



**HAL**  
open science

# Étude prospective sur la gestion péri-opératoire des anticoagulants oraux direct chez les patients subissant une intervention de chirurgie orale. 1ère partie : revue de la littérature et mise en place du protocole d'étude

Laura Puvieux

## ► To cite this version:

Laura Puvieux. Étude prospective sur la gestion péri-opératoire des anticoagulants oraux direct chez les patients subissant une intervention de chirurgie orale. 1ère partie : revue de la littérature et mise en place du protocole d'étude. Chirurgie. 2017. dumas-01622193

**HAL Id: dumas-01622193**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01622193>**

Submitted on 24 Oct 2017

**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.

**Etude prospective sur la gestion péri-opératoire  
des anticoagulants oraux directs chez les patients  
subissant une intervention de chirurgie orale  
1<sup>ère</sup> partie : revue de la littérature et mise en  
place du protocole d'étude**

**THESE**

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille  
(Doyen : Monsieur le Professeur Jacques DEJOU)

Aix Marseille Université  
(Président : Monsieur le Professeur Yvon BERLAND)

Le 22 septembre 2017

par

**PUVIEUX Laura**

née le 07 Juin 1992

à MARSEILLE

**Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire**

**EXAMINATEURS DE LA THESE :**

Président	: Monsieur le Professeur	B. FOTI
Asseseurs	: Monsieur le Docteur	J.H. CATHERINE
	Monsieur le Docteur	P. LAURENT
	<u>Monsieur le Docteur</u>	<u>R. LAN</u>



**Etude prospective sur la gestion péri-opératoire  
des anticoagulants oraux directs chez les patients  
subissant une intervention de chirurgie orale  
1<sup>ère</sup> partie : revue de la littérature et mise en  
place du protocole d'étude**

**THESE**

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille  
(Doyen : Monsieur le Professeur Jacques DEJOU)

Aix Marseille Université  
(Président : Monsieur le Professeur Yvon BERLAND)

Le 22 septembre 2017

par

**PUVIEUX Laura**

née le 07 Juin 1992

à MARSEILLE

**Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire**

**EXAMINATEURS DE LA THESE :**

Président	: Monsieur le Professeur	B. FOTI
Assesseurs	: Monsieur le Docteur	J.H. CATHERINE
	Monsieur le Docteur	P. LAURENT
	<u>Monsieur le Docteur</u>	<u>R. LAN</u>

# FACULTÉ D'ODONTOLOGIE

## UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

DOYENS HONORAIRES	Professeur Professeur Professeur	A. SALVADORI R. SANGIUOLO <sup>†</sup> H. ZATTARA
DOYEN	Professeur	J. DEJOU
VICE – DOYEN CHARGÉ DES ENSEIGNEMENTS DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE FORMATION INITIALE	Professeur	J.D. ORTHLIEB
VICE – DOYEN CHARGÉ DE LA RECHERCHE DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE LA RECHERCHE	Professeur	C. TARDIEU
DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE FORMATION CONTINUE	Professeur	V. MONNET-CORTI
CHARGÉS DE MISSION	Professeur Docteur Docteur	A. RASKIN P. SANTONI F. BUKIET
RESPONSABLE DES SERVICES ADMINISTRATIFS	Madame	C. BONNARD
PROFESSEURS ÉMÉRITES	Professeur Professeur Professeur	J. J. BONFIL F. LOUISE O. HUE

### DOCTEURS HONORIS CAUSA DE L'UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

PRÉSIDENT DE LA SECTION DE LA MÉDECINE DENTAIRE UNIVERSITÉ DE GENÈVE – SUISSE	J.N. NALLY	1972
DOYEN DE LA FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE UNIVERSITÉ DE PITTSBURGH – PENNSYLVANIE - USA	E. FOREST <sup>†</sup>	1973
DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE UNIVERSITÉ DE GENÈVE – SUISSE	L.J. BAUME	1977
DOYEN HONORAIRE DE LA FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE UNIVERSITÉ DE BOSTON - MASSACHUSETTS – USA	H.GOLDMAN <sup>†</sup>	1984
UNIVERSITÉ DE GÖTEBORG – SUÈDE	P.I. BRÅNEMARK	1997

56 <sup>ème</sup> SECTION : DEVELOPPEMENT CROISSANCE ET PREVENTION
---

### 56.1 ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE

Professeur	C. TARDIEU *	Assistant	I. BLANCHET
Maître de Conférences	D. BANDON	Assistant	C. KHOURY
Maître de Conférences	A. CHAFAIE	Assistant	V. MAGNAN
		Assistant	N. RENO

### 56.2 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Maître de Conférences	J. BOHAR	Assistant	M. BARBERO
Maître de Conférences	E. ERARD	Assistant	L. LEVY-DAHAN
Maître de Conférences	J. GAUBERT	Assistant	S. MARION des ROBERT
Maître de Conférences	M. LE GALL*	Assistant	C. MITLER
Maître de Conférences	C. PHILIP-ALLIEZ	Assistant	A. PATRIS-CHARRUET
		Assistant	J. SCHRAMM

### 56.3 PRÉVENTION - ÉPIDÉMIOLOGIE - ÉCONOMIE DE LA SANTÉ - ODONTOLOGIE LÉGALE

Professeur	B. FOTI *	Assistant	J. SCIBILIA
Maître de Conférences	D. TARDIVO		

\*Responsable de la sous-section

57 <sup>ème</sup> SECTION : SCIENCES BIOLOGIQUES, MÉDECINE ET CHIRURGIE BUCCALE
--

57.1 PARODONTOLOGIE

Professeur	V. MONNET-CORTI *	Assistant	A. BOYER
		Assistant	V. MOLL
		Assistant	A. MOREAU
		Assistant	M. PIGNOLY

57.2 CHIRURGIE BUCCALE – PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE - ANESTHÉSIOLOGIE – RÉANIMATION

Maître de Conférences	D. BELLONI	Assistant	J. GARCONNET
Maître de Conférences	J. H. CATHERINE *	Assistant	E. MASSEREAU
Maître de Conférences	P. ROCHE-POGGI	Assistant	E. QUINQUE

57.3 SCIENCES BIOLOGIQUES BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMO-PATHOLOGIE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE

Maître de Conférences	P. LAURENT	Assistant	C. LE FOURNIS
-----------------------	------------	-----------	---------------

65<sup>ÈME</sup> SECTION : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeur	I. ABOUT* (Responsable de la sous-section 57.3)
------------	---

\*Responsable de la sous-section

58<sup>ème</sup> SECTION :  
SCIENTES PHYSIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, ENDODONTIQUES ET PROTHETIQUES

58.1 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Professeur	H. TASSERY	Assistant	B. BALLESTER
Maître de Conférences	G. ABOUDHARAM	Assistant	H. DE BELENET
Maître de Conférences	F. BUKIET	Assistant	A. FONTES
Maître de Conférences	C. PIGNOLY	Assistant	M. GLIKPO
Maître de Conférences	L. POMMEL *	Assistant	S. MANSOUR
Maître de Conférences	E. TERRER	Assistant	L. ROLLET
Maître de Conférences associé	M. GUIVARC'H		

58.2 PROTHÈSE PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE TOTALE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE

Professeur	M. RUQUET		
Maître de Conférences	G. LABORDE	Assistant	M. DODDS
Maître de Conférences	M. LAURENT	Assistant	A. FERDANI
Maître de Conférences	B.E. PRECKEL	Assistant	C. MENSE
Maître de Conférences	P. SANTONI *	Assistant	C. NIBOYET
Maître de Conférences	G. STEPHAN	Assistant	A. REPETTO
Maître de Conférences	P. TAVITIAN	Assistant	A. SETTE
Maître de Conférences	A. TOSELLO		

58.3 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES OCCLUSODONTOLOGIE, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Professeur	J. DEJOU	Assistant	T. GIRAUD
Professeur	J. D. ORTHLIEB *	Assistant	M. JEANY
Professeur	A. RASKIN		
Maître de Conférences	A. GIRAUDEAU		
Maître de Conférences	B. JACQUOT		
Maître de Conférences	J. P. RÉ		

\*Responsable de la sous-section

Au président du jury,

Monsieur le Professeur **FOTI Bruno**,

Vous nous faites l'honneur et le plaisir d'accepter la présidence de notre jury.

Vous avez rendu nos études plus agréables, merci pour votre disponibilité, votre sympathie et votre humour.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur **LAN Romain**,

Je vous remercie tout particulièrement d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de siéger au sein de ce jury.

Votre engagement et votre efficacité ont été un moteur dans l'accomplissement de cette thèse.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordé tout au long de ce travail. Je souhaite de tout cœur que votre carrière universitaire aboutisse au meilleur.

Veillez recevoir ici le témoignage de mon immense estime et ma profonde reconnaissance pour votre compétence et votre bienveillance.

A Monsieur le Docteur **CATHERINE Jean-Hugues**,

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

Nous avons beaucoup apprécié votre enseignement, votre rigueur et votre compétence.  
Veuillez recevoir ici la marque de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur **LAURENT Patrick**,

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

Veillez recevoir ici le témoignage de notre profond respect.

