



HAL
open science

Nouveaux anticoagulants : données actuelles et prise en charge en chirurgie orale

Cyrille Authier

► **To cite this version:**

Cyrille Authier. Nouveaux anticoagulants : données actuelles et prise en charge en chirurgie orale. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01267700

HAL Id: dumas-01267700

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01267700>

Submitted on 4 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE – SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
24, avenue des diables bleus, 06357 Nice Cedex 04

**NOUVEAUX ANTICOAGULANTS : DONNÉES
ACTUELLES ET PRISE EN CHARGE EN
CHIRURGIE ORALE**

Année 2015

Thèse n° 42-57-15-03

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
La Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice
Le lundi 16 Février 2015 par

Monsieur Cyrille AUTHIER

Né le 24 avril 1989 à Nice
Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)

Examineurs :

. Madame le Professeur
. Madame le Professeur
. Monsieur le Professeur
. Monsieur le Professeur

M.F. BERTRAND
L. LUPI-PEGURIER
P. COCHAIS
C. SAVOLDELLI

Présidente de jury
Assesseur
Directeur de thèse
Assesseur

CORPS ENSEIGNANT

56^{ème} section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle
Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CALLEJAS Gabrièle

Sous-section 02 : ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AUBRON Ngoc-Mai

Sous-section 03 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités : Mme LUPI-PEGURIER Laurence
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CUCCHI Céline
Assistant Hospitalier Universitaire : M. PAUL Adrien

57^{ème} section : SCIENCES BIOLOGIQUES, MEDECINE ET CHIRURGIE BUCCALE

Sous-section 01 : PARODONTOLOGIE

Maître de Conférences des Universités : M. CHARBIT Yves
Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme LAMURE Julie
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SURMENIAN Jérôme

Sous-section 02 : CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE, ANESTHESIE ET REANIMATION

Maître de Conférences des Universités : M. COCHAIS Patrice
Assistant Hospitalier Universitaire : M. BENHAMOU Yordan
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SAVOLDELLI Charles

Sous-section 03 : SCIENCES BIOLOGIQUES

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR Isabelle
Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène
Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine

58^{ème} section : SCIENCES PHYSIQUES ET PHYSIOLOGIQUES ENDODONTIQUES ET PROTHETIQUES

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France
Professeur des Universités : M. MEDIONI Etienne
Professeur des Universités : M. ROCCA Jean-Paul
Maître de Conférences des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie
Assistant Hospitalier Universitaire : M. CEINOS Romain
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DESCHODT-TOQUE Delphine
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DUVERNEUIL Laura

Sous-section 02 : PROTHESES

Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire
Maître de Conférences des Universités : M. ALLARD Yves
Maître de Conférences des Universités : M. LAPLANCHE Olivier
Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CERETTI Léonor
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme LONGIN Laurence
Assistant Hospitalier Universitaire : M. OUDIN Antoine
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SABOT Jean-Guy

Sous-section 03 : SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Professeur des Universités : M. BOLLA Marc
Professeur des Universités : M. MAHLER Patrick
Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie
Maître de Conférences des Universités : M. LEFORESTIER Eric
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CANCEL Bénédicte

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Marie-France BERTRAND,

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'Université de Nice Sophia-Antipolis

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Vous avoir comme Président de jury est un grand honneur. Vous nous avez suivi tout au long de notre cursus et vous faites partie des professeurs qui sont toujours à l'écoute des étudiants. Je vous remercie pour votre investissement, dévouement et le soutien que vous m'avez apporté à chaque épreuve rencontrée.

Veillez accepter mes sincères remerciements et ma vive gratitude.

A Monsieur le Professeur Patrice COCHAIS,

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'Université de Nice Sophia-Antipolis

Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté de reprendre mon travail. L'enjeu était difficile mais vous avez su être là pour moi à de nombreuses reprises et grâce à vous, j'ai pu mener à bien l'ensemble de mon investissement dans ce travail. Je vous remercie également pour la qualité des cours que vous nous dispensez en chirurgie orale ainsi que nos quelques vacations cliniques ensemble.

Veillez trouver l'expression d'une grande estime dans ce travail et l'expression de ma gratitude.

A Madame le Professeur Laurence LUPI-PEGURIER,

*Docteur en chirurgie dentaire
Docteur de l'Université de Nice Sophia-Antipolis
Professeur des Universités, Praticien hospitalier*

Votre présence dans ce jury m'apporte beaucoup de plaisir. Je vous remercie pour tous ces moments passer au MEOPA à danser, chanter pour distraire les enfants et à les tenir pour arriver à les soigner.

J'admire votre travail avec eux et la patience que vous leur accorder. Je vous remercie également pour les cours de santé publique qui ont pris une tournure plaisante en votre présence.

Veillez recevoir la marque d'une profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Charles SAVOLDELLI,

*Docteur en chirurgie maxillo-faciale,
Docteur de l'Université de Nice Sophia-Antipolis
Assistant hospitalo-universitaire, Praticien hospitalier*

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Il est important pour moi que vous en fassiez partie pour apporter votre regard spécifique. J'ai fait mon stage hospitalier en votre présence à Pasteur et j'ai découvert une personne consciencieuse afin d'obtenir un travail parfait notamment dans les ostéotomies bimaxillaires.

Veillez trouver ici la marque d'un profond respect.

A mes parents :

A ma maman, je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi, pour t'être occupé de moi comme tu l'as fait, pour toute la gestion de mon environnement, pour m'avoir bercé dans ton cocon pendant plus de 25 ans. Si je suis comme je suis c'est grâce à toi et sans toi je n'en serais pas là. Tu as toujours été là pour moi qu'il vente ou qu'il pleuve et ce malgré l'ensemble des difficultés que nous avons traversé. Tu es ma Rose, un enrobage de douceur parfois piquante qui révèle coeur emplit d'amour.

A tout jamais tu resteras dans mon coeur la plus parfaite des mamans que j'aime plus que tout au monde.

A mon papa, je te remercie pour ces innombrables échanges le vendredi midi devant une pizza (ou autre). Tes conseils et ton expérience sont à l'origine de nombreuses décisions dans mon travail et ont toujours porté leur fruit. Tu m'as toujours aidé dans les moments difficiles de mes études. Tu es mon petit papa d'amour que j'aime à qui je pense très souvent.

A ma famille (du côté de ma mère) :

A mon papi, je te remercie de t'être si bien occupé de moi quand j'étais petit et même plus grand. Je me rappelle très souvent quand tu m'emmenais à l'école sur ton vélo. Tu as toujours été un modèle pour moi pour ta gentillesse et ton amour envers les personnes que tu aimes. J'ai un amour infini pour toi et te respecte profondément. Qu'importe si tu perds un peu la mémoire, je me ferais un plaisir de te rappeler notre passé. Je serais toujours aussi fier que tu sois mon papi.

A ma mamie, je te remercie d'avoir recousu l'ensemble de mes habits quand j'étais petit et de faire d'aussi jolis ourlets. Tu n'as rien perdu de ton travail dans la haute couture. Je te remercie d'être ma mamie, de me donner tant d'amour, de vouloir prendre des photos de notre famille et de mes grimaces à chaque repas, de t'être toujours aussi bien occupé de moi, de m'avoir apporter beaucoup de bonheur mais surtout, de faire les meilleurs escalopes panées du monde. J'ai toujours suivi avec passion l'ensemble de tes histoires, elles me restent en tête et j'y repense souvent.

A mon parrain, tes fromages me procurent toujours autant d'orgasmes papillaires, surtout les cendrés affinés : une tuerie. Ton humanité et ta tolérance ont toujours été des exemples pour moi. J'espère que ton projet de maison d'hôte va aboutir sans trop de difficulté. L'idée, l'ambiance en feront un endroit très convivial.

A Eva, je te remercie pour les supers gratins dauphinois que tu fais. Un style souvent copié, mais jamais égalé.

A Mona, ma petite cousiiiine je te remercie d'assister à mes cotés à ce grand moment et j'ai hâte de partager plein d'autres repas de famille à tes cotés.

A Benoit, mon cousin je ne comprends pas toujours toutes tes phrases parce qu'elles sont trop longues et trop référencés de philosophes connus ! Mais promis je vais m'y mettre. J'espère que ton site www.ici-la-terre.com va devenir mondialement (voir plus) connu pour que tu réalises tous tes projets !

A Tom, j'espère que cette année sera signe de réussite pour toi, tu le mérites avec tout le travail que tu as fournis. En espérant que tu dessines les futurs concepts car et retravailles la Bugatti Veyron, on pourra bientôt l'imprimer en 3D.

A Thomas, mon petit cousin qui m'a dépassé ! J'espère que tu vas venir travailler à Nice avec Mike pour qu'on puisse se refaire des grosses soirées tous ensemble ! N'oublie pas qu'au pire on pourra toujours aller dans le 9-3, notre pote nous y attend toujours.

A ma famille (du côté de mon père) :

A mon pépé, je te remercie de penser à moi chaque Noël et anniversaire malgré la distance tu restes dans mon coeur. Une forte pensée pour Lili aussi.

A Lilou et Colo, je vous remercie d'avoir toujours cru en moi et c'est un plaisir de vous avoir à mes cotés durant ce grand événement. Chaque voyage à vos cotés me font prendre 3 kilos mais ils sont toujours accompagnés d'orgasmes gustatifs et de moments festifs en famille.

A Guisou, je te remercie de venir partager ce moment avec moi et je pense souvent au décalage horaire de Londres et le fou rire avec Amandine et Lilou.

A Patrick, au moment où j'écris ce texte, Nice est mieux classé que Bordeaux en L1 (non j'déconne).

A Julien, je te remercie d'être venu pour moi et te remercie aussi pour tous les tickets que tu m'as envoyé à Candy Crush ! D'ailleurs, je viens de t'envoyer une demande stp !

A Charlotte, j'espère que cette soirée coulera sous des flûts de Curaçao !

A ma cousine mandine, j'espère que tout se passe bien pour toi la paille : belle belle belle ! Sinon c'est une im-immondiise.

A mes amis d'enfances :

Au Seb, Sébou, Sébastopol, Sebiste, je te remercie d'être là ce soir pour partager ce moment avec moi, tu sais très bien que j'arriverai à te faire picolister comme il se doit et qu'on ne se rappellera plus de cette soirée (comme bien d'autres). Il va de soi qu'on est pas chez nous donc pas besoin de faire attention avec ton verre, peut être à ta chemise. Je t'attends pour qu'on fasse le tour du World à bord de ton futur jet privé !.. Si tu peux esquiver le désordre magnétique de Lost, j'ai pas envie de voir les Autres. Un gros bisous à tes parents.

Au Lolo, merci de t'être déplacé pour me voir ! Je voulais te rappeler la date en te téléphonant mais je crois que tu as encore changé de numéros. Je crois en toi pour la suite et j'espère que ton entreprise va bien prospérer. Enfin, la prochaine fois qu'il faut changer un pneu sur ton Scénic, n'oublie pas d'éteindre les feux pour que la batterie ne soit pas à plat. Un gros bisous à ta maman.

A mes amis :

A Christophe, je te remercie de m'avoir bien fait poiler pendant mes années collèges / lycées / université. Je me rappelle d'innombrables soirées et aussi des cours du prof de physique de P1 où on faisait genre qu'on écoutait le prof pour qu'il nous file un QCM et qu'on parlait de tout autre sujets divers et variés (alias elle est b****). Un gros bisous à ta moitié, vous formez une très belle équipe !

A Hamid, je te remercie pour ces soirées juste un peu alcoolisées qu'on a passé ensemble. Pour le faite que tu me ramènes toujours à pied chez moi en fin de soirée. Pour l'année de première / terminale à essayer de comprendre les maths qui restent toujours aussi flou pour moi. Et aussi pour les nombreux TP de physique à faire de la merde à tout va. «quand vous avez finit ne jeter pas les morceaux de pommes dans l'évier cela évitera de le boucher», «oups, pourquoi il a pas dit avant ?», «En même temps c'est une poubelle de table». Et le lancé de stylos sur la prof sans faire exprès pour modifier une réponse afin de gratter un demi-point en SES.

A Emilie, soeur du sebou, il va vraiment falloir qu'on se refasse un voyage sur le Tri-Thon et danser sur du Shakira cheveux au vent jusqu'au bout de la night !

A ma promo :

A Cindy, ma binomette (binomus), je te remercie pour toute l'aide que tu m'as apporté dans mes années d'études autant pour me rappeler tous les petits détails que j'oubliais genre l'heure des cours, des TP, des examens, les sujets d'examen, pour avoir dépassé sur ton temps clinique et t'avoir fait parcourir au moins 469 km pour traquer les profs. Pour tous les fou rire qu'on a eu grâce aux patients : «je viens de mettre l'appareil dans le bain antiseptique et des bulles remontent, la base». Pour le patient que j'ai suivi pendant 2 ans, qui nous a raconté TOUTE sa vie. Il arrivait systématiquement 2 heures en avance et commençait à râler avant même que l'heure prévue soit dépassée et la fois où il m'avait demandé de faire un choix entre une de ses deux filles pour la prendre en mariage. Pour la patiente qui t'avait apporté une pizza dans l'espèce de sonna qui nous servait de box. Pour le patient qui nous a raconté que son petit fils lui avait demander pourquoi il avait un coquillage en guise en provisoire sur une 11. Pour le patient qui s'était installé sur le fauteuil comme sur son canapé et qui te faisait du rentre dedans. Cindy ta une touche de 100 kg ! Pour le patient où on ne voyait même plus la crête mandibulaire avec sa macroglossie et quand tu tenais l'aspiration, ça aspirer tout : le plancher, la langue, ou sa lèvre pulpeuse, easy flex quoi ! Pour les fous rires du MEOPA, Merci !

A Apachouuu, Un apachoir, un apachiste, impossible de ne pas te mentionner ici. Pour tous ces muscles que j'ai obtenu grâce à Greenfit et aussi grâce au prof de muscu «et 1 et 2 et 3 et 4 et 5 et 6 et 7 et... Re-re-re-REPOOOS», bon okay les abdos c'est foutu mais on perd pas espoir pour les péckons. Pour l'empreinte piézographique où la patiente était morte de rire : «répéter après moi : APACHOU !», «APA-HOU», «aller encore vous allez y arriver, APACHOU», «APA-HOU». Pour ces SPA (Soirées Picolistes Aigües) de dentaire ou autre (que je ne me rappelle plus). Et aussi pour celle chez toi, où quand t'arrives y'a une baignoire remplie de bouteilles d'alcools et qui finit sur de la trop bonne musique à danser jusqu'à 6h du mat' pour suer tout l'alcool ingurgité. Pour tous ces «tu l'as lak-lak-lak ?».

Actinomyces Concomitant Lactobacillus qui évolue en LactoBacillus qui évolue en Lacto qui évolue en Lactose (présent dans le lait non ?) qui évolue en Lacke qui évolue en lac-lac-lac (cf au dessus) en T1, une vraie cascade de coagulation le type ! Pour tous ces moments à discuter et à être mort de rire par une des perles «encore» d'Antoine et nos mimiques intranscriptibles sur ce papier.

A Charley, merci pour ces moments de rigolade intense avec Lacto ! GAB n'a qu'à bien se tenir ! D'ailleurs est-ce qu'elle va bien ? Elle a encore pondu ou pas ?

A Cyrille, pour tous ces costumes que tu as fabriqué de tes mains avec ou sans alginate ! Chapeau si je puis dire.

A Andréa, à tout ces moments où je me suis cru dans desperate housewives, c'était très sympa de partager avec toi.

A Mélissa, merci d'avoir toujours été très gentille avec moi et de m'avoir accepté dans votre groupe pour faire des exposés et aussi pour m'avoir soutenu à chaque épreuve de ces longues études.

A Caroline, c'était cool de déconner pendant la clinique et de faire d'aussi jolis exposés.

A Cassandre, merci pour cette soirée burgers mon bidou s'en souvient encore et aussi pour tous les moments passés aux urgences. Alors c'est le bonheur ?!

A mes anciens D2 binômes, P&P (Pénélope et Pierre). Je vous remercie pour m'avoir fait des maquettes d'occlusions lorsque j'avais besoin de PEI. Haha je vous taquine, vous avez été au top et c'est en partie grâce à vous que j'ai eu ma dernière année par votre soutien et votre dévouement à n'importe quel moment de l'année ! MERCI !

Aux autres de ma promo : Brissou, Mazel, Antho, Anne-laure, Delphine, Solenne, Florence, Maéva, Elodie, Liora, Kévin, Marion, Chloé, Thibaut (un délégué toujours au top), Gwen, Franck, Méryl, Joss, Faouzi, Johanna, Mikaël, et tous les autres...

Aux autres dentaire :

A ma marraine, merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir expliqué énormément de chose pour comprendre le pourquoi du comment. Tu as toujours été au top et à l'écoute de mes inquiétudes. Je te remercie pour tout ça et espère que tu vas bien.

