patient en collaboration avec le médecin prescripteur de l'AOD. En fonction du rapport bénéfice/risque entre thrombose et hémorragie, trois alternatives sont proposées :

- maintien du traitement ;
- arrêt du traitement ;
- relais par une HBPM.

Actuellement, l'arrêt ou le maintien du traitement par AOD est controversé mais toute modification de ce traitement peut entraîner une augmentation du risque thromboembolique aux conséquences vitales.

Dans le cas de la chirurgie orale et malgré l'insuffisance des données de la littérature, la SFCO a élaboré les recommandations suivantes (3) à partir d'une position dégradée de celles des AVK :

3.3.1. Cas d'une chirurgie à risque hémorragique faible

Dans le cas d'une chirurgie à risque hémorragique faible :

- poursuivre le traitement par AOD ;
- réaliser l'intervention à distance de la dernière prise médicamenteuse, idéalement juste avant la prise suivante correspondant à la concentration résiduelle ou minimale (Cmin) ;

3.3.2. Cas d'une chirurgie à risque hémorragique élevé

Dans le cas d'une chirurgie à risque hémorragique élevé, l'interruption de l'AOD est indiquée. Cependant, il est recommandé de ne jamais arrêter un traitement par AOD sans avis médical préalable. (44)

Le durée de l'interruption doit être évaluée en fonction de :

- la posologie de la dernière prise ;
- l'heure de la dernière prise ;
- la fonction rénale.

Chez un patient présentant un risque thrombotique faible

La SFCO recommande l'interruption de l'AOD durant 2 à 4 demi-vies. La demi-vie d'élimination des AOD est en moyenne de :

- 12 heures en l'absence d'insuffisance rénale ;
- 18 heures en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine entre 30 à 50 mL/min).

Une fenêtre thérapeutique de 48 heures doit être réalisée : arrêt de l'AOD la veille de l'intervention et reprise dans les 24 heures qui suivent l'intervention.

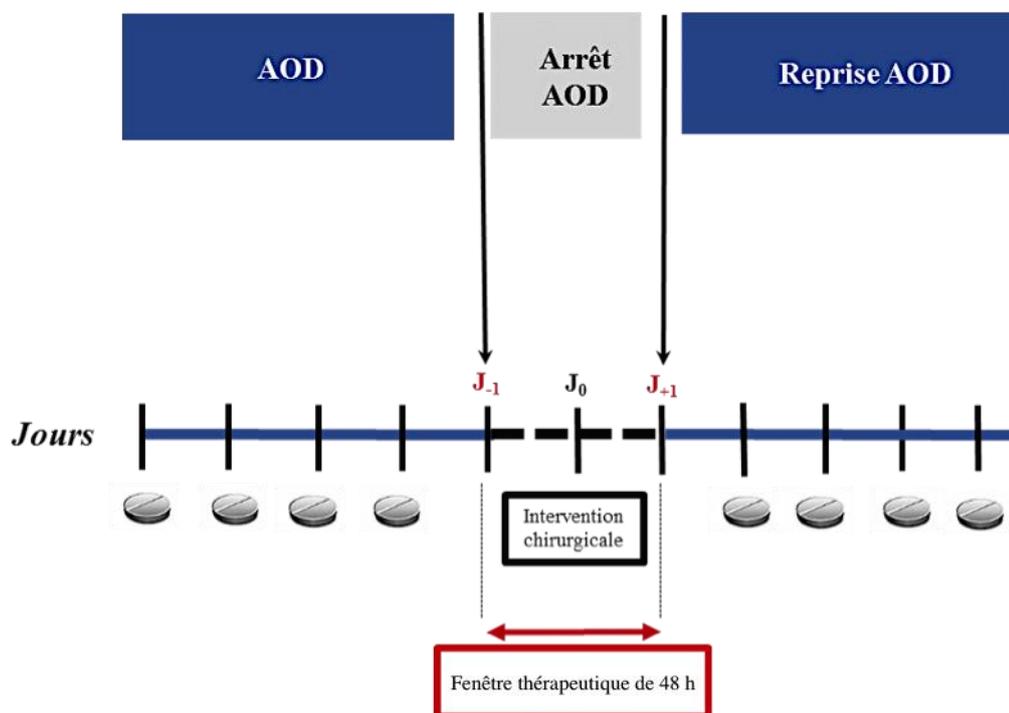


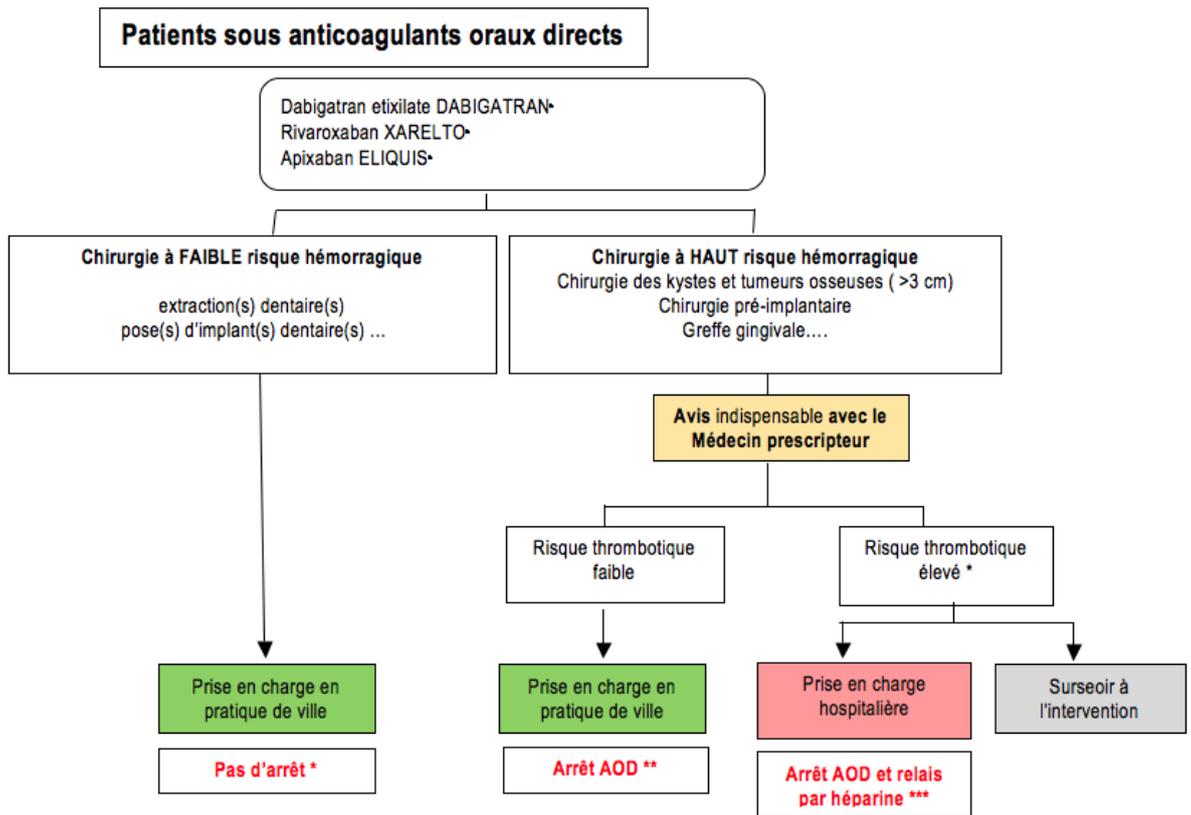
Figure 16 : Protocole d'arrêt et de reprise d'un AOD sans relais héparinique pour une chirurgie à risque hémorragique élevé. (3)