INTRODUCTION.....	1
PARTIE 1 : RAPPELS MEDICAUX-PHARMACOLOGIQUES SUR LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE, LES AOD ET LEURS PRISES CHARGES EN CHIRURGIE ORALE	
1. La maladie thrombo-embolique.....	3
1.1. Sur le plan veineux : thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.....	3
1.1.1. Généralités.....	3
1.1.2. Epidémiologie.....	3
1.1.3. Les facteurs étiologiques de la maladie thrombo-embolique veineuse.....	4
1.1.4. Signes Cliniques de la maladie thrombo-embolique veineuse.....	6
1.2. Sur le plan artériel : accident vasculaire cérébral ischémique.....	7
1.2.1. Généralités.....	7
1.2.2. Epidémiologie.....	8
1.2.3. Les facteurs de risque de l'accident vasculaire cérébral.....	9
1.2.4. Etiologies de l'accident vasculaire cérébral.....	10
1.2.4.1 L'athérosclérose.....	10
1.2.4.2 Les cardiopathies emboligènes.....	11
1.2.4.3 Autres causes rares.....	12
1.2.5. Signes cliniques de l'accident vasculaire cérébral ischémique.....	13
1.3. Evaluation des risques thromboemboliques et hémorragiques avant un traitement anticoagulant.....	15
1.3.1. <i>Le score CHA2DS2-VASc</i> .....	15
1.3.2. <i>Le score HAS-BLED</i> .....	17
2. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD).....	19
2.1. Contexte.....	19
2.2. Pharmacocinétique et mode d'action.....	21
2.3. Indications et posologies des anticoagulants oraux directs.....	24
2.4. Contre-indications des anticoagulants oraux directs.....	25
2.5. Effets indésirables des AOD :.....	26
2.6. Interactions médicamenteuses.....	28
2.6.1. Interactions communes à tous les anticoagulants oraux directs.....	28
2.6.2. Interaction spécifique à chaque médicament.....	30
2.7. Contrôle de l'activité des AOD en médecine.....	33
2.7.1. Les différents tests et leurs effets.....	34
2.7.1.1. Le temps de céphaline activé (TCA).....	34
2.7.1.2. Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP).....	35
2.7.1.3. Le temps de thrombine (TT).....	36
2.7.1.4. Le temps d'écarine (ECT).....	36
2.7.1.5. La mesure spécifique de l'activité anti-Xa et de l'activité de l'anti- IIa.....	37
2.7.2. Pourquoi pas d'INR ?.....	38
2.7.3. Prise en charge des AOD en cas de chirurgie.....	39
3. Anticoagulants oraux directs et chirurgie orale.....	41
3.1. Evaluation du risque hémorragique en chirurgie orale.....	41
3.1.1. L'interrogatoire médical.....	41
3.1.2. L'examen clinique pré-opératoire.....	43
3.2. Prise en charge du patient sous AOD.....	46
3.2.1. Arrêt ou Maintient des AOD.....	47
3.2.2. Tests biologiques pour évaluer le risque hémorragique.....	49
3.2.3. Anesthésie.....	50
3.2.4. Phase chirurgicale.....	51
3.2.5. Méthodes d'hémostases locales pour contrôler le risque hémorragique.....	51

3.2.5.1.	Sutures.....	52
3.2.5.2.	Technique d'hémostase par compression.....	52
3.2.5.3.	Technique d'hémostase avec les colles chirurgicales .....	53
3.2.5.4.	Acide tranexamique .....	55
3.2.6.	Le suivi et les conseils post-opératoires .....	57
3.2.7.	Traitement curatif des complications hémorragiques .....	58

**PARTIE 2 : MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE D'ETUDE PROSPECTIVE SUR LA GESTION PER- ET POST-OPERATOIRE DES PATIENTS TRAITES PAR ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS LORS D'UN GESTE DE CHIRURGIE ORALE .**

4.	Intérêts et justification de l'étude.....	60
5.	Type d'étude .....	63
5.1.	Population .....	63
5.2.	Objectif principal .....	63
5.3.	Objectifs secondaires .....	64
5.4.	Critères d'inclusion .....	64
5.5.	Critères de non inclusion .....	64
5.6.	Critères d'exclusions.....	65
5.7.	Déroulement de l'étude.....	66
5.8.	Schéma de l'étude .....	68
5.9.	Standardisation et reproductibilité des protocoles chirurgicaux .....	69
5.10.	Durée de participation à l'étude de chaque patient .....	71
5.11.	Durée de l'étude et nombre de cas prévisionnel .....	71
5.12.	Critères d'évaluation .....	71
5.13.	Évaluation de l'hémorragie peri-opératoire .....	73
5.14.	Procédures d'hémostases .....	74
5.15.	Évaluation de l'hémorragie postopératoire .....	75
5.16.	Prise en charge du saignement post-opératoire par le praticien en cas de visite supplémentaire .....	76
6.	Statistiques, limites et data management .....	77
6.1.	Analyse statistique .....	77
6.2.	Limites de l'étude .....	77
6.3.	Modifications possibles du protocole avant sa mise en application .....	77
6.4.	Résultats attendus.....	78
6.5.	Data management.....	78
7.	Ethique et aspects administratifs.....	80
7.1.	Sécurité .....	80
7.2.	Aspects administratifs, réglementaires et éthiques .....	81
7.3.	Faisabilité du protocole de recherche.....	82
	CONCLUSION .....	83

**BIBLIOGRAPHIE**

**ANNEXES**

## Tables des tableaux

Tableau 1 : Facteurs étiologiques transitoires .....	4
Tableau 2 : Facteurs étiologiques persistants .....	5
Tableau 3 : Taux d'AVC et fibrillation atriale selon l'âge .....	12
Tableau 4 : La maladie thromboembolique veineuse versus artérielle.....	14
Tableau 5 : Le score CHA2DS2-VASc .....	16
Tableau 6 : Le score HAS-BLED .....	18
Tableau 7: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des anticoagulants oraux .....	23
Tableau 8 : Principales contre-indications et effets indésirables des AOD.....	27
Tableau 9 : Principales interactions médicamenteuses des AOD .....	32
Tableau 10 : Valeurs seuils des tests de la coagulation au-delà desquelles le risque hémorragique est majoré.....	37
Tableau 11 : Les effets des différents tests de la coagulation sur fondaparinux, rivaroxaban, apixaban et dabigatran .....	38
Tableau 12 : Conduite à tenir en cas de chirurgie urgente chez les patients sous AOD. Dosage valable pour le rivaroxaban et dabigatran.....	40
Tableau 13 : Âge et comorbidités associés à une augmentation du risque d'événement hémorragique chez les patients traités par un antithrombotique.....	42
Tableau 14 : Âge et comorbidités associés à une augmentation du risque d'événement hémorragique chez les patients traités par un antithrombotique.....	45
Tableau 15 : Identification des gestes déconseillés et contre-indiqués de la SFCO .....	46
Tableau 16 : Principaux agents hémostatiques utilisés en chirurgie orale .....	56

## Tables des figures

Figure 1 : Dernières étapes de la cascade de coagulation.....	21
Figure 2 : Site d'action des AOD dans le schéma de la coagulation sanguine .....	22
Figure 3 : Arbre décisionnel de prise en charge des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en chirurgie orale .....	48
Figure 4 : Protocole d'arrêt et de reprise d'un AOD sans relais héparinique pour une chirurgie à risque hémorragique élevé .....	49
Figure 5 : Flow chart résumé de l'étude .....	68

## Annexes

Annexe 1 : Principales indications et posologies des AOD

Annexe 2 : Indications et posologies des AOD pour les situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée

Annexe 3 : Calendrier prévisionnel

Annexe 4 : Lettre d'information, formulaire de consentement et notice explicative

Annexe 5 : Questionnaire patients étude Aodent

## Liste des abréviations

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens.

AIT : Accident Ischémique Transitoire.

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

AUC : Area Under Curve (paramètre pharmacocinétique).

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

AVK = Anti Vitamine-K

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

Cl = Clairance à la créatinine

CYP = Cytochromes P450

EP = Embolie Pulmonaire

FA = Fibrillation Auriculaire

HAS : Haute Autorité de Santé.

HTA : HyperTension artérielle.

IDM : Infarctus Du Myocarde.

INR : International Normalized Ratio.

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline.

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine.

MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse.

NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux.

RR : Risque Relatif.

P-gp = P-glycoprotéine

TCA : Temps de Céphaline Activée

TQ : Temps de Quick.

TVP = Thrombose Veineuse Profonde

UI : Unité Internationale.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

## INTRODUCTION

Les pathologies thrombo-emboliques constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. On distingue les thromboses veineuses (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et les thromboses artérielles (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). Elles se caractérisent par une obstruction complète ou partielle d'un vaisseau sanguin. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde, on estime à 17,5 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires par an, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Elles représentent ainsi un problème majeur de santé publique. (1)

Les anticoagulants oraux de type antivitamine K (AVK), héparines, héparinoïdes et autres anticoagulants injectables ont constitué à eux seuls l'arsenal thérapeutique disponible de la prévention et du traitement des pathologies thromboemboliques depuis plus de 60 ans. Ils ont largement démontré leur efficacité, ont un rapport bénéfice/risque bien établi et près d'un million de patients par an en France sont concernés par ces médicaments. (2)

Néanmoins, ils sont associés à une forte iatrogénie médicamenteuse (c'est la classe médicamenteuse responsable du plus grand nombre d'hospitalisations / an en France), à un intervalle thérapeutique étroit et à une grande variabilité intra- et interindividuelle qui imposent un suivi régulier. Ils représentent environ 13% des hospitalisations pour effet indésirable (17000 personnes). On estime qu'entre 3000 et 4000 décès chaque année en France sont dus aux complications hémorragiques liées à un traitement par AVK (3)(4). La diversité des sources de variabilité et leurs graves conséquences expliquent la nécessité du développement d'une nouvelle classe.

De nouveaux médicaments développés par l'industrie pharmaceutique ont fait leur entrée sur le marché en 2008 : les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) maintenant appelés anticoagulants oraux directs (AOD). Ils représentent, en seconde intention, selon les indications, une alternative aux AVK et/ou aux héparines de bas poids moléculaires. Ils sont à ce jour au nombre de quatre : le dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>), le rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), l'apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) et l'edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>). Leurs modes d'action sont différents et ils présentent l'avantage d'avoir une action directe et rapide sur l'anticoagulation ainsi qu'une absence de surveillance biologique de routine et une posologie fixe.

Cependant, ils présentent également des inconvénients à ne pas négliger tels qu'une élimination dépendante de la fonction rénale et l'absence d'antidote spécifique en cas d'hémorragie ou d'intervention chirurgicale en urgence. Ces AOD étant appelés à se développer dans une population vieillissante et donc fragile, leur utilisation nécessite donc de maîtriser ces différents paramètres afin d'éviter les mésusages. (5) (6)

Du fait de l'apparition récente de ces nouveaux anticoagulants, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée dans la littérature de haut niveau de preuve concernant l'incidence des complications hémorragiques et thrombo-emboliques lors d'un geste de chirurgie orale. Le problème majeur avec les nouveaux anticoagulants oraux est que le risque hémorragique est difficilement prévisible, chiffrable et évaluable. La prise en charge de ces patients lors de procédures chirurgicales est un défi clinique, d'autant plus que les gestes chirurgicaux bucco-dentaires sont les actes médicaux les plus souvent exercés pour cette population. L'interruption du traitement anticoagulant oral augmente temporairement le risque de thromboembolie et le maintien du peut augmenter le risque hémorragique en per- et post-opératoire.

Hormis les recommandations de la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) de 2015 sur la gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotique en chirurgie orale (grade AE – avis d'expert), uniquement basées concernant les AOD à partir d'une position dégradée de celle des AVK, aucun consensus n'est à ce jour établi quant à la prise en charge de ces patients lors de gestes de chirurgie orale. La mise en place de nouvelles études cliniques est donc nécessaire afin de mieux appréhender la gestion des risques hémorragiques et thrombo-emboliques peri-opératoires des patients traités par AOD.