Aux autres dentaire, alizée (si tu as besoin d'aide je suis toujours là haha, il me reste encore 2/3 articu aussi !), Nicolas (tu fais quoi today ? bah extrac' et elle vient pour quoi ? un compo ? Bah fait lui plusieurs extrac' c'est plus rapide !), Emmanuelle, Claire et ses empreintes presque parfaites sur Lacto, Marie, Sarah et toutes les autres personnes...

Merci à l'ensemble **des enseignants et assistants** qui nous ont formés avec une dédicace pour le Dr. Vincent (qui me sauve à chaque rencontre), Dr. Laplanche (qui m'a fait parcourir 50 km pour comprendre le pourquoi du comment), Dr. Toque (pour son aide en TP et en clinique), Dr. Pesci

(pour son humour et son aide en clinique), Dr. Joseph, Dr. Muller, Dr. Cucchi (pour leur patience avec nous et leur gentillesse), Dr. Pouyssegur-Rougier (pour ses cours et son investissement en clinique), Dr. Precheur (pour ses cours en pharmaco).

A tout le personnel du service d'Odontologie avec qui il m'a été agréable de travailler.

Au personnel administratif de la faculté qui ont de la patience et beaucoup d'investissement pour résoudre mes problèmes.

A tout le plâtre qui faisait des bulles seulement sur mes préparations corono-périphériques me contraignant ainsi à reprendre mes empreintes. Je ne te remercie pas.

Aux autres non dentaire :

A Anais, alias Ananisme ! Merci pour toute ces soirées avec (ou sans alcool). Merci d'être là, de rendre heureux notre Sebou et qu'on se marre autant à chaque sortie. Je ne regrette pas vous avoir confié mon canapé lors de nos premières rencontres. Promis au buffet ce soir il n'y a rien de périmé quoique... Il ne faudra pas oublier de faire des selfistes en mode Bg-dontitste lors de la soirée sur des canapés P****-chic.

A Céline, (soeur du Doudou), je te remercie pour les moments qu'on a passé ensemble et espère qu'il y en aura encore pleins en corsica feries.

A Marcu Branca, cette fois ci je l'ai bien prononcé ;) . Je te remercie pour tout le SKY de la dernière soirée en Corse, mon foie s'en souvient encore, ça va vous n'êtes pas trop des petits joueurs en corsica land ! Hâte que vous veniez faire la fête par ici.

A la famille du Doudou, je vous remercie pour votre accueil au sein de votre famille.

A Anais, (soeur du Lolo), je te suis toujours sur facebook et je vois avec plaisir que tes études et ta vie se déroulent bien !

Aux autres personnes :

Au Dr. Cristalli, merci pour votre accueil lors de mon stage actif et du remplacement. J'en garde un très bon souvenir.

Au Dr. Comte, merci de m'avoir accepté au sein de votre structure. Votre patientèle est à votre image.

A Sarah, mon iphone n'est toujours pas tordu et le vôtre ? Je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez apportés au fauteuil et votre joie de vivre.

Le Meilleur pour la fin,

A mon Doudou Love, à mon Doudouska, ça fait 3 ans, 2 mois et 13 jours 1h, 26 min et 14 secondes que tu éclaires mes yeux (un genre de lampe ou de soleil, j'hésite), mon quotidien avec ton sourire gingival et le bleu de tes yeux où même Alain Bernard vendrait père et mère pour y nager dedans. Tu es mon équilibre, ma moitié pleine. Tu es le Ying, je suis le Yang (ou l'inverse). J'ai de la chance que ton chemin ait croisé le mien et que tu partages mes repas gastronomique à base de pâtes ou de riz : Hier on a mangé quoi ? Pâte ? Ce soir ça sera Riz ! Merci pour avoir goûté mes plats de bébé tout mixés et me dire que ma déco de plat est jolie, je vais bientôt m'inscrire à top chef, Philippe Etchebest n'aura qu'à bien se tenir. Merci pour avoir toujours cru en moi et m'avoir soutenu dans chacune des épreuves que j'ai traversé ces trois dernières années. Si je suis là c'est aussi grâce à ton soutien. Je t'aime (comme 2,7 montagnes environ) en faite voilà tout, tu es ma chérie, mon amoureuse ...

A toutes les fautes d'orthographe restantes... A tous ceux que je n'ai pas cité et/ou présent ce soir, je vous remercie d'avoir cru en moi, ou pas d'ailleurs... MERCI !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
A. NOUVEAUX ANTICOAGULANTS.....	2
<i>1. Les différents anticoagulants.....</i>	<i>2</i>
1.1 Les Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO).....	3
1.2 Les Anti Vitamines K (AVK).....	3
1.3 Les héparines.....	3
<i>2. Evolution de la prescription des NACO en France.....</i>	<i>4</i>
2.1 Anticoagulants oraux.....	4
2.2 Anticoagulants injectables.....	6
<i>3. Indications des NACO.....</i>	<i>7</i>
3.1 Anticoagulants oraux.....	7
3.2 Anticoagulants injectables.....	8
<i>4. Pharmacodynamie des NACO.....</i>	<i>9</i>
4.1 Rappel de la physiologie de la coagulation.....	9
4.1.1 Hémostase primaire.....	10
4.1.2 La coagulation plasmatique.....	11
4.1.2.1 Déroulement de la coagulation plasmatique.....	12
4.1.2.2 Initiation.....	12
4.1.2.3 Amplification.....	13
4.1.2.4 Propagation.....	14

4.1.3 La fibrinolyse.....	15
4.2 Pharmacodynamie proprement dite des nouveaux anticoagulants.....	16
B. EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE DES PATIENTS	
SOUS NACO.....	23
1. <i>Risque Hémorragique</i>	23
2. <i>Examens biologique disponible</i>	24
2.1 Temps de céphaline activée (TCA).....	24
2.2 Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine	24
2.3 International Normalized Ratio (INR).....	25
2.4 Temps de Thrombine (TT).....	27
2.5 AntiIIa.....	27
2.6 Anti Xa chromogénique.....	27
2.7 Temps d'écarine (ECT).....	27
3. <i>Suivi des NACO par les examens biologiques</i>	28
3.1 NACO.....	28
3.1.1 TCA.....	28
3.1.2 TQ/TP/INR.....	29
3.1.3 TT.....	30
3.1.4 Anti-IIa.....	31
3.1.5 Anti-Xachromogénique.....	32
3.1.6 ECT.....	32
3.1.7 Tableau récapitulatif.....	32

C. CONDUITE A TENIR EN CHIRURGIE ORALE.....	33
<i>1. Analyse de la littérature des NACO.....</i>	<i>33</i>
1.1 En fonction de l'acte chirurgical.....	33
1.2 En fonction de la posologie.....	34
1.3 La question de l'antidote ?.....	37
<i>2. Les précautions prescrites dans les autres disciplines.....</i>	<i>38</i>
<i>3. Protocole pré-opératoire de prise en charge de patient sous NACO.....</i>	<i>40</i>
3.1 Mise en relation avec le médecin prescripteur.....	40
3.2 Etablir des tests biologiques adaptés à la molécule.....	40
3.3 Proposition de mise en place du protocole d'arrêt ou de substitution du traitement en collaboration avec le médecin prescripteur.....	41
CONCLUSION.....	43
BIBLIOGRAPHIE.....	45

INTRODUCTION

Les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO), dont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) date de 2008, concernent globalement trois molécules : le Dabigatran, le Rivaroxaban et l'Apibaxan. Depuis l'AMM, le nombre de prescriptions a considérablement augmenté, sachant que de nouvelles molécules sont actuellement en cours d'essais cliniques.

L'apparition récente de ces médicaments correspond à un besoin thérapeutique dans le cadre de pathologies cardiaques particulières ou d'instabilité liée aux nombreuses interactions médicamenteuses des AVK, chez certains patients. Une surveillance régulière par examens biologiques bimensuels est nécessaire dans le cas des traitements par AVK pour contrôler un équilibre optimal thérapeutique entre le risque thrombotique et hémorragique.

En revanche, les NACO qui impliquent d'autres facteurs de la coagulation par inhibition directe de la thrombine ne nécessitent pas de contrôle régulier. Actuellement, aucun examen biologique classique de l'exploration de la coagulation ne permet d'évaluer le risque hémorragique sous NACO dont il n'existe, par ailleurs aujourd'hui, aucun antidote spécifique.

Face à ce traitement, le chirurgien oral est donc confronté à un risque hémorragique dont il ne peut évaluer l'importance avant l'intervention chirurgicale, même si la mise en œuvre des techniques d'hémostase, classiquement décrites chez les patients à risque hémorragique, reste tout à fait indiquée.

Le but de ce travail est de synthétiser à partir d'une revue de la littérature, les données actuelles sur le mode d'action des NACO, dans le processus de coagulation. Le but est également d'en déduire une conduite à tenir concernant les précautions préopératoires qui visent à prévenir, le plus efficacement possible, le risque hémorragique lié à cette médication nouvelle dont la prescription est de plus en plus fréquente.

La première partie traite des différents types d'anticoagulants agissant sur la coagulation plasmatique auxquels nous sommes confrontés, de l'évolution de la prescription des nouveaux anticoagulants dans notre pays depuis 2008 ainsi que leur mode de fonctionnement. La seconde partie est une étude qui tente d'évaluer le risque hémorragique et de déterminer les tests biologiques permettant le suivi des concentrations en NACO. Enfin la dernière partie est consacrée à la conduite à tenir en chirurgie orale pour la prise en charge de ces patients et la relation collégiale avec le médecin prescripteur.

A. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

1. Les différents anticoagulants

Différents types d'anticoagulants (fig.1) sont apparus progressivement au cours de ces cinquante dernières années (fig. 2) [1].

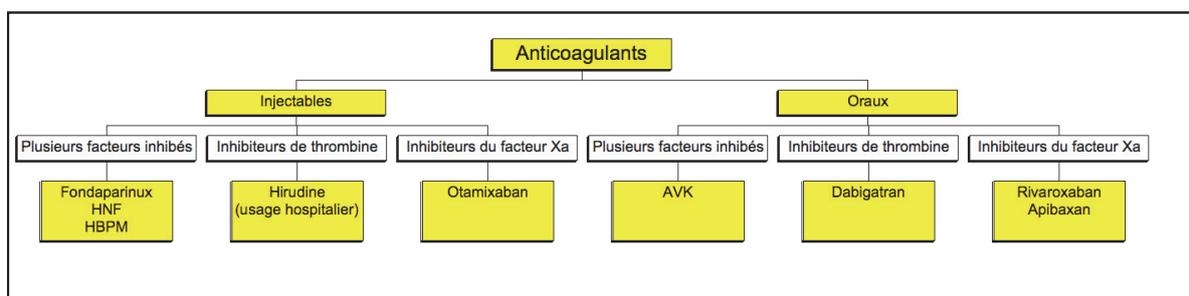


Figure 1

Les différents anticoagulants

(D'après Raffaele et coll, 2013)

HNF : Héparine Non Fractionnée, HBPM : Héparine à Bas Poids Moléculaire, AVK : AntiVitamine K

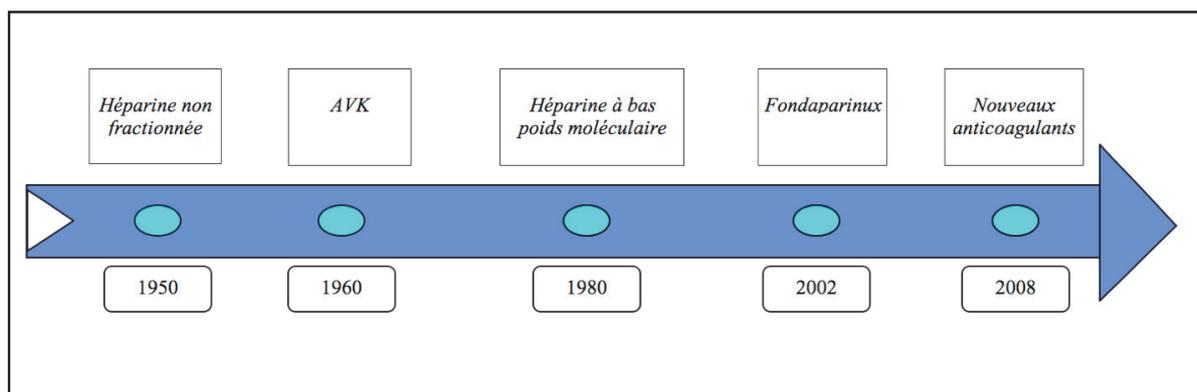


Figure 2

Chronologie d'apparition des anticoagulants

(D'après E. Hazard et coll, 2013)

1.1 Les Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACO)

Les NACO ont eu une autorisation de mise sur le marché à partir de 2008 [2]. Il en existe de plusieurs types :

- inhibiteurs direct de la thrombine (Dabigatran, Pradaxa ®)
- inhibiteurs indirect du facteur Xa (Rivaroxaban, Xarelto ®, Apixaban (ou Apibaxan), Eliquis ®)

1.2 Les Anti Vitamine K (AVK)

Il existe deux familles d'anticoagulants oraux anti-vitamine K (AVK) :

- les dérivés coumariniques :
 - warfarine (COUMADINE®)
 - acénocoumarol (SINTROM®)

- les dérivés de l'indane-dione :
 - fluindione (PREVISCAN®)

Dam et Daisy démontrèrent qu'une carence en vitamine K provoquait des hémorragies. En 1954, la warfarine fut commercialisée.

1.3 Les héparines

Les Héparines sont réparties en 2 groupes :

- les héparines fractionnées, dites standards ;
- les héparines non fractionnées, dites à bas poids moléculaire.

Le terme héparine provient du grec «hêpar» qui signifie foie. Cette terminologie a été choisie car les extraits de foie ont une propriété anticoagulante.

Après la mise au point des premières héparines à usage thérapeutique stable, Andersson (1976) met en évidence un lien entre la masse moléculaire et les propriétés anticoagulantes de l'héparine. Dès lors, la recherche sur les héparines à bas poids moléculaires s'intensifie [3] et met en évidence un pentasaccharide spécifique seule et unique structure responsable du pouvoir anticoagulant de toutes les héparines.

Le fondaparinux est un analogue synthétique commercialisé depuis les années 2000 [3].

2. Evolutions de la prescription en France

2.1 Anticoagulants oraux

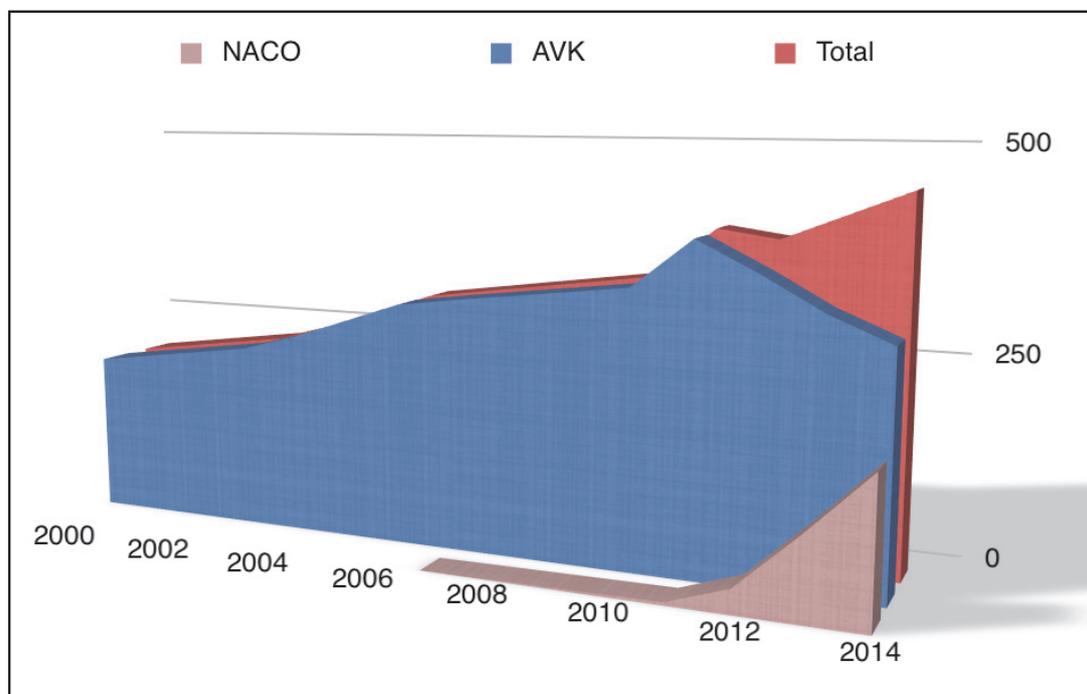


Figure 3

Evolution de la prescription des anticoagulants oraux en dose définie journalière
(D'après ANSM, 2013)

La prescription d'anticoagulants oraux a doublé en treize ans, elle est largement dominée par les AVK (fig. 3). Il existe une croissance exponentielle de l'utilisation des NACO depuis 2011 atteignant 30% de la consommation totale des anticoagulants oraux en 2013 [4]. Cette augmentation fait suite à de nombreuses études mettant en évidence un rapport bénéfice/risque favorable [5], en particulier chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire [6]. D'autres indications quelques fois controversées peuvent inciter à la prescription de NACO en remplacement des AVK.