Chez un patient présentant un risque thrombotique élevé

Dans le cas d'un patient avec un risque thrombotique élevé, une interruption plus longue du traitement (fenêtre thérapeutique de 2 à 5 jours) avec un relais par héparine en milieu hospitalier peut être envisagée.

3.3.3. Conclusion

Le risque hémorragique et thrombotique doit être pris en compte afin de décider du maintien ou de l'arrêt du traitement par AOD. Dans l'attente de données supplémentaires, l'arbre décisionnel ci-après, résume l'attitude à adopter avant tout acte invasif face à un patient sous AOD.



- * **Pas d'arrêt** : il importe de préciser l'âge, l'indication (schéma curatif ou prévention en chirurgie orthopédique), la dose, le nombre de prises par jour, l'heure de la dernière prise, geste à réaliser dans la demi-journée qui précède la prochaine prise
- ** **Arrêt AOD** : arrêter l'AOD la veille et le jour de l'intervention (fenêtre thérapeutique de 48h).
- *** **Arrêt AOD et relais par l'héparine** : arrêter l'AOD 5 jours avant l'intervention chirurgicale.

Figure 17 : Algorithme systématique de prise en charge des patients sous AOD en chirurgie orale. (3)

3.4. Gestion per-opératoire d'un patient traité par AOD

3.4.1. Mesures préventives d'hygiène bucco-dentaire et détartrage

Les patients présentant des troubles de l'hémostase doivent respecter une hygiène bucco-dentaire stricte : trois brossages quotidiens des dents (et éventuellement des prothèses amovibles) et l'utilisation d'un système d'hygiène inter-dentaire (fil dentaire et/ou brossettes). Un examen de contrôle doit être réalisé afin de détecter d'éventuels foyers infectieux et/ou de maladies parodontales.

Un détartrage doit être réalisé en amont de l'intervention (en plusieurs séances si nécessaire) afin de réduire progressivement l'inflammation. (55)

3.4.2. Anesthésie

L'anesthésie locale

L'anesthésie locale peut être réalisée dans la région péri-apicale (vestibulaire, linguale, palatine), intra-septale ou intra-ligamentaire.

Afin de réduire la fréquence et la taille des hématomes, il est préférable de procéder à une injection lente de petites quantités d'anesthésique en plusieurs points d'injections et d'utiliser des aiguilles ayant un diamètre maximal de 27 Gauge ou 0,40 mm. (55)

L'utilisation de vasoconstricteurs comme moyen d'hémostase lors de l'anesthésie locale est controversée. En effet, la SFCO précise dans ses recommandations sur l'usage des vasoconstricteurs que, suite à l'anesthésie, un phénomène de rebond se produit sur le site opératoire. Le flux sanguin va alors atteindre un flux supérieur à la normale lié à l'hypoxie locale des tissus et à l'acidose provoquée par la vasoconstriction prolongée (56). Pour d'autres, la vasoconstriction permet de diminuer les saignements pendant le temps opératoire en diminuant le flux sanguin et en favorisant la concentration des facteurs de coagulation.

L'anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale est déconseillée afin de prévenir le risque d'hématome pharyngé extensif qui nécessiterait alors la réalisation d'une trachéotomie en urgence. (55)

L'anesthésie générale

L'anesthésie générale est déconseillée en raison du risque élevé d'hémorragie per et/ou post-opératoire lié au passage de la sonde lors de l'intubation.

3.4.3. Chirurgie

Afin de limiter le risque hémorragique et de faciliter la prise en charge d'une éventuelle complication hémorragique, il est préférable que les interventions chirurgicales soient programmées le matin en début de semaine.

Il est à noter que la qualité de l'hémostase est principalement influencée par la technique et par la maîtrise du geste chirurgical. (57)

L'expérience du chirurgien doit permettre une intervention :

- rapide (≤ 1 heure) ;
- atraumatique (privilégier les séparations de racines pour diminuer le risque de fracture) ;
- mini-invasive (éviter les incisions et les décollements larges). (3)



Figure 18 : Extraction atraumatique (Photo du Dr Hervé Moizan)

3.4.4. Révision tissulaire et osseuse

Le curetage alvéolaire doit être méticuleusement réalisé afin de retirer les éventuels débris tissulaires, qu'ils soient osseux, dentaires, kystiques ou de granulation (58). Les crêtes osseuses doivent être régularisées. Les marges sont alors saines et propices à une meilleure cicatrisation.