C'est dans cette démarche que ce travail propose, après un rappel sur la maladie thrombo-embolique, la pharmacologie des AOD et la prise en charge de ces patients traités par AOD lors de gestes de chirurgie orale, le protocole d'une étude prospective sur la gestion per- et post-opératoire des patients traités par AOD et devant subir une intervention chirurgicale orale.

## 1. La maladie thrombo-embolique

### 1.1. Sur le plan veineux : thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

#### 1.1.1. Généralités

La maladie thrombo-embolique veineuse est causée par l'apparition d'un caillot ou thrombus constitué *in situ* obstruant de façon partielle ou complète une veine et altérant la circulation sanguine. Les deux manifestations cliniques sont la thrombose veineuse profonde et sa complication majeure et vitale, l'embolie pulmonaire.

La thrombose veineuse profonde est caractérisée par la présence d'un caillot au niveau des veines profondes des membres pelviens. L'embolie pulmonaire se déclare lorsque le caillot migre dans la circulation pulmonaire et notamment l'artère pulmonaire ou l'une de ses branches. Une forme grave peut aboutir à une mort subite dû à une augmentation brutale des résistances artérielles pulmonaires. (7)

#### 1.1.2. Epidémiologie

L'incidence réelle de la maladie thromboembolique veineuse, en fonction de la période et de la méthodologie considérées, est difficile à apprécier allant de 0,45 à 1,45 ‰ pour les thromboses veineuses profondes et de 0,2 à 1 ‰ pour les embolies pulmonaires. Cette incidence augmente avec l'âge pour passer de 0,06 ‰ entre 20 et 29 ans à 5,64 ‰ entre 70 à 79 ans. (8) D'une manière générale, on considère que la maladie thromboembolique (Thrombose Veineuse Profonde + Embolie Pulmonaire) constitue la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité d'origine cardiovasculaire (après l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du Myocarde), avec 1 à 2 cas par an pour 1000 habitants. (9)

L'incidence de cette maladie reste donc encore à ce jour élevée.

### 1.1.3. Les facteurs étiologiques de la maladie thrombo-embolique veineuse

La maladie thromboembolique veineuse est une maladie multifactorielle avec des facteurs étiologiques similaires pour la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. On distingue deux types de facteurs étiologiques : les facteurs transitoires (tableau 1) correspondant à une situation à risque et les facteurs persistants (tableau 2) qui conditionnent la durée du traitement anticoagulant. (10) (11) (12) (13) (14)

<b>FACTEURS TRANSITOIRES</b>
<p><b>Chirurgie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Orthopédie (prothèse de hanche ou de genou -50%)</li><li>• Abdominale lourde</li><li>• Neurochirurgie</li></ul>
<p><b>Traumatologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fractures, contusions, entorses</li></ul>
<p><b>Obstétrique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Grossesse (x5)</li><li>• Accouchement (césarienne, post-partum immédiat = 6 semaines)</li><li>• Avortement</li></ul>
<p><b>Immobilisation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alitement</li><li>• Paralysie</li><li>• Immobilisation plâtrée</li><li>• Voyage</li></ul>

*Tableau 1 : Facteurs étiologiques transitoires (14)*

## FACTEURS PERSISTANTS

**Age (>60 ans)**

**Antécédents personnels de maladie thromboembolique**

**Thrombophilies constitutionnelles :**

- Déficit en antithrombine, protéine C, protéine S
- Mutation Leiden du facteur V
- Mutation 20210 du gène de la prothrombine

**Thrombophilies acquises :**

- Syndrome des antiphospholipides
- Syndrome néphrotique

**Cancers : Tumeurs solides,**

- Leucémies, syndrome myéloprolifératifs, dysglobulinémies

**Maladies inflammatoires**

- Infections chroniques
- Entéropathies inflammatoires, Behçet, lupus, thromboangéite oblitérante

**Maladie cardio-vasculaire et respiratoire :**

- Infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque
- Accident vasculaire cérébral
- Insuffisance veineuse chronique
- Insuffisance respiratoire chronique

**Médicaments :**

- Oestroprogestatifs (x2)
- Traitement par stimulation ovarienne
- Traitement substitutif de la ménopause, modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes
- Tamoxifène
- Héparine

**Compression veineuse : syndrome de Cockett**

**Obésité**

*Tableau 2 : Facteurs étiologiques persistants (14)*

#### 1.1.4. *Signes Cliniques de la maladie thrombo-embolique veineuse* (12) (15) (16)

Le diagnostic de la maladie thrombo-embolique peut être évoqué dans deux situations : suspicion de thrombose veineuse profonde ou suspicion d'embolie pulmonaire.

##### ➤ **Suspicion de Thrombose veineuse profonde**

- **Douleur** : il s'agit du signe d'appel le plus fréquent (60 %). Elle relève de plusieurs mécanismes : la stase, le spasme et l'inflammation de la veine et peut être spontanée, minime ou absente. Elle doit être exagérée ou provoquée par la palpation le long des trajets veineux, par le ballottement ou la compression manuelle du mollet ou par la dorsiflexion du pied, c'est le signe de Homans qui n'est pas spécifique et peut aussi s'observer dans certaines atteintes musculotendineuses ou articulaires.

- **Œdème** : il est dur, résistant et ne prend pas le godet. La peau est de couleur blanche luisante avec une augmentation de la température locale et une dilatation des veines superficielles. Selon la topographie de l'obstruction, il est limité à la jambe (thrombose poplitée) ou s'étend à tout le membre pelvien (thrombose fémoro-iliaque).

- **Signes inflammatoires** : une élévation de la température cutanée, un aspect érythémateux ou luisant de la jambe, un fébricule aux alentours de 39°C peuvent être observés.

- **Forme Clinique** : Parmi les différentes formes cliniques il faut retenir en particulier la phlébite bleue. Son caractère très obstructif est responsable d'un retentissement artériel avec ischémie du membre. Appelée aussi thrombose veineuse ischémiante, il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale.

### ➤ **Suspicion d'une embolie pulmonaire : (12) (16)**

La **dyspnée** est le signe clinique le plus fréquent et le plus évocateur, il peut également être retrouvé une **douleur thoracique** de type pleurale, une **hyperthermie** modérée ainsi qu'une **tachycardie**.

Tout diagnostic doit être confirmé avec des examens complémentaires tels qu'une échographie de Doppler, un examen biologique (les D-dimères) et un angioscanner.

## **1.2. Sur le plan artériel : accident vasculaire cérébral ischémique**

### 1.2.1. Généralités

La maladie thrombo-embolique artérielle correspond à la formation d'un thrombus au niveau des artères ou du cœur. Il s'agit d'une pathologie évolutive diffuse touchant plusieurs territoires artériels :

- Au niveau des artères coronaires : l'infarctus du myocarde ;
- Au niveau des artères qui vascularisent les membres inférieurs : artériopathies périphériques ;
- Au niveau des artères qui vascularisent le cerveau (carotides internes et artères vertébrales) : accident vasculaire cérébral.

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un déficit neurologique focal de survenue soudaine (apparition en moins de 2 minutes) en relation avec une lésion du parenchyme cérébral par ischémie ou par hémorragie. Les AVC ischémiques sont les plus fréquents (80 à 85%). Il s'agit d'événements aigus principalement dus au blocage d'une artère empêchant le sang de parvenir au cerveau et représentent donc une urgence médicale absolue. (1) (14)

### ➤ **Les AVC ischémiques**

L'interruption de la circulation du sang est due à un caillot (sang coagulé) qui bouche une artère à destination du cerveau. La cause principale est l'athérosclérose : c'est une accumulation de dépôts de cholestérol sur les parois des artères. Ces dépôts se durcissent progressivement et forment des plaques d'athérome qui rétrécissent les artères et favorisent la formation du caillot.

Dans certains cas, un fragment de plaque peut aussi se détacher et aller obstruer une des artères à l'intérieur du cerveau. Parfois, l'origine de l'accident vasculaire cérébral provient de la formation d'un caillot sanguin à distance du cerveau, par exemple dans le cœur. Ce caillot est ensuite véhiculé par le sang jusqu'au cerveau. Cela peut arriver notamment lorsque le cœur bat rapidement et de manière irrégulière (fibrillation auriculaire).

### ➤ **Les AVC hémorragiques**

Ils sont plus rares. L'arrêt de la circulation du sang est dû à la rupture d'une artère du cerveau. La cause principale des AVC hémorragiques est une tension artérielle élevée. Dans certains cas, la rupture peut survenir sur une anomalie préexistante de l'artère : un anévrisme ou une malformation artério-veineuse.

#### 1.2.2. Epidémiologie

Les accidents vasculaires cérébraux représentent la première cause de handicap moteur acquis de l'adulte, soit 550 000 personnes vivant avec des séquelles et la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer.

L'incidence en France est de 150 000 cas par an, dont environ un quart de récurrence, à l'origine de 40 000 décès et de handicaps lourds pour 30 000 patients. Le risque de récurrence d'AVC à 5 ans est estimé entre 30 et 43 %. Le coût socio-économique des AVC est très élevé et fortement lié à l'importance des séquelles neurologiques. Ils représentent la troisième cause de mortalité pour les hommes (après les cancers et les cardiopathies ischémiques) et la première pour les femmes (avant les cardiopathies ischémiques et le cancer du sein). (17) (18)

Ils surviennent dans 75 % des cas chez des patients âgés de plus de 65 ans. (18)

L'amélioration du pronostic dépend de la qualité de la prévention primaire (diminuer l'incidence en prévenant des conduites individuelles à risque) et secondaire (diminuer la prévalence en détectant la présence d'une atteinte ou d'un facteur de risque) ainsi que de la rapidité de prise en charge diagnostique et thérapeutique à la phase aiguë.