L'apparition des NACO propose une alternative intéressante à quelques «inconvénients» liés aux traitements par AVK :

-ceux-ci imposent une surveillance, relativement contraignante pour les patients, constituée par les examens biologiques réguliers bimensuels nécessaires et destinés à contrôler la valeur ciblée de l'INR [7, 8]. Les NACO ne nécessitent pas de surveillance biologique car les concentrations circulantes sont stable. En effet, les doses administrées sont fixes, la biodisponibilité (environ 6,5% pour le Dabigatran) reste stable, il existe peu d'interaction alimentaire et leur élimination est constante. Cependant ce modèle initial est de plus en plus discuté, en effet d'autres études plus récente montrent une pharmacodynamique et pharmacocinétique ayant une forte variabilité interindividuelle. Les NACO n'ont cependant pas des tests biologiques reproductibles pour l'évaluation du risque hémorragique.

-La stabilité de l'INR peut être particulièrement difficile à maintenir chez certains patients ;

-l'utilisation des NACO (encore très coûteux aujourd'hui) semble mettre en évidence, dans un avenir proche, une réduction sensible du coût engendré par les examens sanguins réguliers lors de traitements par AVK (tableau 3). En effet, lors du passage dans le domaine publique ces molécules seront beaucoup plus économiques que les traitements par AVK [9 ; 10 ; 11].

Molécule	Dose	Prix annuel du traitement
Apibaxan	5 mg ou 2,5 mg en 2 prises	750 €
Dabigatran	150 mg ou 110 mg en 2 prises	750 €
Rivaroxaban	20 mg ou 15 mg en 1 fois	700 €
Warfarine	Variable	45 € + 200 € pour la surveillance de l'INR

Tableau 1

Coût annuel des anticoagulants oraux

(D'après Drug and Therapeutics Bulletin, 2014)

- enfin, il semblerait d'après certains auteurs [12] que le risque hémorragique est moins élevé avec les NACO bien que ce risque soit plus difficile à évaluer et à maîtriser.

2.2 Anticoagulants injectables

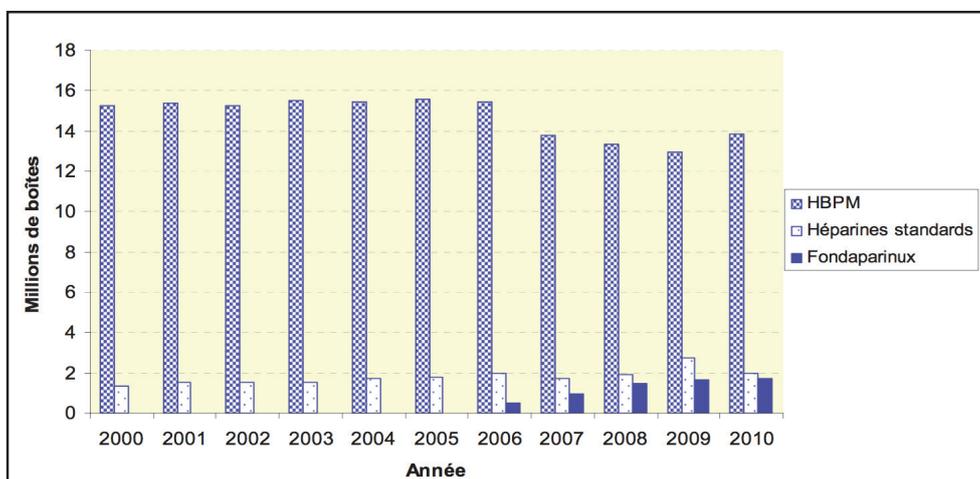


Figure 4

Evolution de la prescription des anticoagulants injectables

(D'après ANSM, 2013)

L'utilisation des anticoagulants injectables est largement dominée par les héparines à bas poids moléculaire (fig. 4) [6].

L'âge moyen des patients sous HBPM ou sous Fondaparinux tourne globalement autour de 55 ans avec une légère prédominance féminine 58 % [4].

L'âge moyen des patients sous héparine non fractionnée est de 72 ans avec une légère prédominance masculine 55 %.

3. Indications

3.1 Anticoagulants oraux [13]

Molécules	Indications	
Nouveaux anticoagulants oraux	Inhibiteur direct de la thrombine	<ul style="list-style-type: none">- Accident vasculaire cérébral et embolie systémique- prévention des risques thromboemboliques veineux (chirurgie orthopédique du membre inférieur)
	Inhibiteurs du facteurs Xa	<ul style="list-style-type: none">- prévention des risques thromboemboliques veineux (chirurgie orthopédique du membre inférieur)- prévention des AVC- traitement des thromboses veineuses profondes
Anti-vitamine K	<ul style="list-style-type: none">- troubles du rythme supra-ventriculaire (fibrillations auriculaires et «flutters» auriculaires)- valvulopathies mitrales- prothèses valvulaires mécaniques et biologiques- prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués- traitement des thromboses veineuses profondes- embolie pulmonaire	

3.2. Anticoagulants injectables [14, 15]

Molécules	Indications
Héparine non fractionnée	<ul style="list-style-type: none">- prévention dans la maladie thrombo-embolique veineuse- traitement dans le cadre de :<ul style="list-style-type: none">* phlébites* valves mécaniques après implantation ou en relais des AVK* embolie pulmonaire* ischémie aiguë de membre* syndrome coronaire aiguë* fibrillation atriale
Héparine à bas poids moléculaire	Identiques à celles des héparines non fractionnées à l'exception des valves mécaniques et de la fibrillation atriale.
Fondaparinux	<ul style="list-style-type: none">- prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique du membre inférieur et en chirurgie abdominale- traitement de l'angor instable / infarctus du myocarde- traitement des thromboses veineuses profondes aiguës- traitement des thromboses veineuses superficielles

4. Pharmacodynamie des NACO

4.1. Rappel de la physiologie de la coagulation

L'hémostase constitue un événement biologique qui aboutit à l'arrêt du saignement après effraction de la paroi vasculaire. Ce processus utilise de nombreux éléments à la fois cellulaires et tissulaires impliqués dans la réparation de l'ensemble des dommages provoqués par le traumatisme vasculaire [16].

Le processus de l'hémostase est classiquement décrit en trois étapes (fig. 5) :

- *hémostase primaire* qui a pour objectif de fermer la brèche vasculaire par l'agrégation plaquettaire et la formation d'un "thrombus blanc" ;
- *coagulation plasmatique* qui permet de consolider ce premier thrombus par la formation d'un réseau de fibrine ;
- *fibrinolyse* qui détruit le caillot ou limite son extension.

Ces trois étapes sont initiées simultanément dès le début du processus hémostatique [17].

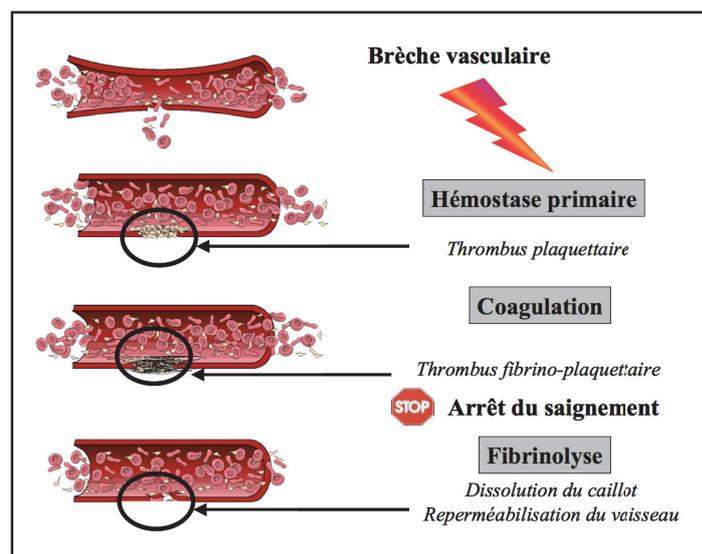


Figure 5

Schéma de l'hémostase

(D'après Moerloose et coll, 2005 [18])

4.1.1 Hémostase primaire

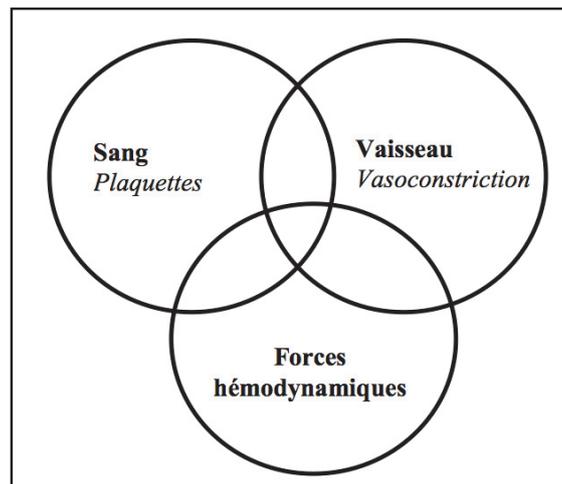


Figure 6

Principaux éléments impliqués dans l'hémostase primaire

(D'après Moerloose et coll, 2005)

L'hémostase primaire est sous l'influence de 3 facteurs (fig. 6) :

- *les plaquettes* circulant dans le sang ;
- *la vasoconstriction* localisée en amont de la rupture vasculaire et créée par la stimulation réflexe des muscles lisses des artérioles ;
- *la modification des forces hémodynamiques* par la diminution du débit sanguin et la perte de l'écoulement laminaire qui favorisent les interactions moléculaires et cellulaires. [17, 19]

4.1.2 La coagulation plasmatique

La coagulation plasmatique fait intervenir de nombreux facteurs (tab. 2) dont la plupart sont synthétisés par le foie. Ces facteurs de coagulation sont de 3 types [19] :

- précurseurs (pro-enzyme ou zymogène) de sérine-protéases : facteurs II, VII, IX, X, XI, XII ;
- cofacteurs : facteur V, VIII ;
- substrat : facteur I (fibrinogène).

Certains facteurs (II, VII, IX, X) sont dits vitamine K-dépendant car la vitamine K intervient dans leur synthèse hépatique et permet leur carboxylation à l'origine de la liaison avec le calcium et les phospholipides. En l'absence de vitamine K, le foie libère des facteurs de coagulation anormaux et non fonctionnels : PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence) [17, 19].

Facteurs	Noms	Vitamine K dépendant
I	Fibrinogène	
II	Prothrombine	+
III	Thromboplastine tissulaire	
IV	Calcium	
V	Pro-accélélerine	
VI	Accélélerine	
VII	Proconvertine	+
VIII	Facteur antihémophilique A	
IX	Facteur antihémophilique B	+
X	Facteur Stuart	+
XI	Facteur Rosenthal	
XII	Facteur Haegeman	
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine	

Tableau 2
Facteurs de la coagulation

D'autres molécules plasmatiques TFPI (*Tissue Factor Pathway inhibitor*) interviennent comme systèmes inhibiteurs : anti-thrombines, protéine C, protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque. Ces molécules régulent en permanence le processus d'hémostase [17].

4.1.2.1 Déroulement de la coagulation plasmatique

Le premier concept *in vitro* de la coagulation plasmatique propose une cascade de réactions biochimiques au cours de laquelle chaque facteur active chronologiquement le facteur suivant jusqu'à l'activation du facteur II (thrombine). Par ailleurs, ce concept *in vitro* de la coagulation fait intervenir deux voies, l'une intrinsèque (ou endogène), l'autre extrinsèque (ou exogène), explorées respectivement par le temps de céphaline activée et le temps de Quick. Ces deux tests constituent des éléments importants de diagnostic dans l'évaluation du processus d'hémostase. [20]

Un deuxième concept *in vivo* propose un schéma différent au cours duquel le déroulement de la coagulation se fait en plusieurs étapes simultanées et liées avec l'hémostase primaire [17].

Selon un modèle largement utilisé, la coagulation peut être divisée en trois phases distinctes :

- *phase d'initiation*, au cours de laquelle de faibles quantités de facteurs de coagulation sont impliquées ;
- *phase d'amplification*, au cours de laquelle l'intervention des facteurs de coagulation est amplifiée ;
- *phase de propagation*, au cours de laquelle les facteurs de coagulation se lient aux membranes hautement procoagulantes [17] des plaquettes activées pour constituer le caillot de fibrine.

4.1.2.2 Initiation

La phase d'initiation (fig. 7) est déclenchée lors de l'effraction de la paroi vasculaire par le facteur tissulaire (FT), élément clé de la coagulation. A l'état physiologique, ce facteur n'est pas présent dans la circulation, il est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes. Lors de la brèche vasculaire, la libération de FT favorise la protéolyse et l'activation de FVII (FVIIa) pour lequel il présente une très forte affinité. La réaction chimique crée un complexe [TF - FVIIa] qui peut être suivie par 2 voies selon la concentration de FT [17] :

- FT en excès : le complexe active directement FX (FXa) ;
- FT en faible quantité : le complexe active d'abord FIX (FIXa) dont l'accumulation associée à FVIIIa (en présence de PL et de Ca^{++}) permet l'activation de FX (FXa).

La thrombinoformation est caractérisée par la formation du complexe prothrombinase, lui-même formé par le FXa associé au FVa, aux phospholipides de membrane et du calcium. Ce complexe est responsable de l'activation de la prothrombine FII en thrombine FIIa. La thrombine est une enzyme très puissante et a pour substrat le fibrinogène.

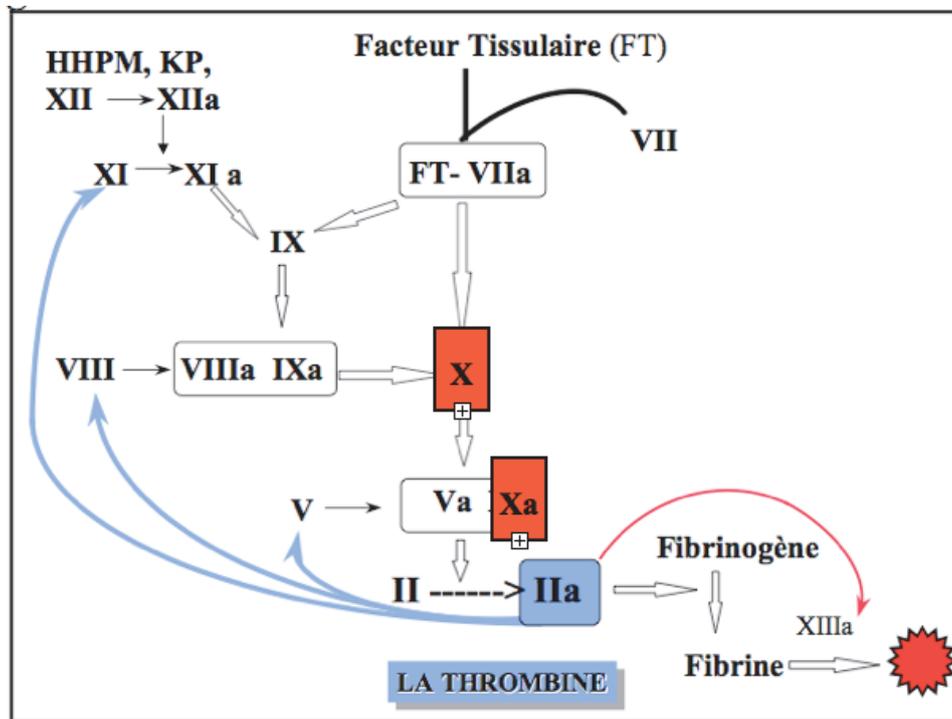


Figure 7

Formation de la thrombine
(D'après J.F. Schved, 2007)

4.1.2.3 Amplification

L'accumulation lente de la thrombine active les plaquettes qui ont adhéré sur le site de lésion. Par ailleurs, elle catalyse sa propre formation par l'activation de FVIII, FV, FXI et XIII dont le rôle est également important dans la stabilisation du caillot.

4.1.2.4 Propagation

Il s'agit de la fibrinoformation, avec amplification du processus de coagulation et la formation d'un réseau de fibrine emprisonnant les globules rouges (passage du thrombus blanc au thrombus rouge). Le Facteur IIa utilise le fibrinogène et libère les fibrinopeptides permettant ainsi d'obtenir des monomères de fibrine qui vont s'associer pour former une fibrine instable (fig. 8). Le FXIIIa catalyse la formation de réticulations covalentes entre les chaînes de fibrine adjacentes pour donner un «élastique» appelé caillot de fibrine polymérisée stable [16, 17, 20].