3.4.5. Protocole d'hémostase locale chez un patient traité par AOD

En l'absence de données sur le protocole d'hémostase locale chez un patient traité par AOD, la SFCO recommande l'emploi systématique d'hémostatiques locaux (hémostatiques chirurgicaux et/ou acide tranexamique) en complément des mesures usuelles. (3)

Techniques d'hémostase conventionnelles

Lors d'une chirurgie (extraction dentaire, pose d'un implant unitaire, plaie gingivale ou muqueuse), et ceci même en l'absence de trouble de la coagulation, l'obtention d'une hémostase en fin d'intervention doit être contrôlée et nécessite les mesures suivantes :

- la compression locale immédiate doit être effectuée à l'aide d'une compresse pendant un minimum de dix minutes ;
- la suture des berges gingivales par des points unitaires en « O », en « X », ou en « U » avec de préférence un fil de diamètre 3/0 non résorbable ou lentement résorbable.



Figure 19 : Fil de suture non résorbable 3/0 (Photo du Dr Coline Castel)

Une compression prolongée peut être obtenue grâce à des gouttières compressives thermoformées ou pré-formées en silicone.

En cas de prélèvement palatin, la pose d'une plaque palatine assure une compression mécanique efficace.

En cas de décollement muqueux important, il est nécessaire de disposer d'une électrocoagulation mono ou bipolaire. (3)

Les hémostatiques chirurgicaux

La technique d'hémostase idéale doit créer un pansement provisoire étanche, biocompatible et résorbable. Elle ne doit pas favoriser l'inflammation ou l'infection. Elle doit résister à l'activité fibrinolytique de la salive et à l'épreuve de l'activité microbiologique de la flore buccale ainsi qu'aux microtraumatismes de la fonction buccale (mastication, déglutition, phonation). Enfin, elle doit être assez résistante pour s'opposer à la pression sanguine du vaisseau lésé. (55)

Les principaux agents hémostatiques utilisés en chirurgie orale sont des dispositifs médicaux stériles et résorbables. Ils sont d'origine :

- végétale à base d'oxycellulose (Surgicel®) ;
- animale à base de collagène (Pangen® Hémocollagène®) ou de gélatine (Curaspon®).

Ils se présentent sous forme d'éponges, de mèches, de poudre ou de gel et doivent être mis en place au sein de l'alvéole sans être trop condensés. Ils agissent par absorption du sang et par compression. Une colle cyanoacrylate (Histoacryl®) peut être mise en place afin d'assurer leur étanchéité et leur maintien en cas de plaie gingivale ou d'absence de sutures.



Figure 20 : Surgicel®. (Photo personnelle)



Figure 21 : Hémocollagène®. (Photo personnelle)



Figure 22 : Pose d'un hémostatique local. (Photo du Dr Hervé Moizan)

Réservées à l'usage hospitalier, les colles biologiques (Tissucol Kit®, Bleriplast®), également appelées « colles de fibrine », sont obtenues par fractionnement du plasma humain. Il s'agit de médicaments dérivés du sang (MDS), contenant des protéines coagulables (fibrinogène, facteur XIII, fibronectine, thrombine) et de l'aprotinine d'origine bovine.

Elles agissent sur l'hémostase en reproduisant la dernière étape de la coagulation mais ne présentent pas un intérêt supérieur aux méthodes conventionnelles et/ou aux hémostatiques chirurgicaux usuels. Cependant, elles peuvent être utilisées en cas de complications hémorragiques, en fin de procédures ou en cas de réintervention chirurgicale afin d'améliorer la sécurité hémostatique. (3,55)

L'acide tranexamique

L'acide tranexamique (Exacyl®) est un médicament antifibrinolytique qui s'oppose à la fixation du plasminogène et de la plasmine sur la fibrine évitant ainsi la protéolyse du caillot sanguin. Son efficacité dans la prévention et le traitement des saignements post-extractionnels a été démontrée.

Cette solution hémostatique peut être utilisée par tamponnement intra-alvéolaire à l'aide d'une compresse imbibée ou en bain de bouche pendant quatre jours après l'intervention (solution buvable 10 mg/kg/jour diluée dans de l'eau).

Composition	Nom commercial	Forme et présentation	Mécanisme d'action
1. Techniques d'hémostase par compression			
Cellulose oxydée régénérée	Surgicel® Curacel® Tabotamp®	Gaze	Elle assure une compression locale
Gélatine d'origine porcine	Gelfoam® Gelita® Curaspon®	Eponge	Le mode d'action de la gélatine n'est pas totalement élucidé. L'action est probablement plus mécanique que physiologique
Collagène d'origine bovine	Pangen® Collagene Z® Bleed-X® Antema® Curacoll® Biocollagen®	Compresses Eponge Poudre	Il assure une compression locale et stimule l'adhésion plaquettaire
2. Colles chirurgicales			
Gélatine-résorcine-formol	Colle GRF	Pansement	Le formol entraîne la polymérisation de la résorcine en chaîne stable, qui emprisonne la gélatine; la polymérisation s'accompagne d'un durcissement du mélange
Cyanoacrylates	Epiglu® Histoacryl® (n-butyl-2-cyanoacrylate)	Ampoule plastique	La polymérisation se fait au contact de la vapeur d'eau de l'air. L'adhésion aux tissus résulte de la combinaison de forces mécaniques et chimiques. L'humidité de la surface d'application accélère la polymérisation mais diminue l'adhérence
Colles biologiques commercialisées	Tissucol® Beriplast® Hemaseel® Quixil® Bolheat® Biocol® ViGuard FS®	- Kit avec 2 solutions • Solution A - Fibrinogène humain - Fibronectine humaine - Aprotinine bovine - Facteur XIII - Plasminogène humain • Solution B - Thrombine humaine - Chlorure de calcium	Les colles de fibrine permettent de normaliser la phase finale de la coagulation
3. Autres			
Antifibrinolytiques	Exacyl® Spotof Gé® (acide tranexamique) Amicar® (acide epsilon aminocaproïque)	Ampoule de 10 ml Solution buvable	Ils inhibent la fibrinolyse

Tableau 14 : Principaux agents hémostatiques utilisés en chirurgie orale. (55)

Recommandations d'hémostase locale en fonction de l'acte et du risque hémorragique associé

Actes sans risque hémorragique
<ul style="list-style-type: none"> • Hémostase mécanique par simple pression
Chirurgies et actes à faible risque hémorragique
<ul style="list-style-type: none"> • Hémostase chirurgicale conventionnelle • Acide tranexamique
Chirurgies et actes invasifs à risque hémorragique élevé
<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments dérivés du sang, à base de fibrinogène et thrombine humains • Électrocoagulation mono et bipolaire

Tableau 15 : Recommandations d'hémostase locale en fonction du type d'acte. (3)

3.5. Gestion post-opératoire d'un patient traité par AOD

3.5.1. Conseils post-opératoires

Les conseils post-opératoires doivent être donnés aux patients de manière verbale et écrite.