### 1.2.3. *Les facteurs de risque de l'accident vasculaire cérébral* (19) (20)

Les facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux ischémiques recouvrent largement ceux des cardiopathies ischémiques mais l'ordre d'importance est différent :

- **Hypertension artérielle (HTA) :** On parle d'HTA lorsque que la tension artérielle est supérieure à 140/90mmHg. Elle représente le facteur de risque modifiable le plus important. Elle augmente le risque relatif (RR) de 4 environ et plus de la moitié des accidents vasculaire cérébraux surviennent suite à une HTA chronique.
- **Tabac :** Il augmente le risque relatif d'AVC de 1,5, c'est un important facteur de risque d'athérosclérose carotidienne. Le risque d'AVC diminue de moitié dans les deux à cinq ans suivant le sevrage, mais il reste supérieur à celui des non-fumeurs.
- **Diabète :** Le diabète est un facteur de risque majeur et indépendant d'infarctus cérébral dont il multiplie la fréquence par un facteur de 2 à 5. Le risque d'AVC chez le diabétique est de 1 à 1,5 % par an. Chez le diabétique, les infarctus cérébraux surviennent à un âge plus jeune (en moyenne de 3 ans) et sont plus souvent mortels.
- **L'âge (>65 ans) et les antécédents familiaux d'AVC.**
- **Obésité, sédentarité :** Le rôle de l'obésité comme facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral a été démontré avec un risque relatif voisin de 2, majoré par les facteurs de risque associés : hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie.
- **Contraception Orale :** L'utilisation des contraceptifs oraux est associée à une augmentation du risque d'infarctus cérébral, d'autant plus importante que la dose d'œstrogène est élevée (> 50µg) : il est alors multiplié par 5. Le risque augmente en cas d'âge supérieur à 35 ans ou si la prise de contraceptifs oraux est associée à d'autres facteurs de risque. Pour les contraceptifs oraux faiblement dosés, le risque reste débattu. Le mauvais contrôle des autres facteurs de risque (HTA et tabagisme notamment) augmente le risque de façon importante.

- **Hyperlipidémies** : C'est le facteur de risque majeur de l'infarctus du myocarde et apparaît comme un facteur de risque accessoire des AVC. Le risque d'infarctus cérébral augmente avec le taux de triglycérides, mais cette augmentation est modérée (risque relatif [RR] < 1,5) et pour certains limitée aux accidents liés à l'athérosclérose
- **Alcoolisme Chronique** : Une forte consommation augmente le risque de toutes les variétés d'AVC : hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie cérébrale et infarctus cérébral, alors qu'une consommation faible serait potentiellement protectrice vis-à-vis de l'infarctus cérébral. En effet le risque augmente pour une consommation quotidienne au-delà de 3 verres standard d'alcool.
- **Migraine** : Augmentation du risque chez la femme jeune, surtout en cas de tabagisme et de contraception orale associés.

D'autres facteurs comme les inflammations et infections chroniques, et l'homocystéinémie (augmentation dans le plasma de l'homocystéine) ont eux aussi un rôle dans l'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux.

#### 1.2.4. *Etiologies de l'accident vasculaire cérébral* (18)

Les causes sont multiples, plusieurs peuvent être présentes en même temps chez un même patient (par exemple, athérosclérose et fibrillation atriale). Dans 25 % des cas environ, l'infarctus cérébral reste d'origine indéterminée.

##### 1.2.4.1 L'athérosclérose

L'athérosclérose représente environ 30 % de l'ensemble des infarctus cérébraux. Son diagnostic s'établit en présence d'une sténose supérieure à 50 % d'une artère en amont de l'infarctus cérébral et en présence de facteurs de risque vasculaire.

L'athérosclérose peut conduire à un infarctus cérébral par différents mécanismes :

- **Thromboembolique** (le plus fréquent) : il s'agit d'une fragmentation d'un thrombus de la plaque d'athérome entraînant l'occlusion d'une artère distale ;
- **Thrombotique** : il s'agit d'une occlusion artérielle au contact de la plaque ;
- **Hémodynamique** (rare, sur sténose serrée).

Les localisations privilégiées de l'athérosclérose sont les suivantes :

- **Circulation antérieure** : origine des carotides internes, siphons carotidiens et artères sylviennes ;
- **Circulation postérieure** : origine des artères vertébrales, tronc basilaire ;
- Origine des artères perforantes.

#### 1.2.4.2 Les cardiopathies emboligènes

Elles représentent environ 20 % des infarctus cérébraux qui résultent de la conséquence d'une atteinte morphologique ou fonctionnelle du myocarde. La liste des cardiopathies emboligènes est longue. La fibrillation atriale est la plus fréquente des cardiopathies emboligènes (50 % des cas) et des troubles du rythme.

**La fibrillation atriale** ou « auriculaire » est une tachycardie irrégulière (arythmie) d'origine supraventriculaire (cœur rapide et irrégulier). Elle est à l'origine de contractions anarchiques et désynchronisées au sein des deux oreillettes avec une perte de leur efficacité hémodynamique. De ce fait, on obtient une réponse ventriculaire sous dépendance du nœud auriculo-ventriculaire. Cette arythmie dure en principe plus de 30 secondes.

La prévalence de la fibrillation atriale, de l'ordre de 0,4 % à 1 % dans la population générale, augmente rapidement avec l'âge (1 à 2 % de la population adulte soit entre 600 000 et 1 000 000) et elle est responsable d'un sixième de tous les accidents vasculaires cérébraux. Survenant chez moins de 1 % des sujets de moins de 60 ans, sa prévalence est supérieure à 8 % chez ceux de 80 ans et plus (tableau 3). Durant les 20 dernières années, les hospitalisations pour fibrillation atriale ont augmenté de 66 % du fait du vieillissement de la population, de l'accroissement de la prévalence des cardiopathies chroniques et du diagnostic plus fréquent par enregistrement ambulatoire.

La prévalence de la fibrillation atriale augmente avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque congestive ou de l'atteinte valvulaire cardiaque associée ; elle semble également augmenter dans la population générale en raison du vieillissement de la population. La fibrillation atriale isolée, sans pathologie cardiopulmonaire associée, représente 12 % à 30 % des fibrillations atriales. La fréquence de survenue d'un AVC ischémique chez les patients sans atteinte valvulaire rhumatismale est de 5 % par an, soit 2 à 7 fois la fréquence en l'absence de fibrillation atriale. En cas d'atteinte valvulaire rhumatismale associée à une fibrillation atriale, le risque est 17 fois supérieur par rapport aux témoins de même âge (18) (19) (20).

	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	80-89 ans
Taux d'AVC imputables à la fibrillation atriale	1,5	2,8	9,9	23,5
Taux d'AVC avec fibrillation atriale	6,5	8,5	18,8	30,7

*Tableau 3 : Taux d'AVC et fibrillation atriale selon l'âge (18)*

La conséquence physiopathologique de la fibrillation atriale est le **risque thrombo-embolique** par stase atriale gauche et une **embolie systémique**. Cependant, ce risque n'est pas rencontré dans la circulation pulmonaire.

#### 1.2.4.3 Autres causes rares

Parmi ces causes il est retrouvé :

- **Des états prothrombotiques** comme l'hémopathie (maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle...), une coagulation intravasculaire disséminée ou un anticoagulant circulant (anticorps anti-phospholipides) ;
- **Des maladies métaboliques rares** comme par exemple la drépanocytose, la maladie de Fabry, ou encore les mitochondriopathies.

### 1.2.5. *Signes cliniques de l'accident vasculaire cérébral ischémique* (21)

Les signes cliniques de l'AVC surviennent de façon soudaine, c'est pour cela que l'on parle parfois « d'attaque cérébrale ». Ils sont à début brutal et peuvent secondairement évoluer en fonction de l'œdème cérébral ou de l'extension de l'hémorragie. Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont :

- Une **faiblesse musculaire**, une **paralysie** d'un ou plusieurs membres ou du visage, le plus souvent d'un seul côté du corps (hémiplégie),
- Une **perte de sensibilité** ou un **engourdissement** d'un ou plusieurs membres ou du visage,
- Une perte de la **vision** d'un œil (cécité unilatérale) ou de la moitié du champ visuel pour chaque œil (hémianopsie), ou encore une vue double (diplopie),
- Des **difficultés à parler**, soit en raison d'une difficulté à articuler (dysarthrie) et/ou à trouver ses mots, soit en raison de l'utilisation de mots inintelligibles et/ou de difficultés à comprendre ce que l'on entend (aphasie),
- Des troubles de l'**équilibre** ou de la **coordination** des membres,
- Des troubles de la **vigilance** pouvant aller jusqu'au coma,
- Un **mal de tête brutal**, intense et inhabituel.

La régression de ces signes au bout de quelques minutes ne doit en aucun cas rassurer : les déficits neurologiques soudains régressant rapidement portent le nom d'accident ischémique transitoire (ou AIT). Ils doivent eux aussi conduire à être prise en charge immédiatement.

Une imagerie cérébrale par IRM est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic d'AVC.

L'ensemble des caractéristiques de la maladie thrombo-embolique veineuse ou artérielle peut être résumé dans le tableau 4 :

	<b><u>PLAN VEINEUX :</u></b> - Thrombose veineuse profonde(TVP) - Embolie pulmonaire (EP)	<b><u>PLAN ARTERIEL :</u></b> Accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVC)
<b>Généralités</b>	Caillot dans les veines profondes du membre pelvien pouvant migrer vers la circulation pulmonaire	Déficit neurologique focal dû à un thrombus artériel empêchant le sang d'irriguer le cerveau.
<b>Epidémiologie</b>	TVP : 0,45 à 1,45% EP : 0,2 à 1%	150 000 patients/an (dont environ ¼ de récurrence)
<b>Etiologie</b>	Multifactorielle	Indéterminée (25%) Athérosclérose (30%) Cardiopathies emboligènes (20%) Autres causes rares
<b>Facteurs de risque</b>	Il existe des facteurs <u>transitoires</u> et des facteurs <u>persistants</u>	HTA, tabac, diabète, obésité, contraception orale, hyperlipidémie, alcoolisme chronique, migraines
<b>Signes cliniques</b>	TVP : Douleur, œdème, inflammation d'un membre inférieur  EP : Dyspnée, douleur thoracique, hyperthermie, tachycardie	Faiblesse musculaire Paralysie Perte de sensibilité Cécité Troubles de la parole Troubles de l'équilibre Troubles de la vigilance Mal de tête brutal

Tableau 4 : La maladie thromboembolique veineuse versus artérielle

### **1.3. Evaluation des risques thromboemboliques et hémorragiques avant un traitement anticoagulant**

Avant d'instaurer un traitement anticoagulant, il convient d'évaluer le risque thromboembolique du patient et de prendre en compte le risque hémorragique inhérent au mode d'action de ces médicaments. En effet, la balance bénéfique/risque doit être respectée et un traitement anticoagulant ne doit pas être instauré au long cours chez les patients à risque thromboembolique faible. Le risque hémorragique lié à ces médicaments étant incompressible, un tel traitement serait alors néfaste.