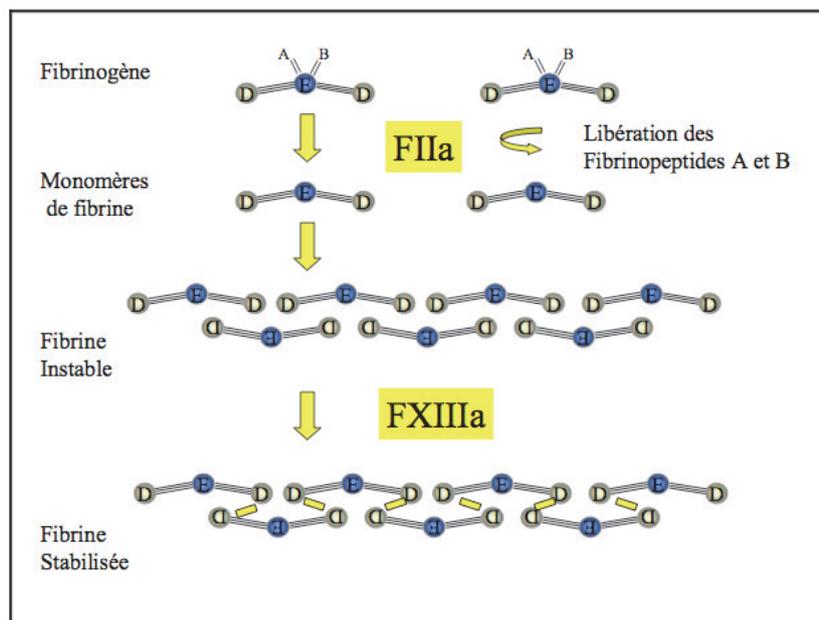


Figure 8

Formation de la fibrine stabilisée

(D'après J.F. Schved, 2007)

4.1.3 La fibrinolyse

Il s'agit du processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine dont l'enzyme centrale est la plasmine [21].

L'activateur principal de Plasminogène est le t-PA (activateur tissulaire). Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur le PAI-1 (principal inhibiteur des activateurs du plasminogène) (fig. 9). Lors de la formation de fibrine, il y a libération de t-PA par les cellules endothéliales (suivant les conditions locales : hypoxie, stase, inflammation) qui active le plasminogène en plasmine et active le complexe pro-Urokinase en Urokinase [19].

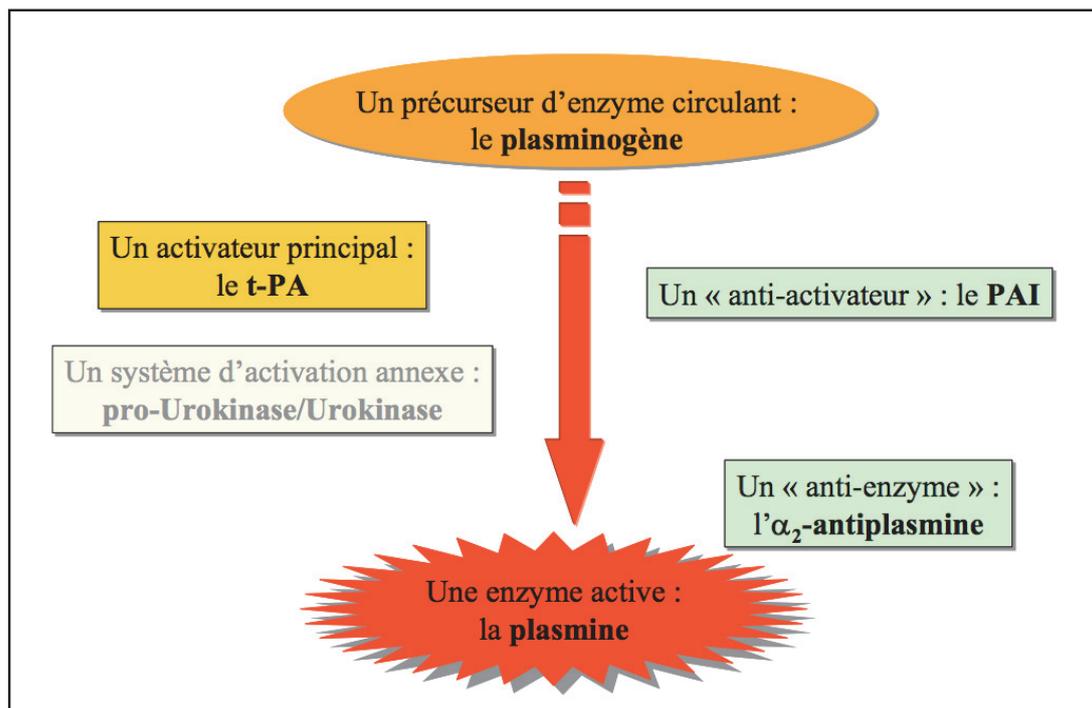


Figure 9

Activation de la plasmine

(D'après Moerlose et coll, 2005)

4.2 Pharmacodynamie proprement dite des nouveaux anticoagulants

Chacun des anticoagulants intervient à un niveau précis de la cascade de la coagulation plasmatique. En effet, chaque molécule a un récepteur spécifique.

L'inhibiteur direct de la thrombine est représenté par le Dabigatran (fig. 10) [22].

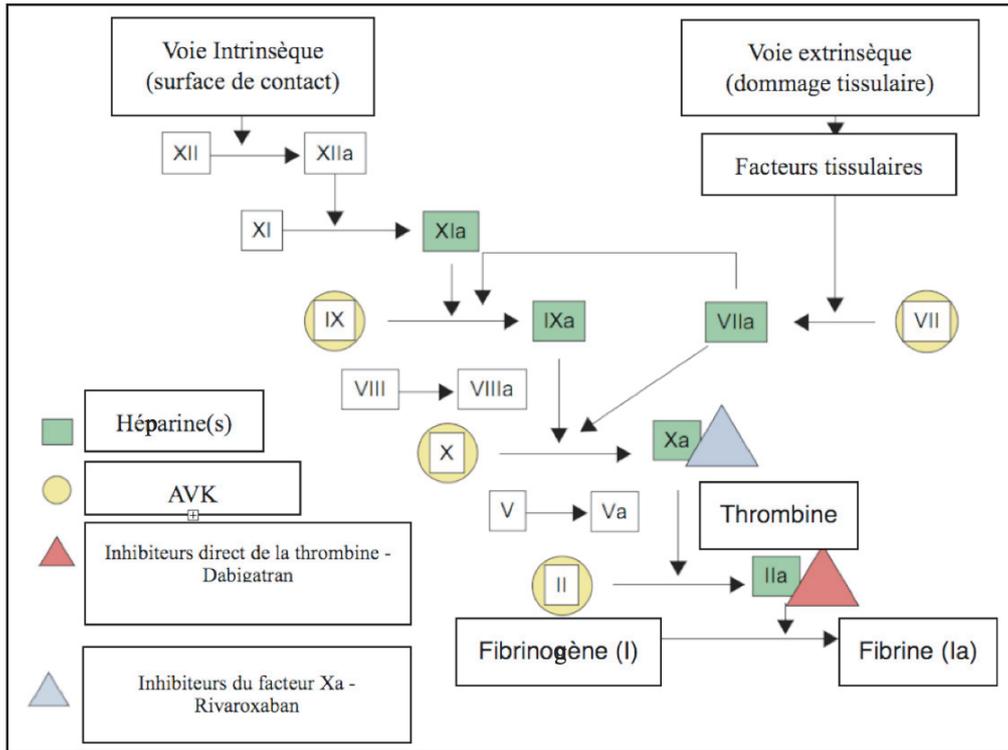


Figure 10

Schéma général des anticoagulants

(D'après C. Ellis, 2013)

Cette molécule est d'abord inactive sous forme de prodrogue de Dabigatran étexilate (fig. 11) [23].

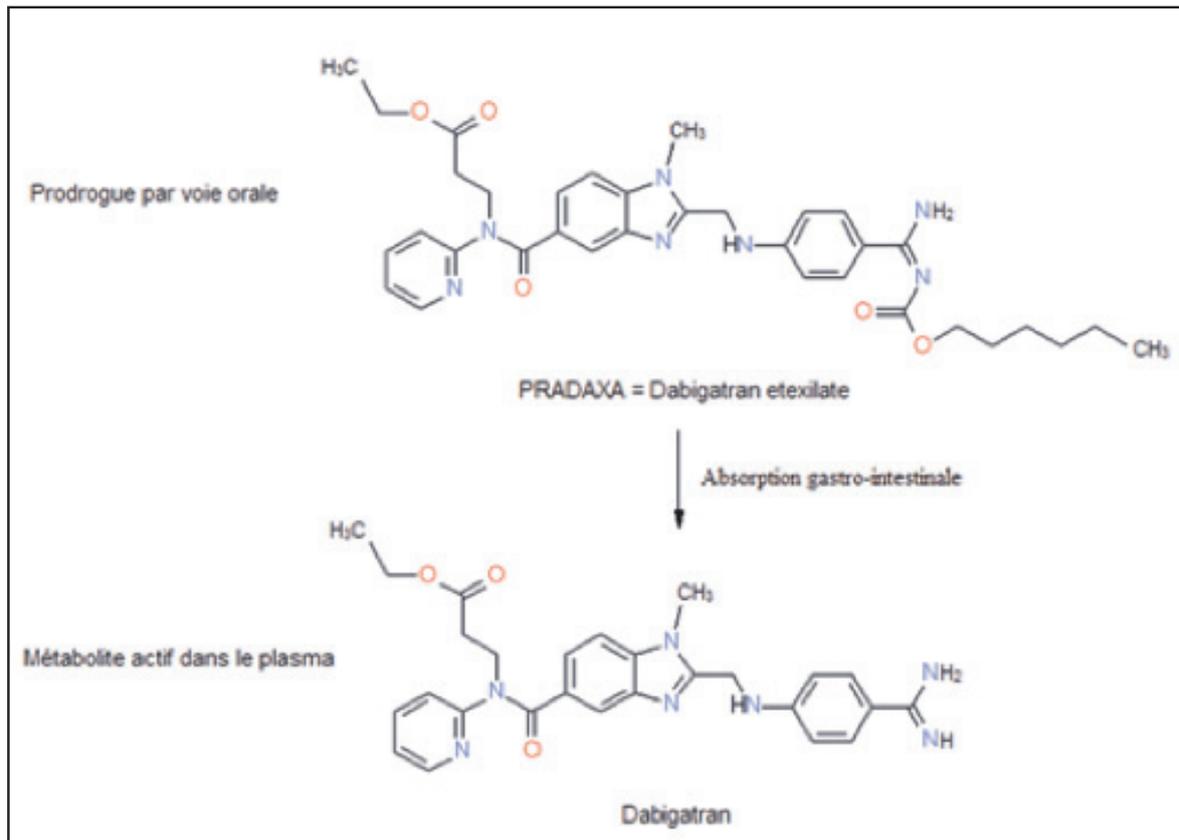


Figure 11
Activation du Dabigatran
(D'après A. Sternotte, 2012)

Lors de son activation, elle a une action direct sur la thrombine en bloquant son site actif catalytique par une action compétitive et réversible (fig. 12) [24]. Ainsi il existe une analogie structurale entre l'antithrombine et le Dabigatran qui viennent se fixer au niveau du site catalytique pour l'inhiber. La réaction chimique est une hydrolyse catalysée par une estérase. Son effet est rapide, deux heures après l'administration par voie orale, l'effet anticoagulant a atteint son maximum.

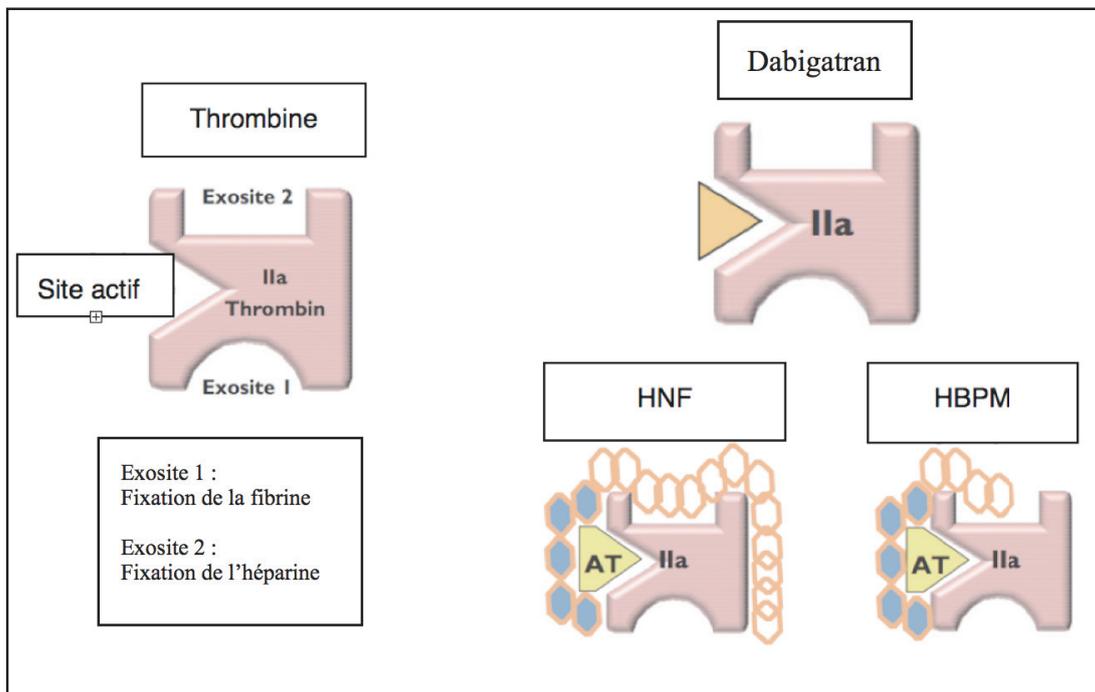


Figure 12

Schéma de l'action du Dabigatran comparée aux héparines

(D'après J. Lee, 2011)

Le Rivaroxaban et l'Apixaban sont des inhibiteurs indirects de la prothrombine. En effet, leur action est spécifique sur le facteur X (fig. 13) [25].

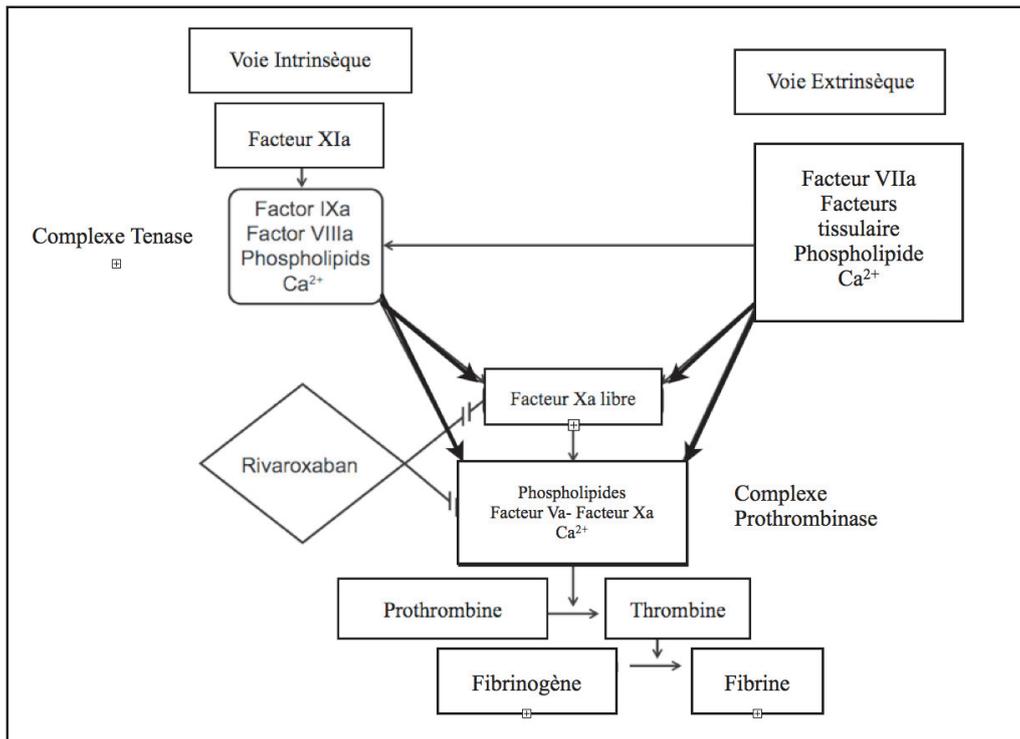


Figure 13
Facteur d'inhibition du Rivaroxaban
(D'après E. Perzborn, 2010)

Les héparines potentialisent l'effet de l'antithrombine dans d'importantes proportions (jusqu'à mille fois) [26]. En effet, les héparines contiennent un pentasaccharide (PS) qui se lie de manière covalente à l'antithrombine (fig. 14).