Dans les suites de l'intervention

- La sensation d'engourdissement liée à l'anesthésie peut perdurer quelques heures après l'intervention. Faire attention à ne pas se mordre les joues, les lèvres ou la langue.
- La compression (compresse ou gouttière) doit être maintenue sous pression pendant environ 20 minutes.
- Ne pas toucher la plaie.
- Ne pas effectuer de mouvements de succion, ne pas cracher.
- Appliquer de la glace localement afin de diminuer l'inflammation et le saignement.

Dans les 24 heures suivant l'intervention

- Ne pas faire d'activité physique intense.
- Privilégier une alimentation molle.
- Ne pas boire ou manger chaud.
- Ne pas manger d'aliments agressifs (citron, vinaigre, épices).
- Dormir la tête surélevée.

Dans les 48 heures suivant l'intervention

- Ne pas fumer.
- Ne pas boire de boissons alcoolisées.
- Ne pas faire de bains de bouche actifs.

Mesures d'hygiène bucco dentaire

- Utiliser une brosse à dents souple.
- Éviter la zone opératoire.

Conseils en cas de reprise de saignement

- Rester en position verticale.
- Rincer à l'eau froide sans cracher.
- Plier une compresse et mordre dessus.
- Si le saignement persiste, contacter le praticien.

3.5.2. Prescriptions

Il est important de ne pas prescrire de médicaments pouvant interférer avec les AOD. (Cf. 2.3.6)

Bain de bouche

Les bains de bouche à base de chlorhexidine et de ses dérivés sont à utiliser 48 heures après l'intervention afin de ne pas lyser le caillot. Ils doivent être réalisés de préférence de manière passive, par trempage.

L'acide tranexamique peut être prescrit en solution buvable quatre fois par jour (après les repas et au coucher) durant quatre jours en laissant stagner le produit sur la zone opérée.

Antalgiques

Le paracétamol reste la molécule antalgique de référence. Les AINS et l'aspirine sont à proscrire.

Antibiotiques

Si une antibiothérapie est nécessaire, elle ne doit pas interférer avec les AOD (kétoconazole, érythromycine, clarithromycine).

3.5.3. Continuité des soins

La continuité des soins doit être impérativement assurée en programmant l'intervention de préférence le matin en début de semaine. Ainsi, le praticien ou le service hospitalier qui a réalisé l'opération reste joignable et peut intervenir en cas d'hémorragie post-opératoire.

3.5.4. Hémorragies post-opératoires

Une hémorragie post-opératoire peut avoir lieu dans les jours suivant l'intervention, jusqu'à J+6.

Les complications hémorragiques peuvent être :

- des hémorragies mineures : suintement permanent, caillots extra-alvéolaires, ecchymoses ;
- des hémorragies graves : saignements importants, hématomes expansifs des espaces profonds.

Prise en charge des hémorragies mineures

Après avoir fait une anesthésie, il est essentiel de procéder à la réouverture de la zone opératoire. Dans le cas d'une avulsion, après avoir retiré le matériau hémostatique, il faut éliminer le caillot occupant l'alvéole grâce à un curetage non agressif. Il est important de visualiser l'origine du saignement et de comprendre la cause de l'hémorragie. L'hémostase locale (matériau hémostatique, sutures et compression) sera alors reprise dans les mêmes conditions que le jour de la chirurgie initiale.

Prise en charge des hémorragies graves

Les hémorragies graves sont exceptionnelles en chirurgie orale (traumatisme invasif des tissus mous, section artériolaire ou artérielle). Elles peuvent engager le pronostic vital du patient et nécessitent une prise en charge hospitalière en cas d'absence de contrôle durable de l'hémorragie par des mesures usuelles.

Le GIHP recommande, dès l'admission du patient, la mesure de l'exploration de la coagulation comprenant un dosage spécifique du dabigatran ou du rivaroxaban et/ou une mesure du TQ et du TCA (Cf. 2.3.7.). En cas de surdosage, une éventuelle antagonisation pourra être discutée (Cf. 2.3.6.). (59)

Synthèse

- Les patients traités au long cours par AOD et nécessitant un acte de chirurgie sont de plus en plus nombreux.
- Le praticien doit évaluer le risque hémorragique et s'assurer de la **possibilité d'un contrôle du saignement pré et post-opératoire par des techniques d'hémostase conventionnelles.**
- En **juillet 2015**, la **SFCO** en collaboration avec la **SFC** et le **GIHP** a publié des **recommandations sur la gestion péri-opératoire des patients traités par AOD.**
- Dans le cas d'une **chirurgie à FAIBLE risque hémorragique**, le **traitement par AOD sera poursuivi** et l'intervention réalisée en **cabinet de ville.**
- Dans le cas d'une **chirurgie à HAUT risque hémorragique**, l'avis du médecin prescripteur est indispensable pour **évaluer le risque thrombotique** en cas d'arrêt du traitement.
 - Si le **risque thrombotique est faible**, le patient sera pris en charge en pratique de ville et le **traitement par AOD sera arrêté la veille et le jour de l'intervention** (fenêtre thérapeutique de 48 h).
 - Si le **risque thrombotique est élevé**, le patient doit être pris en charge dans une **structure hospitalière. L'arrêt de l'AOD et le relais par héparine** se fera entre 2 et 5 jours avant l'intervention.

DISCUSSION

En l'état actuel des connaissances et des données de la littérature, les AOD peuvent être considérés comme une alternative aux AVK. Ces deux molécules diffèrent peu en terme d'efficacité et de risques mais leurs propriétés pharmacologiques spécifiques ainsi que l'absence d'examen biologique de routine et d'antidote ne permettent pas d'extrapoler les recommandations déjà établies pour les AVK.

Lors des recherches bibliographiques, il a été mis en évidence un nombre limité de publications sur les AOD spécifiques à la chirurgie orale. De plus, aucune étude clinique ne permet de définir clairement une prise en charge optimale du risque hémorragique et thrombotique.