Il existe deux outils pour évaluer d'une part le risque thromboembolique grâce au score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, et d'autre part le risque hémorragique lors de la mise en route du traitement grâce au score HAS BLED. (22)

#### *1.3.1. Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (23) (24) (25)*

Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc varie de 0 à 9 (tableau 5). Il évalue le risque thromboembolique chez les patients. Par exemple, le taux d'AVC à un an chez les patients obtenant un score de 1 est de 2%, les patients ayant le score le plus élevé (9 points) ont quant à eux un risque d'AVC à un an qui atteint 23%. (26)

<b>C</b>	Dysfonction VG ou IC	Score 1
<b>H</b>	HTA	Score 1
<b>A2</b>	Age $\geq$ à 75 ans	Score 2
<b>D</b>	Diabète	Score 1
<b>S2</b>	AVC/AIT/embolie	Score 2
<b>V</b>	Maladie vasculaire	Score 1
<b>A</b>	Age 65 - 74 ans	Score 1
<b>Sc</b>	Sexe féminin	Score 1

*VG : Ventricule Gauche ; IC : Insuffisance Cardiaque ; HTA : Hypertension Artérielle ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; AIT : Accident Ischémique Transitoire*

*Tableau 5 : Le score CHA2DS2-VASc (24)*

Le traitement antithrombotique sera ainsi proposé en fonction de ce score :

- Score 0 : le risque d'AVC étant faible, le traitement antithrombotique n'est pas envisagé. Il s'agit de patients homme ou femme de moins de 65 ans avec fibrillation atriale idiopathique et sans facteur de risque.
- Score 1 : un traitement anticoagulant oral par un AVK, un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou un inhibiteur du facteur Xa oral (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) doit être envisagé. Dans ce cas-là, une évaluation du risque hémorragique (score HAS-BLED) et les préférences du patient sont à prendre en compte. A noter qu'un score = 1 du simple fait du sexe féminin n'est pas à considérer.
- Score  $\geq$  2 : un traitement anticoagulant oral par un AVK, par dabigatran ou par un « xaban » sera mis en place sauf en cas de contre-indication.

### 1.3.2. *Le score HAS-BLED* (22) (26) (27)

Le score HAS-BLED est un score évaluant le risque de survenue d'une hémorragie majeure chez un patient sous traitement anti-thrombotique à 1 an. Il est utilisé principalement de façon conjointe avec le score CHA2DS2-VASc (évaluant quant à lui le risque thrombo-embolique) pour établir la mise en place d'un traitement anticoagulant. L'acronyme HAS-BLED représente chacun des facteurs de risque de saignement et attribue 1 point pour la présence de chacun des éléments suivants (tableau 6) :

- Hypertension artérielle (pression systolique incontrôlée > 160 mm Hg) ;
- Dysfonction rénale (présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou créatinine plasmatique  $\geq$  à 200  $\mu\text{mol/L}$ ) ;
- Dysfonction hépatique (présence d'une hépatopathie chronique avec cirrhose ou biologique) ;
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ;
- Antécédent de saignement ou une prédisposition (anémie) ;
- INR instable (il est stable lorsque le rapport temps du malade/temps du témoin est compris entre 2 et 3) ;
- Personnes âgées (> 65 ans) ;
- Médicaments concomitants (antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens) et/ou l'excès d'alcool.

Score HAS-BLED		
Lettre	Signe clinique	Points attribués
H	HTA (PAS > 160 mmHg)	1
A	Insuffisance rénale (créatininémie > 200 µmol/L) ou hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1 ou 2
S	Antécédent d'AVC	1
B	Saignement (antécédent de saignement ou prédisposition au saignement)	1
L	INR instable (< 60 % dans la zone thérapeutique)	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments (antiagrégants, AINS) ou alcool 1 point par item	1 ou 2

INR : international normalized ratio

Tableau 6 : Le score HAS-BLED (23)

Le score HAS-BLED varie de 0 à 9. Le risque hémorragique à 1 an est déduit de la façon suivante :

- Score 0 : risque hémorragique à 1,9% ;
- Score 1 : risque hémorragique à 2,5% ;
- Score 2 : risque hémorragique à 5,3% ;
- Score 3 : risque hémorragique à 8,4% ;
- Score 4 : risque hémorragique à 10,4% ;
- Score  $\geq$  à 5 : risque hémorragique à 12,3%.

Un score > 3 indique un « haut risque » nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement anti-thrombotique. Cependant un score HAS-BLED élevé ne contre-indique pas un traitement par anticoagulant.

## 2. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

### 2.1. Contexte

Les anti-vitamines K (warfarine, fluindione, ou acénocoumarol) sont depuis des années la référence dans le traitement anticoagulant au long cours, notamment dans le traitement de la maladie thromboembolique, la fibrillation atriale et les valvulopathies. Les AVK sont souvent associés à une première phase de traitement parentéral par héparine.

Cependant les AVK présentent de nombreux inconvénients :

- Un décalage entre la prise médicamenteuse et l'effet, de plusieurs jours,
- Une marge thérapeutique étroite : pour cette raison il est indispensable de surveiller que le traitement est dans la bonne zone thérapeutique par un test de l'INR, qui doit être entre 2 et 3 et qui détermine la posologie optimale à administrer
- Une variabilité de la réponse nécessitant un suivi biologique et une adaptation des posologies,
- De nombreuses interactions avec les médicaments et l'alimentation,
- Un risque iatrogénique grave.

Depuis 2008, des nouveaux anticoagulants oraux ont été développés : ce sont des inhibiteurs synthétiques, spécifiques et réversibles des facteurs de la coagulation. Il s'agit d'une classe médicamenteuse en pleine expansion.

Ces anticoagulants oraux directs (AOD), communément appelés NACO (pour nouveaux anticoagulants oraux) représentent, selon les indications, une alternative aux AVK et/ou aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Aujourd'hui, il est retrouvé quatre anticoagulants oraux directs commercialisés sur le marché des médicaments français :

- **Pradaxa**<sup>®</sup> (Dabigatran étexilate) commercialisé en 2008 : 75 mg, 110 mg ou 150 mg
- **Xarelto**<sup>®</sup> (Rivaroxaban) commercialisé en 2009 : 10 mg, 15 mg ou 20 mg
- **Eliquis**<sup>®</sup> (Apixaban) commercialisé en 2012 : 2,5 mg ou 5 mg
- **Lixiana**<sup>®</sup> (Edoxaban) commercialisé en 2015 : 15 mg, 30 mg ou 60 mg

Leurs avantages par rapport aux AVK sont :

- D'avoir un mode d'administration simple, prise par voie orale,
- D'avoir une action immédiat, prévisible et peu variable,
- D'avoir une demi-vie courte,
- De ne pas nécessiter de traitement parentéral initial, de suivi biologique ou d'adaptation posologique,
- De ne pas engendrer d'interaction avec l'alimentation.
- D'avoir des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques plus prédictives permettant une prescription à doses fixes sans contrôle de la coagulation.

Ces avantages sont à mettre en balance avec un certain nombre de points faibles dans la pratique quotidienne :

- Il n'existe pas de test fiable pour la surveillance biologique, en particulier dans les situations d'urgence,
- Le schéma posologique est fixe mais différent d'une molécule à l'autre et parfois d'un traitement à l'autre (initial ou d'entretien),
- Ils sont contre-indiqués chez l'insuffisant rénal, situation où les AVK et les héparines non fractionnées (HNF) resteront les molécules de références,
- Il n'existe pas d'antidote ou de traitement correcteur. Seules une dialyse ou une hémofiltration peuvent être réalisées en cas de traitement par dabigatran. Des substances pro-hémostatiques, des complexes prothrombiniques non activés ou activés (FEIBA) ou des concentrés du facteur VIIa (Novo-Seven) ont été utilisés avec des résultats hétérogènes.

En résumé, ils sont donc moins contraignants de par leur absence de suivi biologique et l'absence d'interaction avec l'alimentation. Ils suscitent néanmoins la défiance des prescripteurs quant à l'absence d'antidote, leur élimination rénale ou encore le faible recul de données et suivis cliniques de ces médicaments. (28) (29)

## 2.2. Pharmacocinétique et mode d'action (29)

La coagulation sanguine qui conduit à la formation d'un caillot composé de fibrine est l'aboutissement d'une cascade d'activations de facteurs de coagulation. Ces facteurs s'activent les uns des autres dans un ordre prédéterminé. Les derniers facteurs de la cascade, les facteurs X (Stuart), II (prothrombine) et I (fibrinogène) revêtent une importance particulière pour contrôler la formation du caillot. Ainsi, le facteur X, activé en Xa par le facteur IXa, déclenche lui-même le facteur II en IIa (thrombine), responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine (figure 1). (30)

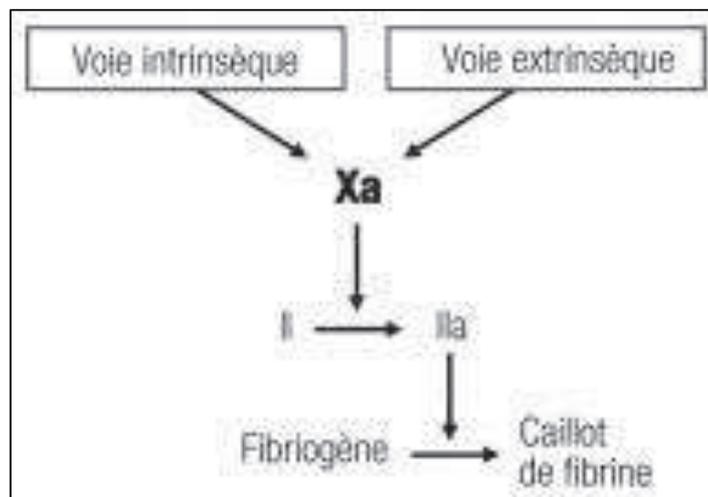


Figure 1: Dernières étapes de la cascade de coagulation. (31)

**Le Pradaxa® (Dabigatran étexilate)** est une prodrogue inactive. Une fois absorbée, celle-ci est transformée en dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa) dont l'inhibition est concentration dépendante, compétitive, hautement sélective et réversible. La thrombine permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot dont de l'agrégation plaquettaire. Il empêche la conversion du fibrinogène en fibrine soluble.

**Le Xarelto® (Rivaroxaban), l'Eliaquis® (Apixaban)** ainsi que **Lixiana® (Edoxaban)** sont des inhibiteurs directs, réversibles et hautement sélectifs du facteur Xa.

Ils sont sans activité sur la thrombine : ils ne nécessitent pas d'antithrombine pour exercer leur activité antithrombotique.