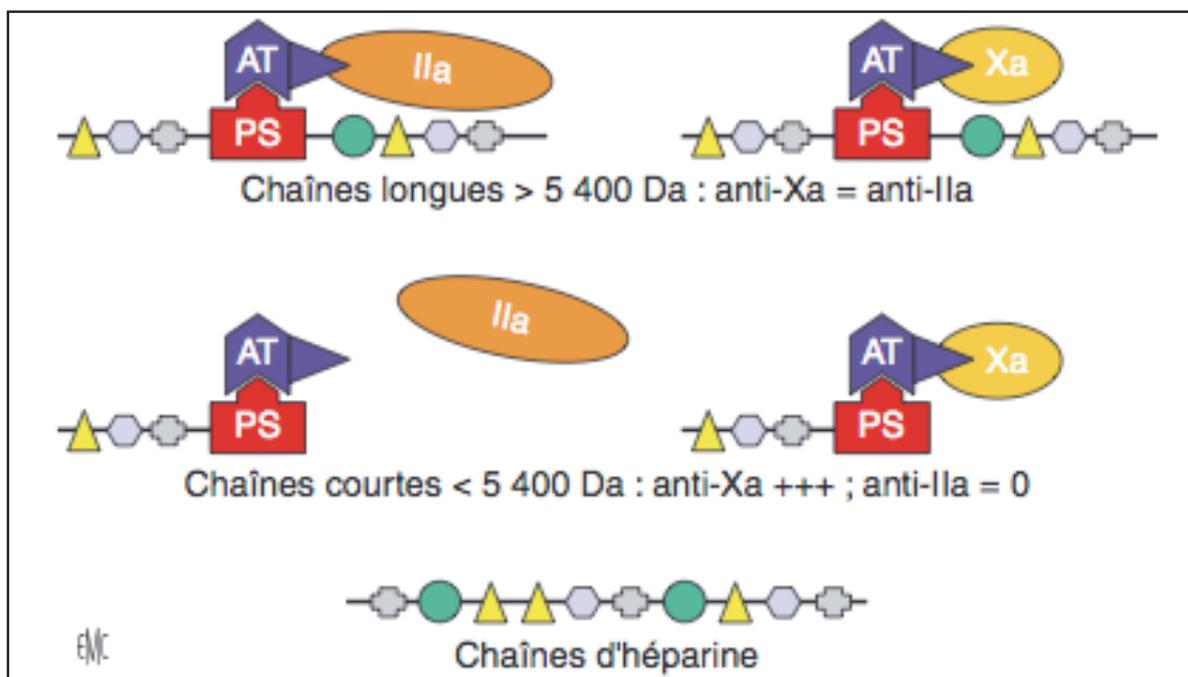


Figure 14

Complexe héparine / pentasaccharide / facteurs de coagulations

(D'après I. Elalamy, 2010)

L'antithrombine agit principalement sur 2 facteurs : II et X (fig. 15).

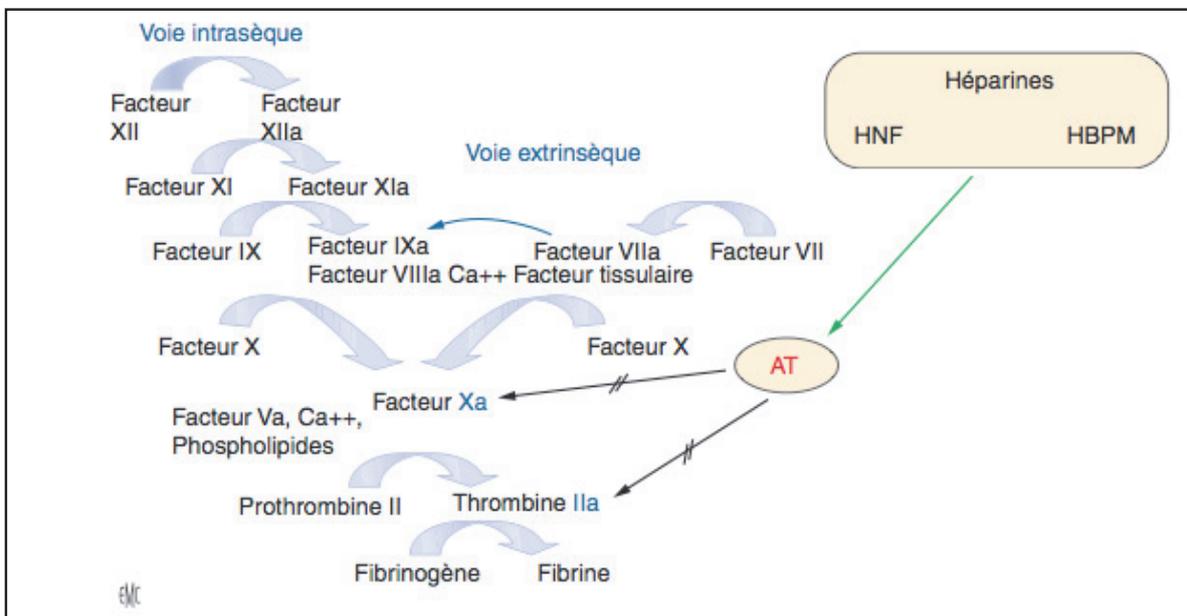


Figure 15
Schéma général de l'inhibition des héparines
(D'après I. Elalamy, 2010)

Les antivitamines K (AVK) circulent dans le sang sous forme inactive liés à l'albumine [27]. Lors de sa libération au niveau des cellules hépatiques, les AVK exercent leur action au niveau de la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase en les inhibant. Ce processus inhibe la gammacarboxylation des facteurs II, VII, IV, X et des protéines C et S (fig. 16).

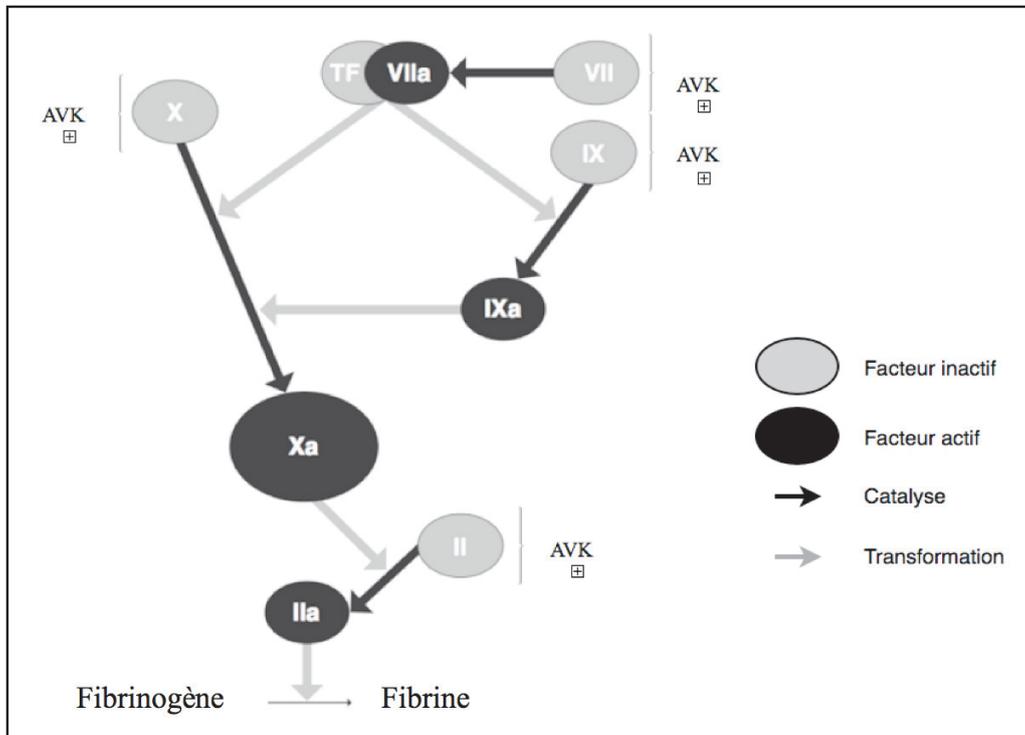


Figure 16
Facteurs cibles des AVK [28]
(D'après W. Mueck, 2013)

Les NACO agissent à la fois comme les héparines et les AVK. Ces molécules ont pour spécificité un unique facteur cible. Aussi, les tests biologiques pour l'évaluation du risque hémorragique sont possibles et reproductibles pour les héparines et les AVK mais pas pour les NACO.

B. EVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE DES PATIENTS SOUS NACO

1. Risque hémorragique

L'évaluation du risque hémorragique doit être mise en oeuvre pour tout acte chirurgical, elle constitue une étape importante dans la prévention du risque hémorragique per ou post opératoire. Cette évaluation s'effectue par des examens biologiques (fig. 17) [29].

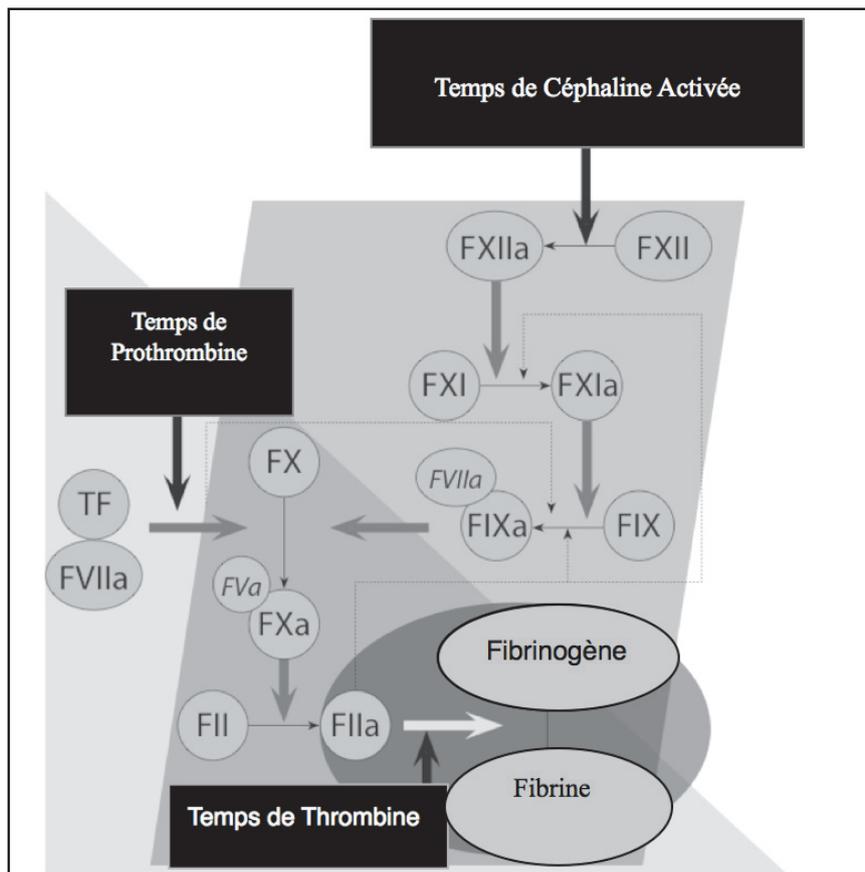


Figure 17
Examens biologiques et coagulation plasmatique
(D'après J Favaloro, 2012)

2. Examens biologiques disponible

De nombreux tests peuvent être utilisés pour évaluer le risque hémorragique.

2.1 Temps de céphaline activée (TCA)

Le TCA explore tous les facteurs de la coagulation (XI, IX, VIII, XIII) de la voie intrinsèque d'un plasma appauvri en plaquette en présence d'un lipide (la céphaline) et d'un activateur antioxydant (l'acide ellagique) [30]. Les résultats sont exprimés en seconde par rapport à un temps témoin.

Le temps de céphaline activée normal se situe entre 30 et 35 secondes. Un allongement du TCA supérieur à 6 secondes par rapport à un temps témoin signe une pathologie affectant les facteurs de coagulation ou un traitement visant à diminuer le risque de thrombose [31]. Il est généralement demandé pour les patients traités par Héparine [32].

2.2 Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine

Le TQ est un examen biologique qui évalue la recalcification du plasma en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire [33]. Les résultats sont exprimés en seconde et la valeur normal se situe entre 11 et 13 seconde. On peut les exprimer en pourcentage et la valeur normal est comprise en 70 et 130 %.

Ce test biologique évalue les concentrations de plusieurs facteurs : VII, V, X, II et fibrinogène [34]. Ainsi un allongement du TQ signe un déficit d'un ou plusieurs facteurs. Il est spécifique de la voie extrinsèque et des patients sous AVK. Les AVK agissent en inhibant le taux de prothrombine normalement compris entre 80% et 100%.

2.3 International Normalized Ration (INR)

Il s'agit d'un rapport calculé à partir du temps de Quick. En effet, l'INR correspond au temps de Quick du patient divisé par un temps de Quick témoin, le tout étant élevé à la puissance ISI (indice de sensibilité internationale spécifique du réactif thromboplastine utilisé) [35, 36, 37]. La valeur normale de l'INR est 1.

Le résultat obtenu permet d'évaluer le risque hémorragique en effet plus le résultat sera important plus le risque hémorragique sera élevé.

Ce taux est obtenu par le temps de quick qui explore 5 facteurs de la coagulation de la voie extrinsèque (I, II, V, VII, X) [34].

Cet examen biologique est le «gold standard» pour l'évaluation du risque hémorragique des patients traités par AVK. La prise en charge de ces patients est actuellement bien codifiée. Elle a fait l'objet de recommandations spécifiques publiées en 2006, par la Société Francophone Médecine buccale et Chirurgie buccale [38].

Les patients sous AVK bénéficient généralement d'un suivi médical régulier fondé sur des contrôles biologiques bimensuels qui permettent d'évaluer le niveau et la stabilité de l'INR dans la fenêtre thérapeutique désirée par le médecin généraliste traitant ou le médecin spécialiste.

La zone ciblée par le prescripteur se situe généralement entre 2 et 3 [34, 36]. Lorsque l'INR est inférieur à 2, il existe un risque important de thrombose, lorsqu'il est supérieur à 3, le risque hémorragique prédomine.

En Odontostomatologie, un acte chirurgical invasif peut être réalisé avec un INR compris entre 2 et 3 et ne nécessite en aucun cas une modification du traitement en cours [37]. Pour des valeurs supérieures à 3, le patient pourra bénéficier d'une prise en charge hospitalière sous surveillance médicale, le risque hémorragique augmentant de façon exponentielle (fig. 18).

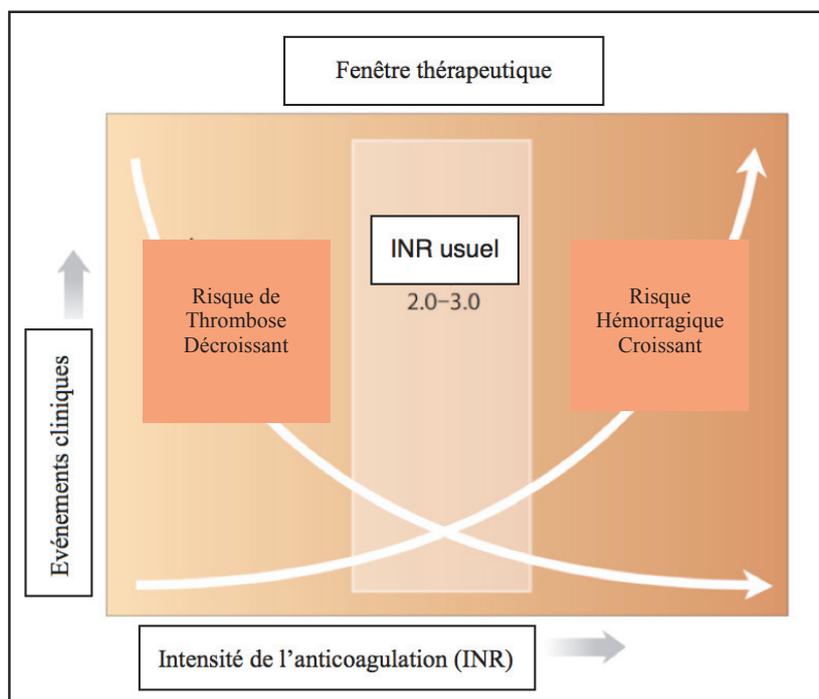


Figure 18

Equilibre entre le risque thromboembolique et hémorragique
 (D'après Collège d'experts, 2010 [39])

2.4 Temps de thrombine (TT)

Le temps de thrombine est un test chronométrique qui explore la fibrinoformation [40]. Il s'exprime en secondes par rapport à un plasma normal utilisé comme témoin. Sa valeur normale se situe entre 15 à 25 secondes [41], valeur variable selon les réactifs utilisés.

2.5 Anti IIa

Il repose sur 2 tests :

- le temps de thrombine dilué
- un test chromogénique basé sur l'utilisation de l'écarine.

2.6 Anti Xa chromogénique

Ce test mesure la variation d'absorbance d'un chromophore cible normalement clivé par un facteur de coagulation [42], processus inhibé par la présence de l'anticoagulant.