Pour palier ce déficit et afin d'accompagner les praticiens, la SFCO a mis en place un groupe de travail en collaboration avec la SFC et le GIHP. En juillet 2015, de nouvelles recommandations sur la « gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques » sont publiées. Ces recommandations sont des propositions dégradées à partir des recommandations de pratique clinique (RPC) établies pour les AVK. Elles dépendent de l'évaluation des risques hémorragiques et thrombotiques et en intègrent les modalités d'arrêt, de relais éventuel et de reprise.

Ces RPC ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique de l'HAS (60). Cependant, en l'absence d'études, la majorité de ces recommandations est fondée sur un accord d'experts (AE) et la lecture attentive de l'argumentaire complet montre très peu de preuve de niveau A. Selon la HAS, qui a établi une gradation des recommandations, ce niveau de preuve est considéré comme faible. (50)

Grade des recommandations	
A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Avis d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires

Figure 23 : Grade des recommandations de la HAS (50)

De plus, la mise en application concrète de l'ensemble des recommandations sera intimement liée au niveau de diffusion de celles-ci aux médecins prescripteurs généralistes et cardiologues. Il en est de même pour nos confrères chirurgiens dentistes qui sont peu sensibilisés ou intéressés par les mêmes actions de formation continue.

CONCLUSION

Trois nouveaux anticoagulants oraux non anti-vitamine K, appelés désormais anticoagulants oraux directs (AOD), ont été mis à disposition des prescripteurs : deux anti-Xa, le rivaroxaban (Xarelto[®], Bayer) et l'apixaban (Eliquis[®], BMS-Pfizer) et un antithrombine, le dabigatran etexilate (Pradaxa[®], Boehringer-Ingelheim).

Les AOD ont été mis au point dans l'intention d'améliorer le service médical rendu par les AVK en facilitant leur usage en matière de prescription et de suivi grâce à un mécanisme d'action direct et spécifique. Ils ont suscité l'espoir qu'à efficacité égale voire supérieure, ils pouvaient réduire les risques de complications hémorragiques.

Ils sont alors prescrits dans le traitement prophylactique des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte après intervention chirurgicale de prothèse totale de hanche ou de genou, dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque. Récemment, le rivaroxaban a obtenu une extension d'indication dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires chez l'adulte.

Néanmoins, réévaluée en janvier 2015 par la commission de la transparence de la HAS, les AOD doivent actuellement être utilisés en deuxième intention après les AVK qui restent le traitement de référence. Le rapport bénéfice/risque est favorable sous réserve du respect des recommandations de prescription et de bon usage mais le risque hémorragique reste élevé.

Par ailleurs, les AOD ne possèdent ni d'examens biologiques de routine permettant la surveillance de leur activité anticoagulante ni d'antidotes, ce qui peut s'avérer être un inconvénient majeur en cas de chirurgie programmée ou urgente.

Par an, un patient anticoagulé sur dix nécessite une intervention chirurgicale ou un acte invasif. Il est alors essentiel, afin de limiter les risques de complications, de pouvoir se référer à un protocole de prise en charge de ces patients sous AOD.

En chirurgie orale, en l'absence de données plus robustes, la prise en charge opératoire des AOD repose essentiellement sur des avis d'experts. En juillet 2015, la SFCO en collaboration avec la SFC et le GIHP publient des recommandations afin de réévaluer la gestion du risque hémorragique face à des patients traités par antithrombotiques.

Il transparaît que l'évaluation préopératoire du risque hémorragique et thrombotique d'un patient sous AOD est primordiale. L'évaluation du risque lié au patient est réalisée grâce à un interrogatoire oral, un examen clinique rigoureux et d'éventuels examens complémentaires (radiologiques, biologiques, etc.). Le contact avec le médecin référent ou prescripteur est indispensable.

L'évaluation du risque hémorragique lié à l'acte est définie en fonction de la stratification suivante : les actes sans risque hémorragique, les actes à faible risque hémorragique et les actes à risque hémorragique élevé. Elle doit également tenir compte de la localisation du site opératoire, des conditions locales et de la technique utilisée.

L'élément majeur d'appréciation du risque hémorragique reste néanmoins la possibilité pour le praticien d'un contrôle du saignement pré et post-opératoire par des techniques d'hémostase conventionnelles.

Suite à cette évaluation, la SFCO a défini un protocole simple, clair et facilement applicable sur la conduite à tenir en prévision d'un acte chirurgical programmé :

- dans le cas d'une chirurgie à risque hémorragique faible, le traitement par AOD est poursuivi. L'intervention est réalisée dans un cabinet de ville, à distance de la dernière prise médicamenteuse et idéalement juste avant la prise suivante ;
- dans le cas d'une chirurgie à risque hémorragique élevé chez un patient présentant un risque thrombotique faible, la SFCO recommande l'interruption du traitement par AOD. L'anticoagulant est arrêté la veille puis repris dans les 24 heures qui suivent l'intervention. La prise en charge peut se faire en pratique de ville ;
- dans le cas d'une chirurgie à risque hémorragique élevé chez un patient présentant un risque thrombotique élevé, une interruption de 2 à 5 jours avec un relais par héparine en milieu hospitalier doit être envisagée.

Après avoir décidé du maintien ou de l'arrêt du traitement par AOD et programmé la chirurgie en cabinet de ville ou en milieu hospitalier, des mesures préventives d'hygiène bucco-dentaire doivent être entreprises afin de réduire l'inflammation.

De préférence le matin et en début de semaine, la chirurgie sera réalisée sous anesthésie locale. Elle devra être rapide, atraumatique et mini invasive. Un curetage alvéolaire ainsi qu'une révision tissulaire et osseuse seront méticuleusement réalisés.

En complément des techniques d'hémostase conventionnelles (sutures des berges gingivales et compression locale), dans le cas d'une chirurgie à faible risque hémorragique, l'emploi d'hémostatiques locaux est fortement recommandé (cellulose, collagène, colles chirurgicales, antifibrinolytiques).

Dans le cas d'une chirurgie à haut risque hémorragique, il est préconisé de recourir à des médicaments dérivés du sang, à base de fibrinogène et de thrombine humains ainsi qu'à l'électrocoagulation mono et bipolaire.