Ils inhibent le facteur Xa libre et lié au caillot et l'activité de la prothrombinase (facteur II). Ainsi, la formation de thrombine et le développement du thrombus sont inhibés. Ils n'ont pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais ils inhibent indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

Ils sont parfois appelés « xabans ».

Les différents facteurs de coagulation ciblés par les anticoagulants, dont les AOD sont représentés dans la figure 2 :

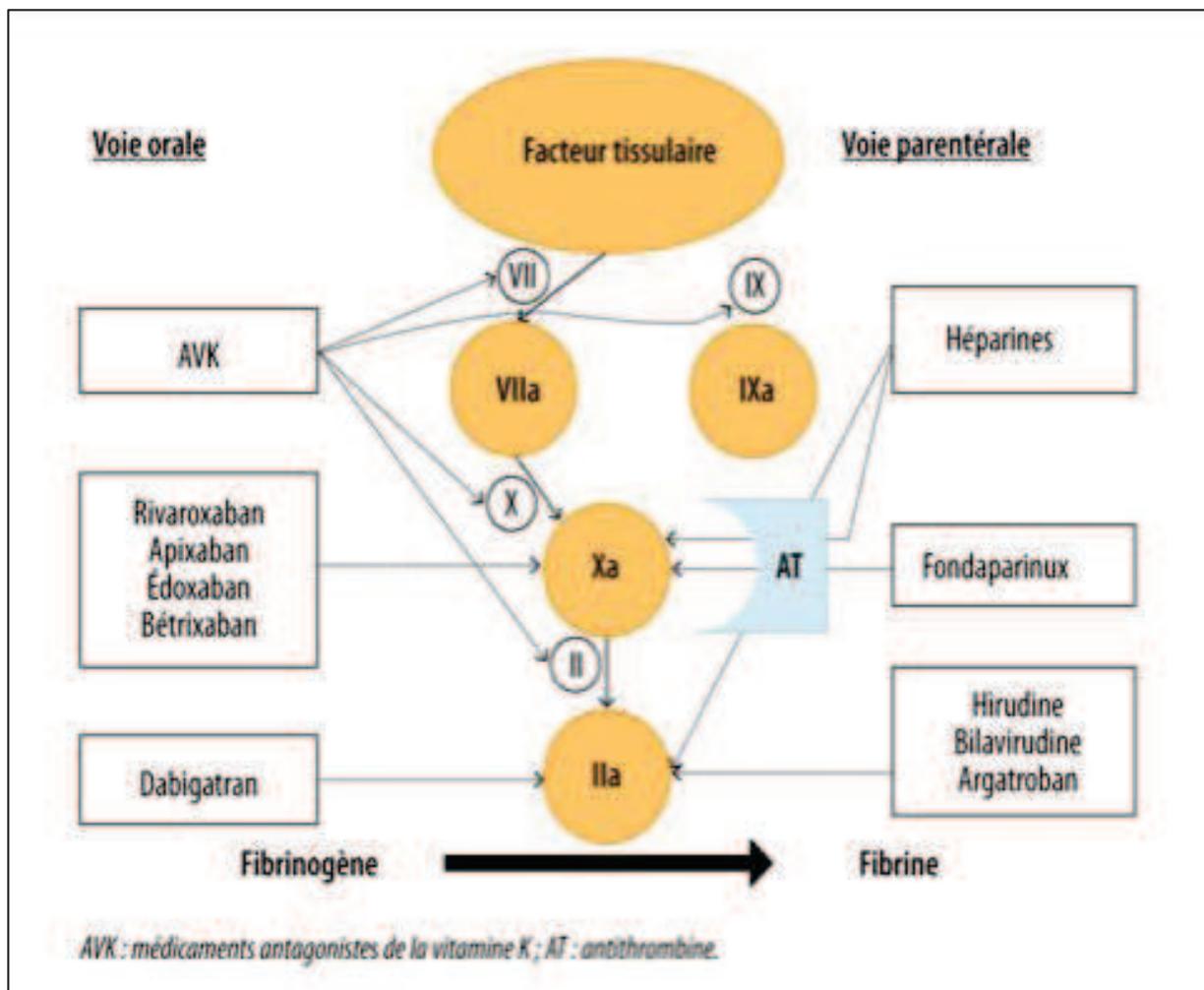


Figure 2 : Site d'action des AOD dans le schéma de la coagulation sanguine (32)

Ces AOD sont aussi des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), protéine d'efflux limitant le passage transmembranaire des médicaments. Ils sont (sauf le dabigatran) métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Ainsi, ils ont aussi une demi-vie plus brève (entre 8 et 15h) que celle de la warfarine (35 à 45 h). Cette caractéristique peut être un avantage en cas d'intervention chirurgicale urgente, malgré l'absence d'antagoniste à la différence des AVK.

Ces médicaments sont éliminés par voie rénale (surtout le dabigatran à 80% et le rivaroxaban). La plus grande prudence est donc requise devant toute pathologie ou médicament pouvant altérer la fonction rénale des patients sous AOD. Le tableau 7 détaille leurs principales propriétés pharmacocinétiques :

	dabigatran étexilate	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6,5%	80-100%	50%	62%
Fixation protéique	35%	95%	87%	55%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%	Oui <4%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15	8-10
Élimination rénale	80%	66% (33% inchangé)	25%	35%
Pharmacocinétique linéaire	Oui	Non	Oui	Oui

Tableau 7: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des anticoagulants oraux (33)

A ces principales caractéristiques, il est possible d'y préciser :

- Une absence de l'influence de l'intégrité des gélules et des comprimés sauf pour le dabigatran ;
- Une variabilité intra-individuelle uniquement retrouvée avec l'apixaban (20%) ;
- Une variabilité inter-individuelle de 30 à 40% pour l'ensemble des AOD, mais de 70% pour le rivaroxaban après une prise post-opératoire ;
- **Une absence d'influence de l'alimentation** (possibilité de prendre pendant ou en dehors des repas) ;
- **Un Tmax inférieur à 2h pour dabigatran et entre 2 et 4h pour les autres.**
- Un Tmin de 12 à 24 après la prise (16-24h pour rivaroxaban)

### **2.3. Indications et posologies des anticoagulants oraux directs**

Les 4 AOD disponibles actuellement ne possèdent pas tous les mêmes indications et posologies. Elles sont expliquées en annexe 1 et 2.

Cependant, en synthétisant, les 3 principales indications de l'ensemble des AOD sont :

- Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies orthopédiques ;
- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque ;
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récives.

Concernant le **Xarelto®** (Rivaroxaban), il est possible d'y rajouter

- La prévention des événements athéro-thrombotiques chez des patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine.

## 2.4. Contre-indications des anticoagulants oraux directs (29) (30) (34) (35) (36) (37) (38)

➤ Contre-indications (CI) commune aux AOD :

- **Hypersensibilité à la substance active,**
- **Saignement évolutif** cliniquement significatif, **trouble de l'hémostase** ou **lésion organique** susceptible de saigner. Cela peut correspondre à une intervention récente, une ulcération gastro-intestinale, la présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, une lésion cérébrale ou rachidienne récente, une chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, une hémorragie intracrânienne récente, des varices œsophagiennes et des anévrismes vasculaires,
- Traitement concomitant avec tout **autre anticoagulant**, sauf dans des circonstances spécifiques de relais par le nouvel anticoagulant oral ou inversement, ou en cas d'administration d'héparine non fractionnée aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel ;
- Chez la femme **enceinte** ou **allaitante** ;
- **Insuffisance rénale sévère/modérée et atteinte hépatique** (cf ci-dessous)

➤ Contre-indications spécifiques au dabigatran (Pradaxa®) :

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ;
- Traitement concomitant avec le **kétoconazole** administré par voie systémique, la **ciclosporine**, l'**itraconazole** et la **dronédarone** ;
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant ;
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.

➤ Contre-indications spécifiques au rivoraxaban, l'apixaban et l'edoxaban :

- Insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 mL/min) ou sous dialyse ;
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

## 2.5. Effets indésirables des AOD : (39) (30)

Comme pour les autres anticoagulants oraux, l'effet indésirable principal des AOD reste le **risque hémorragique** élevé. En effet, des saignements ont fréquemment été rapportés dans les essais pré-cliniques et cliniques. Ces derniers peuvent être mineurs tel que les épistaxis ou les gingivorragies, mais peuvent être aussi majeurs ou sévères et engager le pronostic vital. Les AOD doivent donc être utilisés avec prudence chez les sujets présentant un risque hémorragique accru tel que :

- Un âge avancé (>75 ans),
- Une insuffisance rénale,
- Un poids corporel inférieur à 50 kg,
- Certaines associations médicamenteuses,
- Des pathologies associées à un risque hémorragique particulier (tel que les syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis, ou une hypertension artérielle sévère non contrôlée par exemple),
- Des interventions chirurgicales associées à un risque hémorragique élevé (tel qu'une intervention chirurgicale pour une fracture de hanche par exemple).

De plus d'autres effets indésirables (EI) ont aussi été rapportés :

- Au niveau gastro-intestinal : des **nausées** ont été fréquemment rapportées ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), spécifiquement avec le dabigatran, des diarrhées et des douleurs abdominales.
- Au niveau hépatique : des **anomalies de la fonction hépatique** ont été mises en évidence avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban. Des augmentations des taux d'alanine amino-transférase (ALAT) et d'aspartate amino-transférase (ASAT) ont été observées avec le rivaroxaban, mais assez rarement ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) avec le dabigatran et l'apixaban. En conséquence, les AOD doivent bénéficier d'un suivi renforcé de pharmacovigilance à propos des atteintes hépatiques.
- Thrombopénie : peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ),
- Infarctus du myocarde : rapporté surtout avec le dabigatran,

- Au niveau cutané : rapporté pour rivoraxaban mais peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) (**prurit, éruption cutanée**),
- Au niveau rénal : **insuffisance rénale** rapporté pour le rivoraxaban et dabigatran mais peu fréquemment ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

L'ensemble des contre-indications et effets indésirables peut être résumé dans le tableau 8 :

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivoraxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
<b>CI communes</b>	Saignements Troubles de l'hémostase Lésion organique susceptible de saigner Atteintes hépatiques / coagulopathie Insuffisance rénale sévère Grossesse / allaitement			
<b>EI communs</b>	Diarrhée, nausée, douleurs abdominales Anomalie de la fonction hépatique Thrompopenie Infarctus du myocarde Prurit, éruption cutanée Insuffisance rénale			
<b>Facteurs de risques</b>	Age (>75 ans) Insuffisance rénale Faible poids corporel Certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé Interaction médicamenteuse			

Tableau 8 : Principales contre-indications et effets indésirables des AOD

## 2.6. Interactions médicamenteuses (39) (30) (31)

Les anticoagulants font partie des médicaments à risque important d'interactions médicamenteuses. Certaines interactions sont communes aux différents AOD puis d'autres, notamment du fait de leur profil pharmacocinétique spécifique, sont propres à chaque médicament.