2.7 Ecarine Time (ECT)

Ce test induit un clivage prothéolytique spécifique produisant de la meizothrombine à l'origine de l'activation de la prothrombine.

3. Suivi des NACO par les examens biologiques

3.1 NACO

Comme pour les AVK, le risque de saignement est proportionnel à la concentration des NACO. Le risque hémorragique est plus élevé avec une posologie de 150 mg/12h qu'avec une posologie de 110 mg/12h de Dabigatran [43].

Les tests standard TCA et INR donnent des résultats variables en fonction des nouvelles molécules anticoagulantes et une estimation grossière de la coagulation plasmatique [44, 45]. D'autres tests plus spécifiques peuvent être réalisés dans des laboratoires spécialisés [46].

De plus, les concentrations plasmatiques sont très dépendantes de la fonction rénale (pour le Dabigatran) [47] et de la fonction hépatique (pour le Rivaroxaban, et l'Apibaxan).

3.1.1 TCA

En présence d'inhibiteurs directs de la thrombine (IDT), le TCA est perturbé par les interférences provenant d'autres médicaments (lupus). Par ailleurs, l'allongement du TCA semble surévalué par rapport au taux d'IDT [48] et peut varier en fonction du réactif utilisé [49].

L'augmentation de la concentration en NACO inhibe progressivement la sensibilité du réactif [50]. Cela se traduit par une courbe concentration / effet non linéaire (fig. 19) avec un infléchissement de la pente pour les concentrations plus élevées [51]. A ce stade, les concentrations croissantes en NACO, modifient très peu le TCA qui n'est plus fiable dans l'évaluation du risque hémorragique.

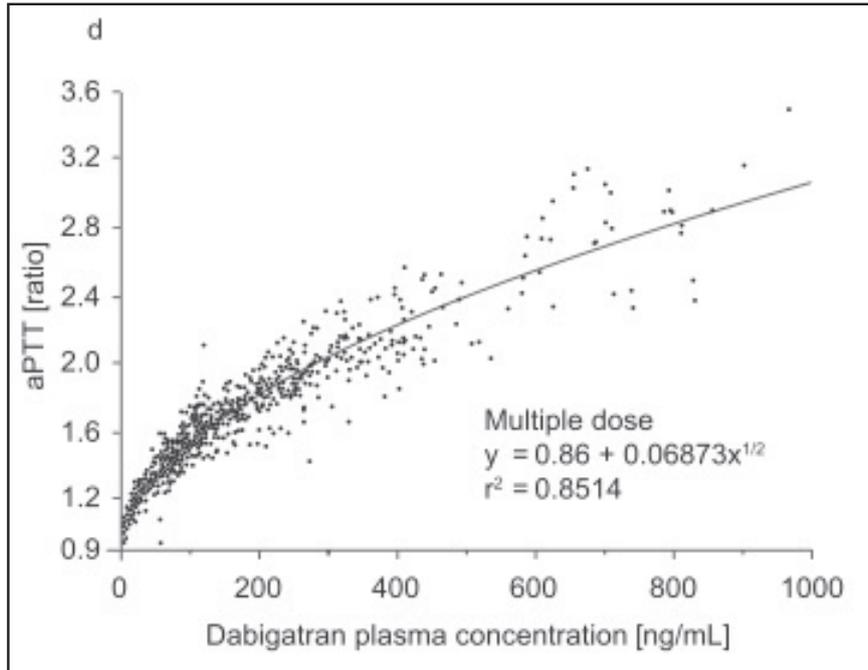


Figure 19

Evolution du TCA en fonction de la concentration de Dabigatran

(D'après Van Ryn et coll, 2010)

Tout comme le Dabigatran, le Rivaroxaban et l'Apixaban allongent modérément le TCA avec un infléchissement de la pente pour les concentrations très élevées ([52] ; [53]).

3.1.2 Le Temps de Quick (TQ) / Taux de prothrombine (TP) / INR

Le TQ, le TP et l'INR n'ont aucune utilité dans l'évaluation de l'hémostase sous traitement par NACO ([49] ; [51]). Le risque hémorragique dose-dépendant des NACO ne peut être évalué par la valeur de l'INR qui peut être pratiquement identique à des niveaux de concentrations en NACO différents (fig. 20).

Par ailleurs, le TP peut être modifié, comme avec les AVK, par des traitements médicamenteux ou des insuffisances hépatiques [54].

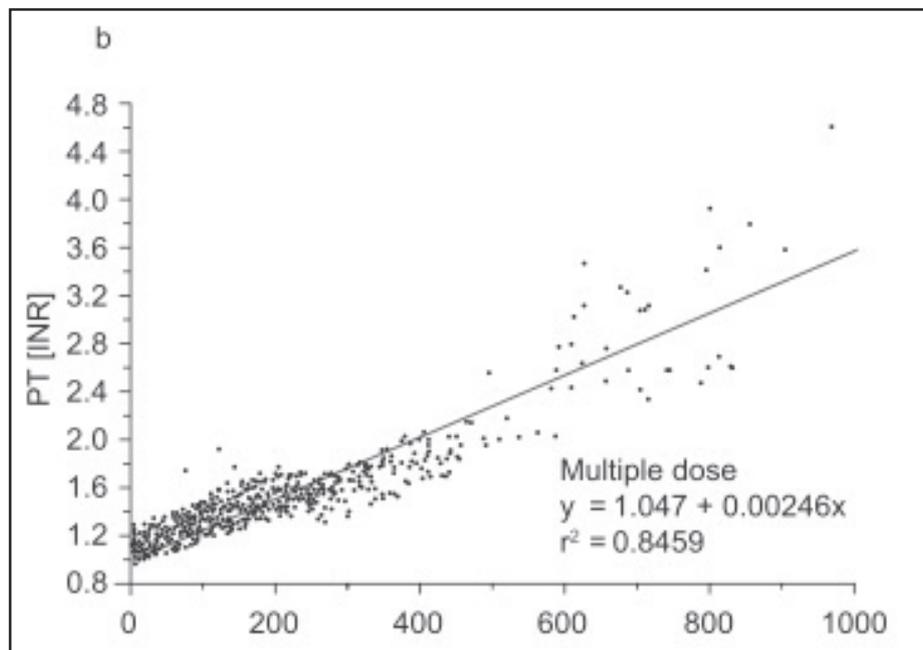


Figure 20

Evolution de l'INR en fonction de la concentration de Dabigatran

(D'après Van Ryn et coll, 2010)

Le TP n'est pas adapté pour le Rivaroxaban [55] et l'apixaban [56]. Il est seulement utile pour détecter la présence de la molécule [57].

3.1.3 Le Temps de Thrombine (TT)

L'allongement du TT n'est actuellement perceptible, avec le Dabigatran, que dans l'intervalle thérapeutique classique (fig. 21) [58]. Une évaluation plus spécifique est en cours d'étude pour le Dabigatran [51].

Le test inhibiteur de thrombine hémoclot (ITH) permet d'évaluer l'allongement d'un TT dit «dilué» ou «modifié». L'ITH semble constituer un «gold standard» dans l'évaluation précise de la concentration du Dabigatran plasmatique ([59] ; [60]).

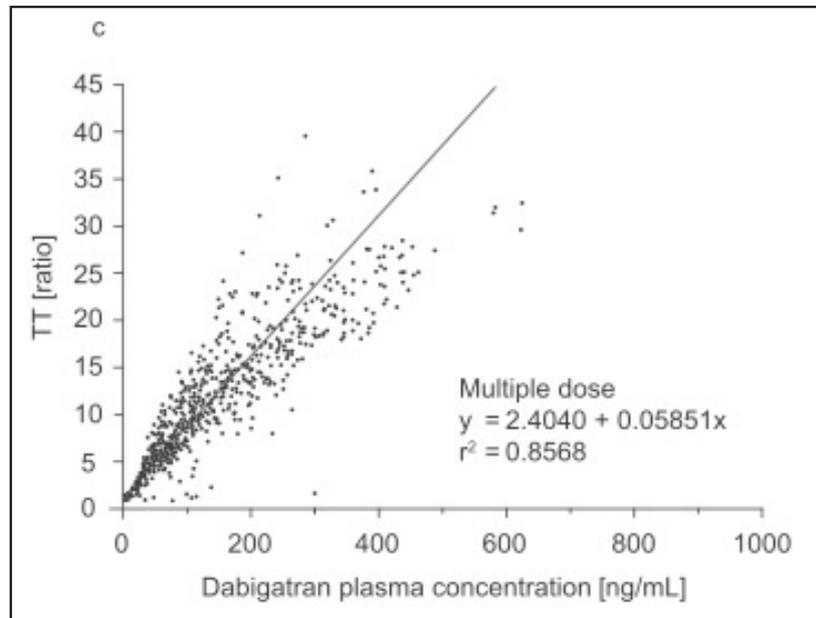


Figure 21

Evolution du temps de thrombine avec la concentration en Dabigatran
(D'après Van Ryn et coll, 2010)

Contrairement au Dabigatran, le Rivaroxaban et l'Apixaban inhibent seulement la prothrombine et n'ont donc qu'une influence partielle sur le temps de thrombine [52] qui ne constitue pas un test de choix pour ces deux dernières molécules.

3.1.4 Anti-IIa

Ce test est efficace uniquement pour le Dabigatran [61], dont il est spécifique et permet d'évaluer quantitativement la concentration en Dabigatran. [62]

Ce test n'est pas valide pour le Rivaroxaban et l'Apixaban. [61].

3.1.5 Anti-Xa chromogénique

Ce test est inefficace pour le Dabigatran.

En revanche il s'est révélé adapté à la mesure quantitative de la concentration du Rivaroxaban avec des résultats dépendants de la dose [57].

De plus, les résultats des études montrent que cette méthode chromogénique est adaptée pour mesurer des concentrations plasmatiques élevées de Rivaroxaban [63].

Ce test est également adapté à l'évaluation précise de la quantité d'Apixaban dont la concentration est proportionnelle à l'anti-Xa chromogénique [64].

3.1.6 Temps Ecarine (ECT)

L'ECT peut être utilisé pour déterminer certains degrés de concentration du Dabigatran dont il donne la concentration dans le plasma sanguin [65] mais reste inefficace pour le Rivaroxaban et l'Apixaban.

3.1.7 Tableau récapitulatif [66, 67]

Molécules \ Tests	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
TCA	Inutile	Inutile	Inutile
TQ / TP / INR	Inutile	Test qualitatif	Test qualitatif
TT modifié	Test quantitatif	Inutile	Inutile
Anti-IIa	Test quantitatif	Inutile	Inutile
Anti-Xa chromogénique	Inutile	Test quantitatif	Test quantitatif
ECT	Test quantitatif	Inutile	Inutile

C. CONDUITE A TENIR

1. Analyse de la littérature des NACO

Contrairement aux AVK, la prise en charge des patients sous NACO ne fait pas encore l'objet de recommandations officielles en Odontostomatologie. Cependant, les nombreux colloques qui y sont consacrés devraient aboutir prochainement à la publication de recommandations concernant la prise en charge spécifique liée à la prescription sans doute croissante de ces nouveaux médicaments [68]. Par ailleurs, les examens biologiques permettant l'évaluation du risque hémorragique sous NACO sont en cours de développement et ne sont réalisables aujourd'hui que par des laboratoires spécialisés. Les données actuelles recensées dans la littérature ne permettent d'établir, en Odontostomatologie, que certaines précautions de bon sens, en particulier vis à vis du Dabigatran et du Rivaroxaban. De cette revue de la littérature très peu abondante il ressort néanmoins que le risque hémorragique per et post opératoire dépend de :

- l'importance de l'acte chirurgical ;
- la dose de NACO prise quotidiennement [69].

Par ailleurs, ce risque est également évalué par l'exploration pré-opératoire de la fonction rénale. Toutes procédures d'arrêt ou de suspension de traitement doit être une décision pluridisciplinaire en collaboration étroite avec le médecin spécialiste prescripteur de l'anticoagulant.

1.1 En fonction de l'acte chirurgical

Pour des actes mineurs de Chirurgie orale (1 à 3 extractions), le risque hémorragique est considéré comme relativement faible, similaire à celui provoqué par un AVK avec un INR compris entre 2 et 3. La prévention du risque hémorragique s'appuie sur les techniques hémostatiques locales habituelles et appropriées.

En fonction de la rapidité d'action des différents NACO et de leur demi-vie plus ou moins importante, il est conseillé de réaliser l'acte chirurgical le plus loin possible de la dernière prise du médicament [70]. Ainsi, une intervention chirurgicale mineure pourra être réalisée 12 h après une prise de NACO (Dabigatran 220 mg/j, l'Apixaban 5 mg/j, Rivaroxaban 20mg/j) [71].

Il est également possible, après avis et prescription du médecin traitant, d'annuler la dernière prise de NACO avant une intervention mineure chez un patient ayant un risque de saignement élevé [72].

Cette dernière précaution est fondée sur des données pharmacologiques propres au Dabigatran, des essais randomisés et contrôlés sont nécessaires pour confirmer la pertinence de cette approche.

Pour des actes majeurs de Chirurgie orale (extractions multiples ou compliquées, inclusions dentaires, pathologies tumorales bénignes, etc ...), il est possible de suspendre, après avis du médecin prescripteur, le traitement par NACO avant l'intervention et pour une durée déterminée par la fonction rénale.

Bien entendu, les techniques d'hémostase locales habituelles doivent être maintenues (sutures, pansements hémostatiques, acide tranexamique). Ces mesures sont d'une importance considérable dans le contrôle du saignement post-opératoire [73].

Pour des actes lourds de Chirurgie orale (chirurgie maxillo-faciale) l'arrêt du traitement par NACO est impératif, la fonction rénale doit être explorée pour déterminer la durée appropriée de l'arrêt (l'insuffisance rénale est diagnostiquée pour des valeurs de clearance de la créatinine inférieures à 55 ml/min).

1.2 En fonction de la posologie

Quelle que soit la molécule et sa posologie, il est important de noter que la prescription d'AINS, qui potentialise l'effet anticoagulant des NACO, est fortement déconseillée.

Pour les patients sous Dabigatran :

Arrêt du traitement en cas de risque hémorragique faible (Tableau) :

- 24 heures avant l'intervention et si la clairance en créatine (ClCr) est supérieur à 50 mg / ml ;
- 48 heures avant l'intervention et $30 < ClCr < 50$ mg / ml ;
- 2 à 5 jours avant l'intervention et $ClCr < 30$ mg / ml.

Dans tous les cas, la reprise du traitement s'effectue 48 heures après l'intervention.

Arrêt du traitement en cas de risque hémorragique élevé (Tableau) :

- de 2 à 4 jours avant l'intervention et $ClCr > 50$ mg / ml ;
- 4 jours avant l'intervention et $30 < ClCr < 50$ mg / ml ;
- plus de 5 jours avant l'intervention et $ClCr < 30$ mg / ml.

Généralement la reprise du traitement s'effectue 2,3 jours après l'intervention.

Tableau récapitulatif pour le Dabigatran :

	Chirurgie Orale mineurs (1 à 3 extractions)	Chirurgie Orale majeure (extractions multiples)	Chirurgie Orale lourde (Maxillo-faciale)
Risque Hémorragique faible	- Intervention le plus tard possible après la dernière dose	- Insuffisance rénal : * > 50 ml/min arrêt 24h avant -Entre 30 et 50 ml/min arrêt 2 jours avant -< 30 ml/min : arrêt 2 à 5 jours avant	- Insuffisance rénal : * > 50 ml/min arrêt 24h avant -Entre 30 et 50 ml/min arrêt 2 jours avant -< 30 ml/min : arrêt 2 à 5 jours avant
Risque Hémorragique élevé	- Omettre la dernière prise	- Insuffisance rénal : * > 50 ml/min arrêt 2 à 4 jours avant *Entre 30 et 50 ml/min arrêt 4 jours avant *< 30 ml/min : arrêt 5 jours avant	- Insuffisance rénal : * > 50 ml/min arrêt 2 à 4 jours avant *Entre 30 et 50 ml/min arrêt 4 jours avant *< 30 ml/min : arrêt 5 jours avant

Pour les patients sous Rivaroxaban :

Le Rivaroxaban est éliminé en très faible partie par la fonction rénale. Par conséquent, il est inutile de connaître la clairance rénale pour déterminer la durée d'arrêt du médicament.

Pour des procédures à risque de saignement faible, 24h d'arrêt de médicament sont nécessaire. Pour les soins dont le risque hémorragique est élevé, il est nécessaire d'arrêter 48h le traitement.