Les conseils post-opératoires seront ensuite donnés au patient afin d'éviter la reprise du saignement. Une prescription comprenant du paracétamol, des bains de bouche (à utiliser 48 heures après l'intervention), une solution buvable d'acide tranexamique et si nécessaire une antibiothérapie sera rédigée.

Enfin, la continuité des soins devra être impérativement assurée afin d'intervenir rapidement en cas d'hémorragies post-opératoires.

Malgré ces recommandations, la prudence s'impose. Les données disponibles en 2015 sont très faibles et l'élaboration d'une procédure de prise en charge optimale des patients sous AOD en chirurgie orale ne pourra voir le jour que lorsque des études scientifiques seront disponibles.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014 [consulté le 9 mai 2015]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0)
2. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher A, Steib A, Llau JV, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct : propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*. sept 2011;30(9):645-50.
3. SFCO. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale [Internet]. 2015 juill. [consulté le 10 août 2015]. Disponible sur: http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_court.pdf
4. Jobin F. L'hémostase. Presses Université Laval; 1995. 496 p.
5. Horellou M., Flaujac C, Goin Thibault I. Hémostase : physiologie et principaux tests d'exploration - EM|Premium - AKOS (Traité de Médecine) 2012;7(2):1-4 [Article 1-1269]. [Internet]. [consulté le 14 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/689865/resultatrecherche/2>
6. Abovans V, Abraham P, Beregi J-P, Delesalle M-A, Delsart P, Emmerich J, et al. Physiologie de la circulation artérielle. *EMC - Cardiol*. Janv 2011;6(2):1-9.
7. Gouault-Heilmann M. Aide-mémoire d'hémostase. 2e édition. Médecine Sciences Flammarion; 2006. 139 p.
8. Macé B. Histologie Bases fondamentales. 1^{re} éd. Omniscience; 2008. 368 p.
9. Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. 2e édition. Arnette Blackwell; 2004. 578 p.
10. Schved JF. Physiologie de l'hémostase [Internet]. 2007. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/
11. Elalamy I, Samama M-M. Physiologie de l'hémostase. *EMC - Angéiologie* 2001:1-6 [Article 19-0100]. [Internet]. [consulté le 30 déc 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/3550/resultatrecherche/2>
12. Société française d'hématologie. Hématologie. Elsevier Masson; 2011. 360 p.
13. Bezeaud A, Guillin M-C. Physiologie de la coagulation - EMC - Hématologie

2001:1-7 [Article 13-019-A-20] [Internet]. 2001 [consulté le 31 déc 2014]. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/851/resultatrecherche/26>

14. Durouchoux A. Les nouveaux anticoagulants oraux : conduite à tenir en odontologie. [Thèse d'exercice]. Directeur de thèse, Dr. Sarah Cousty. Université Toulouse III - Paul Sabatier - Faculté de chirurgie dentaire; 2013. 76 p.

15. Gaussem P, Anglès-Cano E. Physiologie et exploration de la fibrinolyse - EMC - Hématologie 2014;9(3):1-12 [Article 13-019-A-30]. [Internet]. 2014 [consulté le 8 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/874827/resultatrecherche/5>

16. Morange P-E, Chambost H, Alessi M-C. Introduction à la démarche diagnostique de l'hémostase. EMC - Hématologie 2014;9(4):1-6 [Article 13-018-M-10]. [Internet]. 2014 [consulté le 8 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/922547/resultatrecherche/7>

17. Haute Autorité de Santé - Biologie des anomalies de l'hémostase. [Internet]. 2011 [consulté le 8 mai 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009982/fr/biologie-des-anomalies-de-lhemostase

18. Huisse M-G, Faille D, Ajzenberg N. Exploration de l'hémostase primaire - EMC - Hématologie 2015;10(1):1-7 [Article 13-019-A-10]. 2015 [consulté le 8 mai 2015]; Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/942709/resultatrecherche/1>

19. Harrison P, Mackie I, Mumford A. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. 2011; 155 : 30-44 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology. 2011; Disponible sur: http://www.bcshguidelines.com/documents/heritable_disorders_of_platelet_function.pdf

20. Bezeaud A, Guillin M-C. Exploration de la coagulation. EMC - Hématologie 2001:1-3 [Article 13-019-A-25]. [Internet]. [consulté le 8 mai 2015]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/852/resultatrecherche/3>

21. Cambus J-P, Simonnet V, Boneu B. Antivitamines K : utilisation pratique. EMC - Hématologie [Internet]. 2003;1-10 (Article 13-022-D-50). Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/15727/resultatrecherche/6>

22. Delamare F, Gélis-Malville E, Delamare J, Delamare L. Dictionnaire illustré des termes de médecine. 31e édition. Maloine; 2012. 1054 p.

23. Lévesque H. L'histoire des traitements anticoagulants - EM|Premium. Rev

Médecine Interne. 2004;25(S3):315-7. [consulté le 28 juillet 2014]. Disponible sur : <http://em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/31328/resultatrecherche20>

24. Elalamy I. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. EMC - Hématologie 2010:1-12 [Article 13-022-D-10]. [Internet]. [consulté le 28 juill 2014]. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/242749/resultatrecherche/3>

25. Boneu B. Anticoagulants - utilisation pratique. EMC - Cardiologie 2000:1-8 [Article 11-913-A-10]. [consulté le 28 juill 2014]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/3766/resultatrecherche/2>

26. Cohen Y, Jacquot C. Pharmacologie. 6e édition. Elsevier Masson; 2008. 487 p.

27. Elalamy I, Meyer-Michel S. Anticoagulants oraux - Anticoagulants oraux. EMC - Angéiologie 2001:1-7 [Article 19-3550]. [Internet]. 2001 [consulté le 30 juill 2014]. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/3559/resultatrecherche/17>

28. Belleville T, Pautas E, Gaussem P, Siguret V. Surveillance biologique des antagonistes de la vitamine K chez le patient âgé. *avr 2014;72(2)*. [Internet]. Disponible sur : http://www.jle.com.doc-distant.univ-lille2.fr/fr/revues/abc/e-docs/surveillance_biologique_des_antagonistes_de_la_vitamine_k_chez_le_patient_age_301343/article.phtml?tab=texte

29. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Guide pharmaco clinique GPC. Edition 2013. Le moniteur des pharmacie. 1693 p.