### 2.6.1. Interactions communes à tous les anticoagulants oraux directs

Les AOD ne présentent pas d'interactions alimentaires et leurs interactions médicamenteuses semblent moins nombreuses qu'avec les AVK. Mis à part les autres médicaments anti-thrombotiques, les médicaments agissant sur la glycoprotéine-P (P-gp) et sur les cytochromes CYP3A4/3A5 peuvent modifier la cinétique des AOD et entraîner des interactions cliniquement significatives.

Tous les AOD sont des substrats de la P-gp. Cette protéine limite considérablement le passage digestif du dabigatran et donc sa biodisponibilité. Les molécules entrant en compétition avec le dabigatran au niveau de la P-gp vont augmenter sa biodisponibilité et, à l'inverse, celles qui sont inductrices limiteront son passage digestif et donc son effet. Dans une moindre mesure, la P-gp digestive mais aussi rénale et biliaire peut influencer sur la pharmacocinétique des anti-Xa (rivaroxaban et apixaban) mais elle n'entraîne pas ou peu d'interactions cliniquement significatives. Seuls les puissants inhibiteurs / inducteurs de la P-gp sont impliqués (kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, dronédarone / rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne).

D'autre part, les médicaments inducteurs / inhibiteurs du CYP3A4 vont modifier le métabolisme hépatique du rivaroxaban et de l'apixaban (le métabolisme hépatique du dabigatran ne passe pas par les voies des CYP450).

Parmi les inhibiteurs / inducteurs du CYP3A4, ceux modulant conjointement l'activité de la P-gp seront susceptibles d'entraîner des interactions majeures cliniquement significatives :

- Inhibiteurs : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et les inhibiteurs de la protéase du VIH (-navirs).

- Inducteurs : rifampycine, millepertuis, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.

Ainsi, il est possible d'identifier les profils à risque d'interactions : les patients infectés par un staphylocoque (rifampicine), atteints d'une arythmie (vérapamil, amiodarone, quinidine), d'une mycose (azolés), d'une épilepsie ou d'une douleur neuropathique (carbamazépine), infectés par le VIH (inhibiteurs de protéases), greffés (tacrolimus, ciclosporine), déprimés (millepertuis, inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). D'autre part, ces interactions peuvent être majorées par des profils à risque hémorragique (insuffisances rénale ou hépatique, faible poids corporel).

Pour résumé, le dabigatran est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), l'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban sont métabolisés par le CYP 3A4.

Les AOD interagissent donc avec :

- Les **autres médicaments à effet anticoagulant** : héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire ou HBPM (énoxaparine, daltéparine, etc.), fondaparinux, anticoagulants oraux (warfarine, acénocoumarol, fluindione), sauf en cas de relais des anticoagulants entre eux ;
- Les médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'**acide acétylsalicylique**, les **antiagrégants plaquettaires** ou les autres **médicaments antithrombotiques** ;
- Les antifongiques azolés ;
- Les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques ;
- Les antibactériens (rifampicine, clarithromycine) ;
- Les antiviraux (ritonavir) ;
- Médicaments de la transplantation (ciclosporine) ;

Ces situations doivent amener à redoubler de vigilance car elles augmentent considérablement le risque hémorragique.

Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé. (39)

### 2.6.2. Interaction spécifique à chaque médicament (40) (41) (42)

✓ Pour le Pradaxa® (dabigatran) :

Les principaux médicaments qui interagissent avec cet AOD sont les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp (protéine d'efflux).

Inhibiteurs de la P-gp : Ils augmentent le risque hémorragique en diminuant la concentration plasmatique du dabigatran.

- Les inhibiteurs qui sont **contre-indiqués** : dronédarone, la ciclosporine, le kétoconazole, itraconazole et tacrolimus.
- Les inhibiteurs qui doivent être **utilisés avec précaution** (une réduction des doses s'impose) : clarithromycine, ticagrelor, posaconazole, l'amiodarone, la quinidine, la et le vérapamil.
- Les inhibiteurs de la protéase du VIH.

Inducteurs de la P-gp : Ils augmentent le risque thrombo-embolique en diminuant la concentration plasmatique du dabigatran.

- La rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis sont **déconseillés** en association avec le dabigatran.

✓ Pour le Xarelto® (rivaroxaban) et l'Eliquis® (apixaban) :

Les principaux médicaments qui interagissent avec cet AOD sont les inhibiteurs et les inducteurs du cytochrome P 3A4 (CYP 3A4).

Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (et de la P-gp) : Ils augmentent le risque hémorragique en augmentant la concentration plasmatique du rivoraxaban et de l'apixaban.

- Les inhibiteurs **déconseillés** avec Xarelto® et Eliquis® : les antifongiques azolés par voie systémique (itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole) et les inhibiteurs de la protéase du VIH.

Inducteurs du CYP 3A4 : Ils augmentent le risque thrombo-embolique en diminuant la concentration plasmatique du rivoraxaban et de l'apixaban.

- La rifampicine, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis doivent être **utilisés avec précaution**, une réduction des doses de rivoraxaban et d'apixaban est recommandée.

✓ Pour Lixiana<sup>®</sup> (edoxaban) :

Les principaux médicaments qui interagissent avec cet AOD sont les inhibiteurs et les inducteurs du cytochrome P3A4 (CYP 3A4).

Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (et de la P-gp) : Ils augmentent le risque hémorragique en augmentant la concentration plasmatique de l'edoxaban.

- Les inhibiteurs **contre-indiqués** avec Lixiana<sup>®</sup> sont les inhibiteurs de la protéase du VIH (40)
- Les inhibiteurs qui doivent être **utilisés avec précaution** avec une réduction des doses à 30g en une prise par jour sont la clarithromycine, l'érythromycine, la ciclosporine, la dronédarone, et le kétoconazole.

D'après l'étude de Mendell J. et al, l'edoxaban était **bien toléré** lorsqu'il était administré avec la quinidine, la digoxine, l'amiodarone, du verapamil ou l'atorvastatine.

Inducteurs du CYP 3A4 : Ils augmentent le risque thrombo-embolique en diminuant la concentration plasmatique de l'edoxaban.

- L'edoxaban doit être **utilisé avec précaution** en cas d'administration concomitante d'inducteurs de la P-gp.

Les principales interactions médicamenteuses des AOD sont résumées dans le tableau 9 pour plus de clarté :

<b>Dabigatran</b>	<b>Rivoraxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
<p style="text-align: center;">Agents antiplaquettaires, autres anticoagulants, médicaments antithrombotiques</p> <p style="text-align: center;">Antifongiques azolés</p> <p style="text-align: center;">Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</p> <p style="text-align: center;">Antibactériens (rifampicine, clarithromycine)</p> <p style="text-align: center;">Antiviraux (ritonavir)</p> <p style="text-align: center;">AINS, acide acétylsalicylique</p> <p style="text-align: center;">Médicaments de la transplantation (ciclosporine)</p>			
<p>Antiarythmiques :</p> <p>Dronédarone</p> <p>Amiodarone</p> <p>Quinidine</p> <p>Vérapamil</p>	<p>Inhibiteurs puissants du CYP 3A4</p> <p>Anticonvulsivants, antibactériens et médicaments de la transplantation <b>à utiliser avec précaution</b></p>		

*Tableau 9 : Principales interactions médicamenteuses des AOD*

## 2.7. Contrôle de l'activité des AOD en médecine (30) (31) (38) (39)

Les examens de la coagulation sont utiles dans différents contextes cliniques :

- Lors d'un accident hémorragique,
- En cas d'échec du traitement,
- Lors d'un geste invasif urgent,
- Pour la vérification de la compliance du patient,
- En cas d'une influence éventuelle d'une comédication.

Cependant il n'existe aucune recommandation précise pour ces situations chez les patients traités par AOD.

Les AOD modifient la plupart des tests basés sur la mesure d'un temps de coagulation, qu'il s'agisse des tests usuels d'hémostase ou de ceux effectués lors de la recherche d'un facteur de risque de thrombose détectable par examen de biologie médicale.

Lors de la réalisation d'une exploration de l'hémostase dans une situation critique (en cas d'hémorragie, d'accident thromboembolique ou en péri-opératoire), il est difficile de dissocier l'effet du médicament de celui d'une éventuelle pathologie de coagulation associée.

Si l'effet est relativement modeste aux concentrations pharmacologiques usuelles, notamment à distance de la prise, il peut être majeur en cas de surdosage et rendre très difficile l'interprétation des résultats de l'exploration de l'hémostase.

La proposition actuelle pour les AOD est de convertir les temps de coagulation mesurés en concentrations plasmatiques du médicament à l'aide de plasmas calibrés.

Le sang est prélevé en général trois à quatre heures après la prise médicamenteuse. Une prise de sang aussitôt avant la prise de médicament peut s'avérer utile pour vérifier l'absence d'accumulation.

Il paraît souhaitable de pratiquer une exploration simple de l'hémostase préopératoire (TP, TCA, numération globulaire avec plaquettes) parallèlement à la mesure des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) et à celle de la clairance de la créatinine rénale selon l'indice de Cockcroft.

## 2.7.1. Les différents tests et leurs effets

### 2.7.1.1. Le temps de céphaline activé (TCA)

Le temps de céphaline + activateur est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes après addition de phospholipides (céphaline), d'un activateur du système contact de la coagulation et d'ions calcium.

C'est un test semi-analytique qui explore la voie dite intrinsèque de la coagulation (facteurs VIII, IX, XI et XII et le fibrinogène).

Les indications de réalisation de ce test sont les suivantes :

- Recherche d'une anomalie de l'hémostase ;
- Surveillance des traitements par héparine non fractionnée □ ;
- Recherche d'anticoagulant circulant.

Le TCA est soit exprimé en seconde par rapport au temps d'un témoin soit en ratio du temps du patient au temps d'un témoin.

La zone thérapeutique est généralement comprise entre 28 et 36 sec ou un ratio entre 1,5 et 3.

#### ➤ Effet du dabigatran

Le temps de céphaline activée donne une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue par le dabigatran.