Par ailleurs, le risque de thrombose peut être diminué par un relais héparinique (fig. 22)

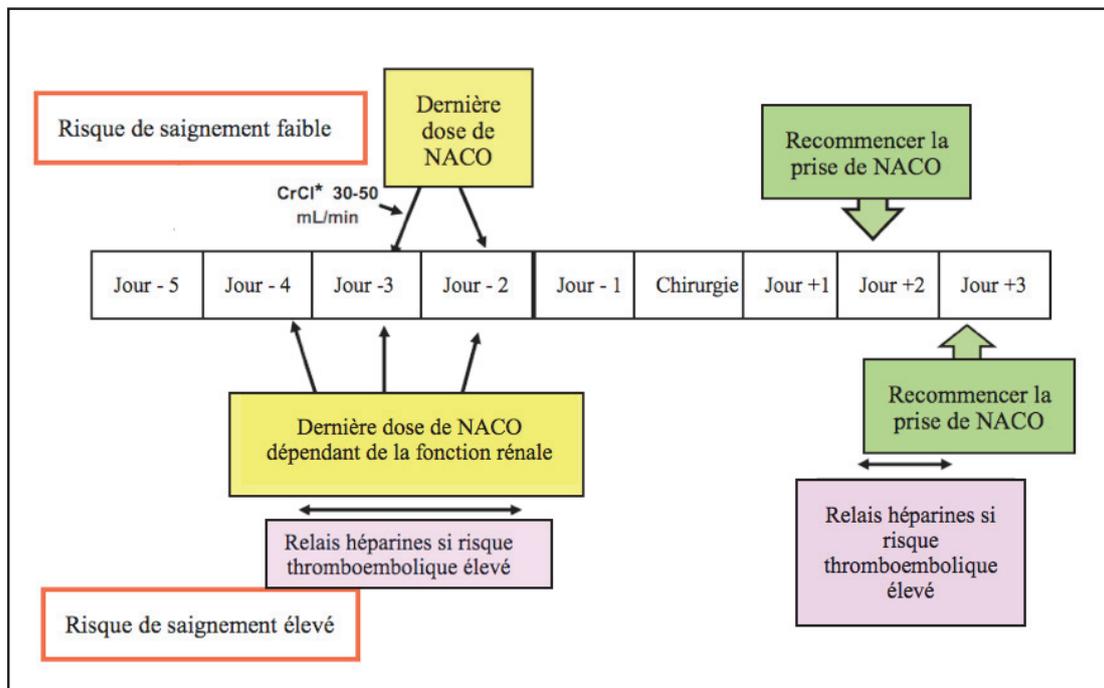


Figure 22

Protocole d'arrêt des NACO fonction du risque hémorragique

(D'après Fakhri, 2013)

La décision d'arrêt du traitement est établie par le médecin prescripteur après évaluation du risque hémorragique avec l'Odontostomatologiste.

Pour les patients sous Apibaxan :

Certaines publications [74] préconisent un protocole différent avec interruption du traitement 2 jours avant l'intervention (fig. 23).

LOW RISK	DAY -5	DAY -4	DAY -3	DAY -2	DAY -1	DAY 0 SURGERY
AM dose						
PM dose						

Figure 23

Conduite à tenir avec l'Apibaxan
(D'après Ward et coll, 2013)

1.3 La question de l'antidote ?

Le problème majeur posé par les NACOs face à une hémorragie non contrôlée localement est l'absence d'antidote. En effet, il n'existe actuellement aucun antidote spécifique [75, 76] disponible pour les NACOs avec AMM [77], ceci accentue la nécessité de la mise en oeuvre de moyens hémostatiques locaux tels que ceux recommandés dans le cas d'actes de Chirurgie orale sous AVK. [78, 79].

En cas d'hémorragie post-opératoire non contrôlée localement, la conduite à tenir peut être la mise en place de [80]:

- l'arrêt simple du NACO, profitant de la demi vie relativement courte de la molécule active ;
- l'administration d'un agent d'inversion des AVK ;
- l'administration de facteurs de coagulation (plasma frais congelé, concentré de complexe en prothrombine (PCC).

Les PCC sont de bons agents d'inversion des AVK [81], ils permettent de neutraliser notamment l'effet anticoagulant de Rivaroxaban, mais n'ont aucun effet sur le Dabigatran dont les agents d'inversion spécifiques sont en cours d'évaluation clinique [82 ; 83].

L'hémodialyse peut être également proposée en cas d'hémorragie importante mais ne permet qu'une réduction de 50 à 60% de la concentration du Dabigatran [84].

2. Les précautions prescrites dans les autres disciplines

Pour approfondir les connaissances afin de permettre une meilleure prise en charge de patients traités sous NACO, une analyse pluridisciplinaire a été réalisé afin d'établir des règles simples et précises.

Ainsi d'après la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), lors d'une situation d'urgence chez un patient traité sous NACO, un dosage est réalisé avant toute intervention (fig. 24, 25) [85].

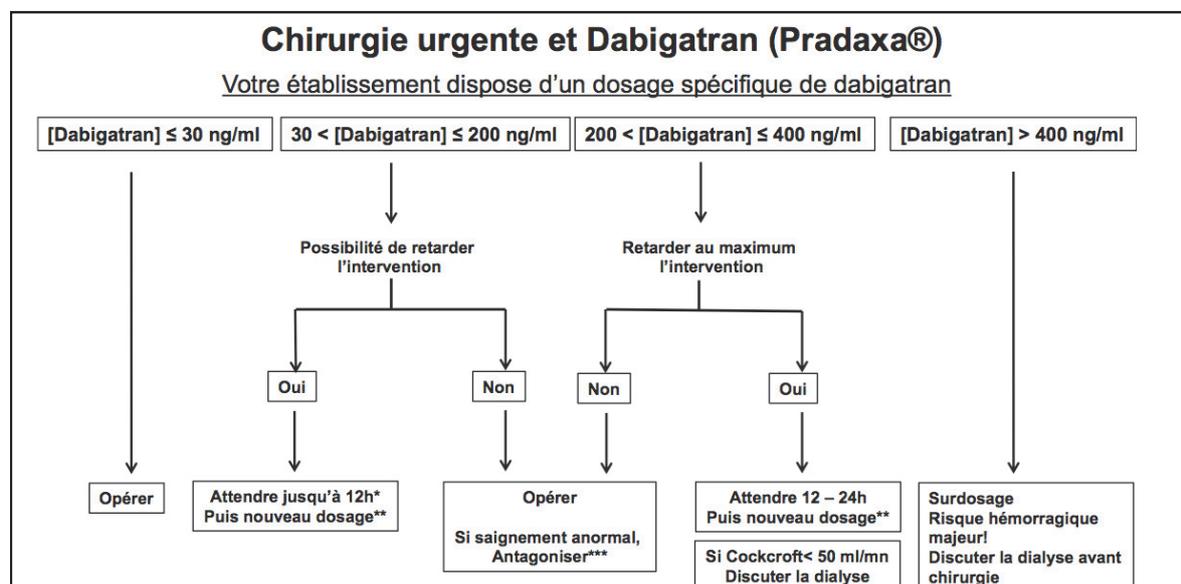


Figure 24

Choix thérapeutique adapté aux concentrations en Dabigatran

(D'après G. Pernod et coll, 2013)

***Antagoniser : l'antagonisation est possible mais sert peu car les PCC ne sont pas spécifique des NACO

La formule de Cockcroft permet d'estimer, de façon rapide et fiable, la clairance de la créatinine à partir du poids, de l'âge et de la concentration en créatinine.

La valeur seuil à ne pas dépasser pour une intervention immédiate est de 30 ng/ml. Au delà l'intervention doit être retarder si cela est possible [86].

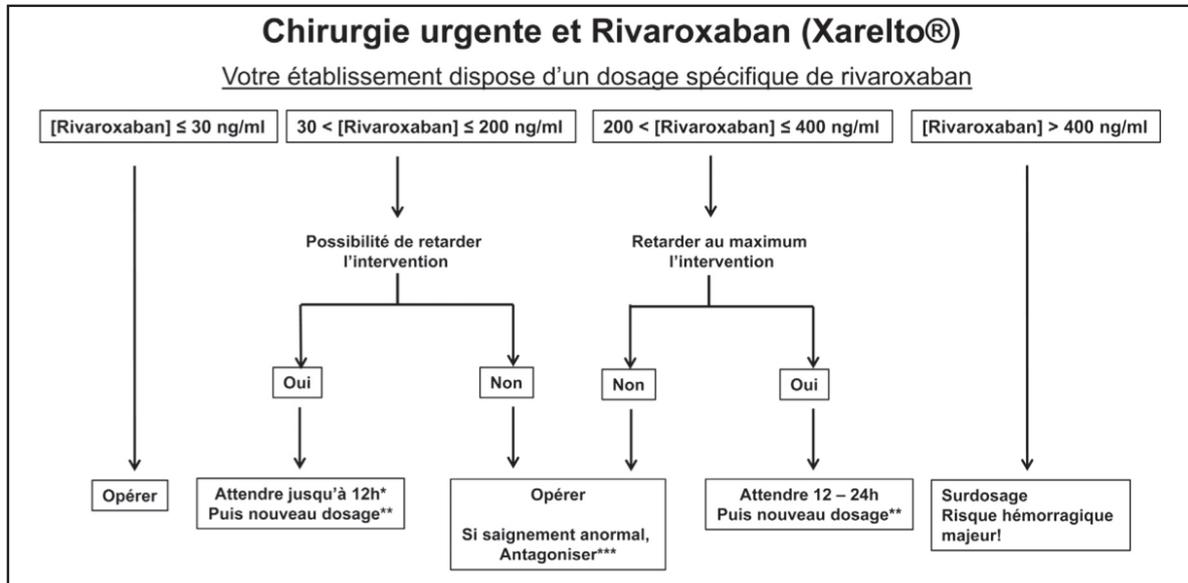


Figure 25

Choix thérapeutique adapté aux concentrations en Rivaroxaban

(D'après G. Pernod et coll, 2013)

La valeur seuil à ne pas dépasser pour une intervention immédiate est identique à celle du Dabigatran.

Cette valeur seuil témoigne d'une activité anti Xa quasi indétectable et donc d'une concentration résiduelle en Rivaroxaban très faible [85].

Ainsi pour notre discipline le dosage en Dabigatran ou Rivaroxaban ne devra pas excéder les 30 ng/ml (égal <0,1 UI/ml) pour une chirurgie orale immédiate [86].

On constate qu'il n'y a, à ce jour, pas d'arbre décisionnel pour les concentrations en Apibaxan. Il n'existe pas encore de valeur seuil. Cependant d'après UWHealth [87], la conduite à tenir dépend du risque de saignement lié à l'acte thérapeutique et de la fonction rénale. Le niveau de preuve est Classe IIb, niveau C en février 2013, c'est à dire que les données disponibles sont insuffisantes pour justifier une recommandation mais qu'elles s'appuient sur une ou plusieurs méta-analyse de cohortes ou d'études cas contrôle.

3. Protocole pré-opératoire de prise en charge de patient sous NACO

3.1 Mise en relation avec le médecin prescripteur

La prise en charge du patient sous NACO passe par une étroite collaboration avec le médecin prescripteur. En effet, l'évaluation du risque hémorragique dépend du type de molécule prescrite, de sa posologie et des antécédents du patient.

De plus, l'établissement du plan de traitement individuel en odontologie permet d'évaluer le risque hémorragique en fonction des actes à réaliser [88](fig. 26).

Actes avec risque hémorragique faible	Actes avec risque hémorragique modéré	Actes avec risque hémorragique élevé
- Anesthésie para-apicale, intraligamentaire ou intraseptale	- Avulsions en secteur localisé - Implant unitaire - Surfaçage	- Avulsions de plus de trois dents - Avulsions dans différents quadrants - Chirurgie parodontale, mucogingivales - Désinclusion avec traction chirurgico-orthodontique - Avulsion de dents temporaire - Implants multiples - Avulsions de dents incluses - Avulsions de dents au parodonte amoindri - Enucléations kystiques et chirurgie apicale - Biopsie

Figure 26

Evaluation du risque hémorragique en fonction du type d'acte à effectuer

(D'après Société Française de Médecine Buccale, 2006)

3.2 Etablir des tests biologiques adaptés à la molécule

Dabigatran	TT modifié
Rivaroxaban	Anti-Xa Chromogénique
Apibaxan	Anti-Xa Chromogénique

Figure 27

Tests biologiques adaptés à chaque molécule

(D'après [59], [63], [64])

Le résultat des tests biologiques permet de connaître le risque hémorragique du patient (fig. 27). En effet, une concentration supérieure à 30 ng/ml indique un risque de saignement élevé.

A l'inverse, une concentration inférieure à 30 ng/ml indique un risque de saignement faible.

Il est à noter que cette valeur ne peut pas être appliquée pour l'Apibaxan par manque de données.

3.3 Proposition de mise en place du protocole d'arrêt ou de substitution du traitement en collaboration avec le médecin prescripteur

Cette proposition est valable pour des patients traités sous Dabigatran ou Rivaroxaban. Elle s'appuie sur les recommandations établies par la SFAR et les recherches bibliographiques concernant l'odontostomatologie (tab. 2).

Risque hémorragique dépendant du traitement	Risque hémorragique faible (Résultat < 30 ng/ml)	Risque hémorragique élevé (Résultat > 30 ng/ml)
Risque hémorragique dépendant de l'acte		
Chirurgies mineures (1 à 3 avulsions)	Intervention le plus tard après la dernière prise	Omettre la dernière prise
Chirurgies modérées (Supérieures à 3 avulsions)	Arrêt 24h avant l'acte	Arrêt 2 à 4 jours avant l'acte
Chirurgies majeures	Arrêt 24h avant l'acte	Arrêt 2 à 4 jours avant l'acte

Tableau 2

Conduite à tenir des patients traités par Dabigatran ou Rivaroxaban
(D'après SFAR et Fakhri, 2013)

L'arrêt du traitement entre 2 ou 4 jours dépend de l'acte à effectuer et relève d'une décision collégiale avec le médecin spécialiste sachant évaluer le risque thrombotique du patient.

Lorsque le risque de thrombose du patient est trop élevé et qu'un arrêt de traitement est impossible un relais héparine peut être mis en place.

Les patients traités par Apibaxan ne bénéficient pas d'étude approfondie en matière de dosage. Les seules indications peuvent être ainsi résumé (tab. 3):

Fonction rénale (SCr)	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé
< 1.5 mg/dL	Arrêt 24h avant l'intervention	Arrêt 48h avant l'intervention
≥ 1.5 mg/dL	Arrêt 48h avant l'intervention	Arrêt 72h avant l'intervention

Tableau 3

Conduite à tenir pour les patients traités par Apibaxan
(D'après UWHealth, 2013)

Les valeurs normales pour la fonction rénale sont de 0.7 à 1.3 mg/mL et un peu moins pour les femmes. Une valeur supérieur à 1.5 mg/mL signe une déficience rénale, d'où une durée d'arrêt supérieur [87].

Les enjeux d'une prise en charge de patient traité sous NACO en chirurgie orale sont élevés. L'équipe thérapeutique doit trouver un juste équilibre entre le risque de hémorragique et de thrombose. Il y a eu les mêmes débats concernant les traitements par AVK. A l'origine, il était préconisé d'arrêter le traitement AVK lors de chirurgie. La conduite à tenir a été modifiée suite au nombre très important d'accident thrombotique pouvant entrainer la mort ou de nombreuses séquelles. Face à cet écueil, il ne faut pas non plus négliger le risque hémorragique car contrairement aux AVK, il n'existe pas pour le moment d'agent antagonisant spécifique.

CONCLUSION

Le bénéfice médical des NACO dans le cadre de pathologies thrombotiques vasculaires semble être de plus en plus reconnu, selon les spécialistes. Ces médicaments ont fait l'objet de nombreuses publications fondées sur des études cliniques randomisées. Leur utilisation est en constante progression de même que l'extension de leurs indications en Médecine générale. Le fonctionnement des trois nouvelles molécules (Dabigatran, Rivaroxaban, Apibaxan) et leur pharmacodynamie sont actuellement bien établis selon les données de la littérature.

En Chirurgie orale, la difficulté majeure est représentée par le risque hémorragique qui ne peut être évalué précisément. La conduite à tenir connue face aux anticoagulants classiques (AVK) devrait s'en trouver légèrement modifiée par l'apparition de nouvelles recommandations et de nouveaux consensus.

Dans ce travail, l'étude des données acquises sur les anticoagulants a suscité une analyse comparative sur le mode d'action des NACO et des AVK et des tests d'exploration de la coagulation en leur présence. De cette analyse, il ressort que l'action antithrombinique directe des NACO n'est pas sensible aux tests classiquement utilisés sous traitement AVK. Ainsi, l'INR, examen biologique référencé dans les précautions préopératoires chez les patients sous AVK, ne peut donner aucune indication en présence de NACO dans l'évaluation du risque hémorragique. Par ailleurs, l'absence d'antidote spécifique aux NACO constitue une difficulté supplémentaire dans la gestion d'une complication hémorragique postopératoire.