30. Bouvenot G, Bounhoure J-P, Montastruc J-L, Vacheron A. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO) [Internet]. Académie Nationale de Médecine; 2014 juin. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/06/aod2805.pdf>

31. HAS. Commission de la Transparence : Xarelto [Internet]. déc 17, 2014. Disponible sur : <http://hal.in2p3.fr/dumas-01072735/document>

32. HAS. Commission de la Transparence : Eliquis [Internet]. avr 1, 2015. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/eliquis_pic_reev_avis3_modifiele16012015_ct13857.pdf

33. HAS. Commission de la Transparence : Pradaxa [Internet]. déc 17, 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13190_PRADAXA_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13190.pdf

35. Meddahi S, Samama MM. Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban. *J Mal Vasc. mai 2014;39(3):183-94*. [Internet]. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/895813/resultatrecherche/1>

36. Faure S, Buxeraud J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. *Actual Pharm.* déc

2014;53(541):1-10.

37. Aubry M. Nouveaux anticoagulants oraux : applications et recommandations en odontologie [Thèse d'exercice]. Université de Lorraine; 2014. 114 p.

38. Delavenne X, Laporte S, Mismetti P. Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique - revmed. Rev Med Suisse. 5 févr 2014;(10):319-24.

39. Union Régionale Professionnels de Santé Médecins de Lorraine. Thromboclic [Internet]. Thromboclic. 2015 [consulté le 20 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.thromboclic.fr/>

40. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA Practical Guide on the use of New Oral Anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. European Heart Journal. 18 mars 2013;625-51.

41. Yavordios S. Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. Rev Francoph Lab. juin 2014;(463):37-51.

42. Sié P. Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AO). Presse Médicale - EMC. 3 août 2015;44(7-8):772-8.

43. Samama M-M, Flem LL, Emile C. Influence des nouveaux anticoagulants sur les examens de la coagulation. [Internet]. 16 sept 2013;19(219):27-21 [consulté le 10 nov 2013]; Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/835987/resultatrecherche/9>

44. ANSM. Surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux - Communiqué [Internet]. 2014 juill [consulté le 18 janv 2015]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Surveillance-en-vie-reelle-des-anticoagulants-oraux-Communiqué>

45. Godier A, Gouin Thibault I, Rosencher N, Albaladejo P, Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). Gestion des anticoagulants oraux directs pour un acte invasif. J Mal Vasc. 8 mars 2015;40(3):173-81.

46. Le Saché F, Samama CM. Urgence chirurgicale chez les patients traités par les nouveaux anticoagulants. Prat En Anesth Réanimation. févr 2015;19(1):9-14.

47. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for Novel Oral Anticoagulants : Current Status and Future Potential. Arter Thromb Vasc Biol. août 2015;35(8):1736-45.

48. Tranchand A. Création et évaluation d'outils pour les entretiens pharmaceutiques en officine des patients sous anticoagulants oraux directs [Thèse d'exercice]. Faculté de Pharmacie de Grenoble; 2014. 194 p.

49. Delavenne X. Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. Presse Médicale - EMC. sept 2013;42(9P1):1206-12.

50. HAS. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique.

[Internet]. 2013. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

51. HAS. Le dossier du patient en odontologie [Internet]. 2000. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/dossier_patient_en_odontologie_2000.pdf

52. Chbicheb S, Hakkou F, El Wady W. Troubles de l'hémostase : manifestations buccales et prise en charge. EMC - Médecine Buccale. 2013;(8(6):1-8).

53. Larras P, Ahoissi V, Freysz M. Conduite à tenir chez le sujet à risque hémorragique. EMC - Médecine Buccale. 2009;1-4 [Article 28-860-M-10].

54. Roche Y. Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne. Elsevier Masson; 2010. 744 p.

55. Nizamaldin Y, Samson J. Hémostase locale en chirurgie orale. 2eme partie : efficacité de la colle de fibrine. SFCO [Internet]. MBCD. 2012(18)3;(193-210). Disponible sur : <http://www.mbcjournal.org/articles/mbcjournal/pdf/2012/03/mbcjournal120028.pdf>

56. SFCO. Emploi des vasoconstricteurs en odonto-stomatologie. Recommandations. Médecine Buccale Chir Buccale. 2003;9(2):65-94.

57. Haute Autorité de Santé (HAS). Rapport d'évaluation technologique. Hémostatiques chirurgicaux. juin 2011; [Internet]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/rapport_hemostatiques_27052011_vd.pdf

58. Wallet M, Denhez F, Zimmermann P, Giraud O. Extractions dentaires : techniques opératoires - EMC - Médecine buccale 2009 : 1-18 [Article 28-775-M10] [Internet]. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/221190/resultatrecherche/11>

59. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. Ann Fr Anesth Réanimation. oct 2013;32(10):691-700.

60. HAS. Élaboration de recommandations de bonne pratique. déc 2010; Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC	: Anticoagulant
ADP :	: Adénosine Di-Phosphate
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD	: Anticoagulants Oraux Directs
AT	: Antithrombine
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
AVK	: Antivitamine K
CCP	: Concentré de Complexe Prothrombinique
CIVD	: Coagulation Intravasculaire Disséminée
Cl Cr	: Clairance à la Créatine
CNAMTS	: Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRPV	: Centre Régional de Pharmacovigilance
CYT	: Cytochrome
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DDJ	: Doses Définies Journalières
EP	: Embolie Pulmonaire
ESC	: Société Européenne de Cardiologie
FA	: Fibrillation Auriculaire
FT	: Facteur Tissulaire
GEHT	: Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose
GHIP	: Groupe d'Intérêt sur l'Hémostase Périopératoire
GP	: Glycoprotéines
HAS	: Haute Autorité de Santé
HBPM	: Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	: Héparine non Fractionnée
IDM	: Infarctus Du Myocarde
IDT	: Inhibiteurs Directs non peptidique de la Thrombine
INR	: International Normalized Ratio
IV	: Intraveineuse
KHPM	: Kininogène de Haut Poids Moléculaire
MDS	: Médicament Dérivé du Sang
MTEV	: Maladie Thromboembolique Veineuse
NACO	: Nouveaux Anticoagulants Oraux
PAI	: Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène
PC	: Protéine C
PCa	: Protéine C Activée