L'étude des rares publications concernant la conduite à tenir en Chirurgie orale face aux patients sous NACO n'a pas permis d'aboutir à des recommandations bien définies. Cependant, il est important de retenir que la prévention du risque hémorragique repose, entre autres, sur une analyse minutieuse d'examens biologiques quantitatifs spécifiques, y compris ceux concernant la fonction rénale. Cette prévention passe également par l'analyse bénéfice / risque pour chaque patient dans le choix d'un protocole accompagnant une intervention chirurgicale. Celui-ci devra être mis en place par le médecin traitant après la prise en compte de tous les facteurs intercurrents liés à l'importance de l'acte, la posologie du traitement et l'évolution de la pathologie. Ainsi, plusieurs protocoles peuvent être mis en œuvre, le plus aisé étant l'arrêt du NACO, arrêt dont la durée dépend des facteurs cités précédemment.

Les NACO semblent apporter des solutions thérapeutiques utiles dans le cadre de pathologies variées mais représentent aujourd'hui une difficulté pour les praticiens en Chirurgie orale dans la prise en charge du risque hémorragique. Celle-ci devrait bénéficier prochainement de nouvelles recommandations, la prescription des NACO devant se développer dans les années à venir au détriment des AVK sans pour autant les remplacer complètement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Raffaele D, Steen H, Lars w, General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants, *Thrombosis and Haemostasis*, 109 : 569–579, 2013
2. Nowak G, New anticoagulants for secondary haemostasis : anti IIa inhibitors, *Hamostaeologie*, 29(3) : 256-9, 2009
3. Levesque H, L’histoire des anticoagulants, *Rev Med Int*, 25 : 315-7, 2004
4. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013, *Agence National des sécurité du médicament et produits de santé*, 2013
5. Ruff C, Giugliano R, Braunwald E, Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials, 15 ; 383(9921) : 955-62, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0, *Lancet*, 2013
6. Dumarcet N, Goebel F, Cavalié P et coll, Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance, *Agence National des sécurité du médicament et produits de santé*, Juillet 2012
7. Union des syndicats de pharmaciens d'officine, Les patients sous anticoagulants oraux : conduite d'entretien des patients sous AVK, pp. 7, 2013
8. Dequin J-F, Massol J, Castaigne A et coll, Les AVK, *EMC ; Endocrinologie*, Elsevier Masson SAS, Doi : AE-11-2001-62-5-0003-4266-101019-ART13, 2001
9. [No authors listed], Apixaban and rivaroxaban for stroke prevention in AF, *Drug Ther Bull*, 52 (1):6-9, doi: 10.1136/dtb.2014.1.0228, 2014
10. Limone BL, Baker WL, Kluger J et coll, Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models, *PLoS One*, 8(4):e62183, doi: 10.1371/journal.pone.0062183, 2013
11. Von Schéele B, Fernandez M, Hogue SL et coll, Review of economics and cost-effectiveness analyses of anticoagulant therapy for stroke prevention in atrial fibrillation in the US, *Ann Pharmacother*, 47(5):671-85, doi: 10.1345/aph.1R411, 2013
12. García Callejo FJ, Bécares Martínez C, Calvo González J, Epistaxis and dabigatran, a new non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, *Acta Otorrinolaringol Esp*, pii: S0001- 6519(14) 00095-8. doi: 10.1016/j.otorri.2014.02.014, 2014
13. Collège d'expert, Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK), *Agence National des sécurité du médicament et produits de santé*, Juillet 2012
14. Collège des enseignants de Cardiologie et maladies vasculaire, Prescription et surveillances des antithrombotiques, *Université Médicale Virtuelle Francophone* 2012

15. Nell D, Extension d'indication pour le fondaparinux, *AMC pratique*, Elsevier Masson, n°167 p. 28, 2008
16. Henri H, Versteeg V, Johan W, Heemskerk M, Marcel L, New fundamentals in hemostasis, *Physiol Rev* 93 : 327–358, doi:10.1152/physrev.00016.201, 2013
17. Masrar A, Jaaidi A, Seddik R et coll, La coagulation sanguine : vers une vue nouvelle, *Journal de Biologie Médicale*, 2012
18. P. Moerloose, F. Boehlen, HEMOSTASE, Service d'Angiologie et Hémostase, Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève, 2005
19. J. F. Schved, Physiologie de l'hémostase, *Hématologie*, 2007
20. Selimović Č, Imamović S, Ljuca F et coll, Changes in activated partial thromboplastin time and international normalised ratio after on-pump and off-pump surgical revascularization of the heart, *Bosn J Basic Med Sci*, 14(2):70-4, 2014
21. Revel T, Doghmi K, Physiologie de l'hémostase, *EMC ; Stomatologie*, Elsevier SAS, 22-009-D-20, 2004
22. Ellis R, Kaiser D, The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients, *Vascular Health and Risk Management*, 9 341–352, 2013
23. Sternotte A, Douwxfils J, Chatelain B et coll, Dabigatran dans la fibrillation auriculaire : études cliniques, intérêts et limites, *Journal de Pharmacie de Belgique*, 2012
24. Lee C, Ansell E, Direct thrombin inhibitors, *British Journal Of Clinical Pharmacology*, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x, 2011
25. Perzborn E, Roehrig S, Straub A et coll, Rivaroxaban: A New Oral Factor Xa Inhibitor, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30:376-381, 2010
26. Elalamy I, Héparine : structure, propriétés pharmacologiques et activités, *EMC ; Hématologie*, 13-022-D-10, 2010
27. Simonnet V, Cambus JP, Léger P et coll, Antivitamines K : utilisation pratique *EMC ; Hématologie*, 13-022-D-50, p. 10, 2003
28. Mueck W, Stephan S, Jan Stampfuss, Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring, *Thrombosis journal*, doi:10.1186/1477-9560-11-10, 2013
29. Emmanuel J, Favaloro, Lippi G, The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing, *Biochemia Médica*, 22(3):329-41, 2012
30. Revel T, Physiologie de l'hémostase, *EMC ; Stomatologie*, Elsevier SAS, 22-009-D-20, 2003

31. Flisinkski M, Windyga H, Stefanska E et coll, Acquired hemophilia: a case report, *Pol Arch Med Wewn*, 118(4);228-33, 2008
32. Yan Beauverd, Martine Louis-Simonet et coll, Surveillance biologique des héparines et du fondaparinux, *Rev Med Suisse*, 2011;7:2014-2017
33. Vaubourdolle M, Physiologie de l'hémostase primaire et de la coagulation, *Biochimie et Hématologie* tome 2, 3ième édition, le moniteur internat, p839, 09/2013
34. Albanèse, Le temps de quick, *EMC ; Stomatologie*, Elsevier SAS, 90-20-0180, 2003
35. Raimondo D, Tuttolomondo A, Antivitamin K in drugs in stroke prevention, *Curr Vasc Pharmacol*, 11(6):817-23, 2013
36. Bal U, Aydinalp A, Yilmaz K et coll, The effects is a low INR on thromboembolic, *J Cardiothorac Surg*, 7;9(1); 79, 2014
37. Keeling D, Bagli, T, Campbell T, Guidelines on oral anticoagulation with warfarin fourth edition, *British Journal Of Haematology*, doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x, 2011
38. Collège d'experts, Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire, médecine buccale chirurgie buccale, Vol. 12, n° 4, p. 188, 2006
39. Collège d'experts, Use of INR for monitoring warfarin treatment, *Bests tests*, pp. 14-19, 2010
40. Albanèse, Temps de thrombine, *EMC ; Biologie médicale*, Elsevier SAS, 90-20-0195, 2003
41. Rem J, Duckert F, Fridrich R, Subcutaneous small heparin doses for the prevention of thrombosis in general surgery and urology, *Schweiz Med Wochenschr*, 28;105(26):827-35, 1975
42. Mueck W, Schwers S, Stampfuss J, Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring, *Thromb J*, 28;11(1):10, doi: 10.1186/1477-9560-11-10, 2013
43. Daubert J-C, Fauchier L, Fibrillation atriale et risque thrombo-embolique, *la revue du praticien médecine générale*, Tome 26, n° 887, p. 624-5, 2012
44. Fenger-Eriksen C, Munster AM, Grove EL, New oral anticoagulants - clinical indications, monitoring and treatment of acute bleeding complications, *Acta Anaesthesiol Scand*, 58(6): 651-9. doi: 10.1111/aas.12319, 2014
45. Helin T, Pakkanen A, Lassila R, et coll, Laboratory assessment of novel oral anticoagulants : method suitability and variability between coagulation laboratories. *Clin Chem*, 59(5):807- 14, doi: 10.1373/clinchem.2012.198788, 2013
46. Brieger D, Curnow J, Anticoagulation : a GP primer on the new oral anticoagulants, *Focus Cardiology*, Vol. 43, n°5, pp. 254-9, 2014

47. Lindahl T, Baghaei F, Inger Fagerberg B, Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays, *Thromb Haemost*, 105(2):371-8, doi: 10.1160/TH10-06-0342, 2011
48. Love, Ferrell C, Chandler WL, Monitoring direct thrombin inhibitors with a plasma diluted thrombin time, *Thromb Haemost*, 98(1):234-42, pp. 234-242, 2007
49. Siguret V, Gouin-Thibault I, Sie P, Dabigatran etexilate et examens de biologie médicale, *Agence National des sécurité du médicament et produits de santé*, 2013
50. Dager W, Gosselin R, Kitchen S, et coll, Dabigatran effects on the international Normalized ratio, Activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: a multicenter, in vitro study., *Ann Pharmacother*; 46(12):1627-36, doi: 10.1345/aph.1R179, 2012
51. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et coll, Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor, *Thromb Haemost*, 103(6):1116-27, doi: 10.1160/TH09-11-0758, 2010
52. Gouin-Thibault I, Sié P, Rivaroxaban et tests de biologie médicale, *Agence National des sécurité du médicament et produits de santé*, 2012
53. Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-Xa assays, *J Thromb Haemost*, doi: 10.1111/jth.12649, 2014
54. Samama M, Contant G, Spiro E, Laboratory assessment of rivaroxaban : a review, *Thrombosis Journal*, 11:11, 2013
55. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Assays for measuring rivaroxaban : their suitability and limitations. *Ther Drug Monit*, 32(6):673-9, doi: 10.1097/FTD.0b013e3181f2f264, 2010
56. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost*, 111(2):240-8. doi: 10.1160/TH13-06-0470, 2014
57. Siegal DM, Crowther MA, Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants, *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(7):489-498b. doi: 10.1093/eurheartj/ehs408. Epub 2012 Dec 7.
58. Chin PK, Wright DF, Patterson DM,, A proposal for dose-adjustment of dabigatran etexilate in atrial fibrillation guided by thrombin time, *Br J Clin Pharmacol*, doi: 10.1111/bcp.12364, 2014
59. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate, *Thromb Haemost*, 107(5):985-97, doi: 10.1160/TH11-11-0804, 2012
60. Mani H, Lindhoff-Last E, New oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness, *Drug Des Devel Ther*. 2014 Jun 17;8:789-798. eCollection 2014.

61. Samama M, Conard J, Horellou MH, Two new anticoagulants available in 2010--Dabigatran Etexilate and Rivaroxaban: expected progresses--raised problems, *Ann Pharm Fr*, 68(6):359-69, doi: 10.1016/j.pharma.2010.08.001, 2010
62. Samama M, Conard J, Flaujac C, Pharmacologic heterogeneity of new anticoagulants, *J Mal Vasc*, Suppl 1:S10-5, doi: 10.1016/S0398-0499(11)70002-6, 2011
63. Samama M, Contant G, Spiro et coll, Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls, *Thromb Haemost*, 107(2):379-87. doi: 10.1160/TH11-06-0391, 2012
64. Cui Y, Song Y, Wang J, Single and multiple dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in healthy Chinese subjects, *Clin Pharmacol*, 5:177-84, doi: 10.2147/CPAA.S51981, 2013
65. Gosselin R, Hawes E, Moll S, Performance of various laboratory assays in the measurement of dabigatran in patients receiving therapeutic doses: a prospective study based on peak and trough plasma levels, *Am J Clin Pathol*, 141(2):262-7, doi: 10.1309/AJCPRNUMI4PVSJ7Q, 2014
66. Collège d'experts, Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance, Agence National des sécurité du médicament et produits de santé, Juillet 2012
67. Favalaro EJ, Lippi G, The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing, *Biochem Med (Zagreb)*, 22(3):329-41, 2012
68. Bauer A, Pros and cons of new oral anticoagulants, *American Society of Hematology*, 464- 70. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.464, 2013
69. Fakhri HR, Janket S, Jackson E et coll, Tutorial in oral antithrombotic therapy: Biology and dental implications, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18(3):e461-72, 2013
70. Davis C, Robertson C, Shivakumar S et coll, Implications of Dabigatran, a Direct Thrombin Inhibitor, for Oral Surgery Practice, *J Can Dent Assoc*. 2013;79:d74.
71. Dminon J-M, Borgons P, Usage des nouvelles molécules anticoagulantes dans la pratique quotidienne, *Journée médicale du CHR de la Citadelle*, pp. 10, 2012
72. Romond K, Miller C, Henry R et coll, Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: a case report, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 116(3):e191-5. doi: 10.1016/j.oooo.2013.05.001, 2013
73. Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S et coll, Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery, *Engl J Med*, 320(13): 840-3, 1989
74. Ward C, Conner G, Donnan G et coll, Practical management of patients on apixaban: a consensus guide, *Thromb J*, 11(1):27, doi: 10.1186/1477-9560-11-27, 2013

75. Heindl B, Spannagl M., New oral anticoagulants. Consequences for perioperative coagulation diagnostics and therapy, *Anaesthetist*, Dec;58(12):1252-5, doi: 10.1007/s00101-009-1623-z, 2009
76. [No authors listed], Bleeding with dabigatran, rivaroxaban, apixaban. No antidote, and little clinical experience, *Prescrire Int*, 22(139):155-9, 2013
77. Lévy S, Newer clinically available antithrombotics and their antidotes, *J Interv Card Electrophysiol*, doi 10.1007/s10840-014-9910-2, 2014
78. Breuer G, Weiss DR, Ringwald J, New direct oral anticoagulants in the perioperative setting, *Curr Opin Anaesthesiol*, 27(4):409-19, doi: 10.1097/ACO.000000000000100, 2014
79. Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Martín-Piedra MA, Dabigatran and rivaroxaban, new oral anticoagulants. new approaches in dentistry, *J Clin Exp Dent*, 2(1):e1-5, 2010
80. Babilonia K, Trujillo T, The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants, *Thromb J*, 12:8, doi: 10.1186/1477-9560-12-8, 2014
81. Makris M, Joost J. Van Veen, Campbell R, Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents, *British Journal of Haematology*, 160, 35–46, 2012
82. Pernoda G, Albaladejob P, Godierc A, Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP), *Archives of Cardiovascular Disease*, 106, 382—393, 2013
83. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate, *Circulation*, 124(14):1573-9b doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017, 2011
84. Samama CM, Pernod G, Albaladejo P, Gestion péri-opératoire des nouveaux anticoagulants oraux, *La presse médicale*, Tome 43, n°86, 2014
85. Pernod G, 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 Reanim* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2013.04.016>
86. Sié P, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *Ann Fr Anesth Reanim* (2011), doi:10.1016/j.annfar.2011.06.018
87. Rose A, Pharm D et coll, Periprocedural Anticoagulation – Adult – Inpatient and Ambulatory – Clinical Practice Guideline, *UWHealth*, p3, 2013

88. Groupe de travail, Recommandations pour la prise en charge des patients sous AVK, Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale en collaboration avec la Société française de cardiologie, vol 12 n° 4, p. 188, 2006

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Approbation – Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ou improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire (1).

Lu et approuvé,

Vu,
Nice, le

Le Président du jury,

Le Doyen de la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'UNS

Professeur

Professeur Armelle MANIERE

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

AUTHIER Cyrille

**NOUVEAUX ANTICOAGULANTS :
DONNEES ACTUELLES ET PRECAUTIONS
EN CHIRURGIE ORALE**

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, 2015, 42-57-15-03

Directeur de thèse : Docteur COCHAIS

Mots-clés : Nouveaux anticoagulants, NACO, Chirurgie orale, Hémostase, Examens biologiques, Hémorragie.

Résumé :

Les NACO, prescrits depuis 2008, répondent à un besoin thérapeutique dans le cadre de pathologies cardiaques particulières ou d'instabilité du traitement par AVK chez certains patients. Les NACO, pour lesquels le risque hémorragique ne peut être évalué clairement, n'impliquent pas les mêmes facteurs de la coagulation que les AVK. Par ailleurs, en cas d'hémorragie post-opératoire non contrôlable localement, il n'existe pas d'antidotes spécifiques aux NACO. Ainsi, l'utilisation des NACO constitue une difficulté réelle pour le Chirurgien oral qui ne peut évaluer précisément le risque hémorragique local. Le but de ce travail est de synthétiser les données actuelles concernant la conduite à tenir, à partir d'une revue de la littérature. Celle-ci traite de l'action des NACO, en fonction de leur posologie, dans le processus de coagulation et des précautions pré-opératoires visant à prévenir, le plus efficacement possible, le risque hémorragique lié à cette médication dont la prescription tend à être de plus en plus fréquente.

Adresse de l'auteur : 239, boulevard du Mont Boron, 06300 Nice