PDF	: Produit de Dégradation de la Fibrine
P-gp	: Glycoprotéine P
PGR	: Plan de Gestion des Risques
PK	: Prékallicréine
PMSI	: Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SC	: Sous-Cutané
SCA	: Syndrome Coronarien Aigu
SFC	: Société Française de Cardiologie
SFCO	: Société Française de Chirurgie Orale
SNIIRAM	: Système National d'Information Inter Régions d'Assurance Maladie
TAFI	: Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor
TCA	: Temps de Céphaline avec Activateur
TFPI	: Inhibiteur du Facteur Tissulaire
TS	: Temps de Saignement
TP	: Temps de Prothrombine
T-PA	: Activateur Tissulaire du Plasminogène
TQ	: Temps de Quick
TVP	: Thrombose Veineuse Profonde
TXA2	: Thromboxane A2
U-PA	: Urokinase Plasminogène Activateur
vWF	: Facteur de von Willebrand

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1 : La fonction hémostatique. (3)</i>	17
<i>Figure 2 : Résumé du processus d'hémostase. (4)</i>	18
<i>Figure 3 : Paroi artérielle. (6)</i>	19
<i>Figure 4 : Représentation schématique d'une plaquette sanguine. (11)</i>	21
<i>Figure 5 : Étapes de l'adhésion et du début de l'activation plaquettaire. (4)</i>	23
<i>Figure 6 : Résumé de l'hémostase primaire. (13)</i>	24
<i>Figure 7 : Schéma classique de la coagulation. (11)</i>	28
<i>Figure 8 : Schéma de la coagulation in vivo, rôle central de la thrombine. (10)</i>	30
<i>Figure 9 : Formation de la fibrine. (7)</i>	31
<i>Figure 10 : Régulation de la coagulation. (12)</i>	32
<i>Figure 11 : Fibrinolyse. (10)</i>	34
<i>Figure 12 : Mécanisme d'action des héparines. (24)</i>	38
<i>Figure 13 : Mécanisme d'action des AVK. (28)</i>	42
<i>Figure 14 : Évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK. (1)</i>	45
<i>Figure 15 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants. (38)</i>	47
<i>Figure 16 : Protocole d'arrêt et de reprise d'un AOD sans relais héparinique pour une chirurgie à risque hémorragique élevé. (3)</i>	70
<i>Figure 17 : Algorithme systématique de prise en charge des patients sous AOD en chirurgie orale. (3)</i>	71
<i>Figure 18 : Extraction atraumatique. (Photo du Dr Hervé Moizan)</i>	73
<i>Figure 19 : Fil de suture non résorbable 3.0. (Photo du Dr Coline Castel)</i>	74
<i>Figure 20 : Surgicel®. (Photo personnelle)</i>	75
<i>Figure 21 : Hémocollagène®. (Photo personnelle)</i>	76
<i>Figure 22 : Pose d'un hémostatique local. (Photo du Dr Hervé Moizan)</i>	76
<i>Figure 22 : Grade des recommandations de la HAS. (50)</i>	82

INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Facteurs et inhibiteurs de la coagulation. (14)</i>	27
<i>Tableau 2 : Classification des héparines et modes d'administration.</i>	39
<i>Tableau 3 : Principales caractéristiques pharmacologiques des héparines.....</i>	40
<i>Tableau 4 : Classification des AVK.</i>	42
<i>Tableau 5 : Principales caractéristiques pharmacologiques des AVK.</i>	43
<i>Tableau 6 : Comparaison des mécanismes d'action AVK/Héparines/AOD. (37)</i>	46
<i>Tableau 7 : Principales caractéristiques pharmacologiques des AOD.....</i>	49
<i>Tableau 8 : Indications des AOD en fonction de l'anticoagulant et de son dosage. (1) ..</i>	50
<i>Tableau 9 : Posologies usuelles et adaptées aux situations à risques des AOD. (36)</i>	51
<i>Tableau 10 : Tableau récapitulatif des tests de l'activité anticoagulante des AOD. (43) (3).....</i>	53
<i>Tableau 11 : Tableau des principales interactions médicamenteuses des AOD. (36)</i>	56
<i>Tableau 12 : Tableau récapitulatif des avantages et des inconvénients des AOD.</i>	60
<i>Tableau 13 : Stratification du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie. (3).....</i>	68
<i>Tableau 14 : Principaux agents hémostatiques utilisés en chirurgie orale. (55).....</i>	77
<i>Tableau 15 : Recommandations d'hémostase locale en fonction du type d'acte. (3).....</i>	78

Th. D. : Chir. Dent. : Lille 2 : Année 2015 – N°:

Modalités de prise en charge des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en chirurgie orale / **Elise SOREL**.- f. 94 : ill. 37 ; réf. 60.

Domaines : CHIRURGIE BUCCALE, PHARMACOLOGIE

Mots clés RAMEAU : Anticoagulants ; Hémostase ; Recommandations pour la pratique clinique ; Anticoagulants oraux directs ; Rivaroxaban ; Dabigatran ; Apixaban ; Chirurgie orale.

Mots clés FMeSH : Anticoagulants ; Hémostase ; Dabigatran etexilate ; Rivaroxaban ; Apixaban ; Chirurgie orale ; Guide de bonnes pratiques cliniques

Résumé de la thèse :

Depuis 2008, trois nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD), antérieurement appelé NACO (nouveaux anticoagulants directs), sont disponibles en France : deux anti-Xa, le rivaroxaban (Xarelto[®], Bayer) et l'apixaban (Eliquis[®], BMS-Pfizer) et un antithrombine, le dabigatran etexilate (Pradaxa[®], Boehringer-Ingelheim).

Comme tous les anticoagulants, ils peuvent être à l'origine de complications hémorragiques graves.

Après un rappel sur l'hémostase et les principaux anticoagulants disponibles en France en 2015, cette thèse discutera des modalités de prises en charge des patients sous AOD en chirurgie orale programmée et exposera les recommandations émises par la société française de chirurgie orale (SFCO) sur la gestion péri-opératoire.

JURY :

Président : Pr. PENEL Guillaume

Assesseurs : Pr. DELCOURT-DEBRUYNE Elisabeth

Dr. NAWROCKI Laurent

Dr. MOIZAN Hervé