Il existe un allongement du TCA dont la relation concentration-effet est non linéaire.

L'estimation d'un surdosage est imprécise, ainsi les valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence. Les effets sont maxima au pic d'activité, soit 2 à 4h après la prise orale (27).

En revanche, le TCA va permettre une évaluation qualitative, ce qui peut être utile en cas de taux de dabigatran élevé, notamment dans les centres qui ne permettent pas la mesure du temps de thrombine (TT) en pratique quotidienne.

- Effet du rivaroxaban (et apixaban, edoxaban)

Le rivaroxaban allonge le TCA de façon variable et non proportionnelle à la dose. Une fois de plus, la sensibilité du test varie en fonction du réactif utilisé.

#### 2.7.1.2. Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP)

C'est un test d'exploration semi analytique de la coagulation qui explore la voie extrinsèque d'activation du facteur X. Il explore donc les facteurs II, V, VII, X et le fibrinogène. Il n'explore pas les plaquettes, le facteur XIII ou les inhibiteurs naturels de la coagulation. Le réactif utilisé est la thromboplastine.

Le temps de Quick est mesuré en secondes et le TP est une expression en pourcentage du temps de Quick d'un groupe de patients normaux utilisés comme groupe témoin, ce qui permet de minimiser les biais liés aux modes de mesure des laboratoires. Les valeurs normales varient selon le réactif utilisé : 11,5 à 15 secondes ou 75 à 110 %.

Les indications de réalisation de ce test sont les suivantes :

- Recherche d'une anomalie de l'hémostase
  - Estimation du degré d'insuffisance hépatocellulaire
  - Surveillance des traitements par AVK
- 
- Effets du dabigatran : Il existe un allongement du TQ proportionnel à la concentration du dabigatran mais la sensibilité du test reste faible.
  
  - Effets du rivaroxaban : Le TQ permet la mesure des concentrations plasmatiques en rivaroxaban car il existe une relation linéaire entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et l'allongement du TQ (correspondant à une diminution du TP). Aux concentrations usuelles, l'effet est faible et inférieur aux antagonistes des AVK.

### 2.7.1.3. Le temps de thrombine (TT)

Le TT est le temps de coagulation d'un plasma citraté lors de l'ajout d'une quantité connue de thrombine et de calcium. Il s'exprime en secondes ou en pourcentage par rapport à un plasma normal utilisé comme témoin (tableau 10). Cet examen teste la dernière phase de la coagulation c'est à dire la transformation du fibrinogène en fibrine.

Les indications de réalisation de ce test sont les suivantes :

- En cas d'allongements simultanés très importants du TCA et du TQ pour vérifier l'absence d'anomalie de la fibrinofomation,
- Dépistage d'une anomalie fonctionnelle du fibrinogène.

#### ➤ Effets du dabigatran

Le TT dilué évalue la concentration plasmatique du dabigatran exprimée en ng/ml comparable à celle attendue. En effet, le TT modifié (Haemoclot1), très sensible au dabigatran, permet une mesure quantitative avec une relation linéaire avec la concentration de dabigatran (tableau 11).

### 2.7.1.4. Le temps d'écarine (ECT)

Le temps d'écarine est un test utilisé pour la surveillance des anti IIa directs. Il existe une version chromogénique et une version chronométrique. L'écarine active directement la thrombine en meizothrombine. Ce test est insensible aux héparines et aux AVK et il existe peu de variabilité interindividuelle.

- Effet du dabigatran : nous retrouvons une réponse linéaire dose/effet. Le temps d'écarine donne une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine.

### 2.7.1.5. La mesure spécifique de l'activité anti-Xa et de l'activité de l'anti- IIa

Ces mesures sont possibles et les résultats peuvent être exprimés en nanogrammes de l'anticoagulant utilisé par millilitre de plasma grâce à l'emploi de plasmas de référence calibrés renfermant des concentrations bien établies.

La mesure de l'activité anti Xa pour le rivaroxaban reste le test de choix néanmoins l'interprétation des concentrations obtenue reste difficile.

<b>Test (valeur à l'état résiduel)</b>	<b>Indication prévention des ETEV</b>	<b>Indication prévention de l'AVC</b>
TT dilué (ng/ml)	> 67	>200
ECT (x-fois la limite sup de la normale)	Pas de données	>3
TCA (x-fois la limite sup de la normale)	>1,3	>2
INR	Ne doit pas être pratiqué	Ne doit pas être pratiqué

*Tableau 10 : Valeurs seuils des tests de la coagulation au-delà desquelles le risque hémorragique est majoré*

Au final, il semble que les paramètres les plus utilisés pour la surveillance des AOD sont le temps de thrombine dilué (Haemoclot) pour le dabigatran et la mesure de l'activité anti-Xa spécifique pour le rivaroxaban et l'apixaban.

Cependant l'interprétation des résultats reste difficile. En l'absence de disponibilité de ces tests il faudra définir les conduites à tenir en fonction des tests classiques tels que le TP ou le TCA pour des raisons scientifiques et économiques.

	<b>Rivaroxaban / apixaban / edoxaban</b>	<b>Dabigatran</b>
<b>TCA</b>	Allonge	Allonge
<b>TT</b>		+
<b>TQ</b>	Allonge	Allonge
<b>T d'écarine</b>		
<b>Activité anti Xa</b>	++	-
<b>Activité anti IIa</b>	-	++

- sans effet    ++ avec effet

*Tableau 11 : Les effets des différents tests de la coagulation sur fondaparinux, rivaroxaban, apixaban et dabigatran*

### 2.7.2. Pourquoi pas d'INR ?

L'expression du TQ en INR chez un patient traité par les AOD doit être bannie. L'indice de sensibilité international des thromboplastines utilisées pour le calcul de l'INR est déterminé à partir de plasmas issus de patients traités par AVK dont les facteurs vitamine K dépendants (II, VII et X) sont hypo-gamma-carboxylés. Le dabigatran ayant une activité anti-IIa directe, la variabilité inter-laboratoires du TQ exprimé en INR chez un patient traité par dabigatran est, en pratique, accrue par rapport à celle du TQ.

Enfin, l'expression du TQ en INR est de nature à semer la confusion dans l'esprit des prescripteurs : ni les zones thérapeutiques de sécurité et d'efficacité d'INR établies et validées pour les patients traités par AVK, ni les seuils de sécurité (INR < 3) autorisant un acte invasif chez un patient sous AVK ne s'appliquent aux AOD.

### 2.7.3. Prise en charge des AOD en cas de chirurgie

Aujourd'hui les recommandations en fonction du risque hémorragique chez les patients sous AOD sont mal définies. Les recommandations de l'ANSM pour le dabigatran et le rivaroxaban lors d'une chirurgie programmée sont les suivantes : (3) (39)

- Si le risque hémorragique est faible, il est recommandé d'arrêter la prise des AOD 24 heures avant le geste chirurgical et de reprendre 24 heures après ;
- Si le risque hémorragique est modéré à élevé, il faut arrêter la prise des AOD 5 jours avant le geste et la reprise du traitement dépendra de la nature de l'intervention. Un relais par une héparine est fonction du risque thrombotique individuel, le risque est d'avoir un chevauchement entre le traitement par héparine et les AOD du fait de leur action très rapide.

Lors d'une chirurgie non programmée, l'heure de la dernière prise doit être connue. Si la chirurgie est hémorragique, il faut la repousser au maximum.

Le tableau 12 indique les conduites à tenir en cas de chirurgie urgente avec les mesures de concentration du médicament si elles sont ou pas disponibles.

MESURE DE CONCENTRATION DISPONIBLE (en ng/L)	MESURE DE CONCENTRATION NON DISPONIBLE → TCA / TQ Solution dégradée	CONDUITE À TENIR
[AOD] < 30	TCA < 1,20 TQ < 1,2 (TP < 70%)	Opérer
30 < [AOD] < 200	1,2 < TCA < 1,5 TQ > 1,2 (TP < 70%)	Attendre jusqu'à 12h si possible puis nouveau dosage. Si délai incompatible avec l'urgence opérer et neutraliser par PPSB 25 à 50 UI/kg = 1 à 2 mL/kg. Si saignement anormal : 30 à 50 UI/kg soit 1,2 à 2 mL/kg
200 < [AOD] < 400	TCA > 1,5	Attendre jusqu'à 12 à 24h si possible puis nouveau dosage. Si délai incompatible avec l'urgence opérer et neutraliser en cas de saignement anormal par PPSB 25-50 UI/kg = 1 à 2 mL/kg ou à défaut PPSB activé (FEIBA) 30 à 50 UI/kg soit 1,2 à 2 mL/kg Discuter dialyse si dabigatran et Cl < 50 mL/min
[AOD] > 400		Surdosage avec risque d'hémorragie majeur Dialyse si dabigatran

PPSB : Prothrombine Proconvertine (facteur) Stuart (facteur antihémophilique) B

Cl : Clairance

*Tableau 12 : Conduite à tenir en cas de chirurgie urgente chez les patients sous AOD.  
Dosage valable pour le rivaroxaban et dabigatran*

### 3. Anticoagulants oraux directs et chirurgie orale

#### 3.1. Evaluation du risque hémorragique en chirurgie orale

L'évaluation du risque hémorragique chirurgical est du ressort du praticien. Cette évaluation repose avant tout sur **l'interrogatoire médical** et **l'examen clinique pré-opératoire**. La seule prise d'un AOD ne doit pas occulter tous les autres facteurs susceptibles d'aggraver le risque de saignement péri-opératoire. Ces facteurs de risque sont nombreux et ne doivent en aucun cas être négligés. (43)

##### 3.1.1. L'interrogatoire médical

L'interrogatoire médical doit être structuré et doit évaluer :

- Les trouble(s) de l'hémostase lié(s) à une pathologie associée :

Le praticien doit s'assurer lors du questionnaire médical que le patient ne présente pas de pathologie majorant le risque hémorragique tel que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique ou encore les patients présentant d'autres anomalies de l'hémostase (maladie de von Willebrand, thrombopénie, thrombopathie). (44)

- La compliance du patient vis-à-vis de son traitement antithrombotique :

Le nom du ou des médicament(s) antithrombotique(s), la dose, le nombre de prise par jour et l'indication du traitement antithrombotique doit être connue.

De plus, le chirurgien-dentiste doit s'assurer que le patient ne présente pas de signes cliniques (épistaxis, gingivorragies > 3 minutes après le brossage, ecchymoses, saignements aux coupures) et/ou biologiques (INR, Numération plaquettaire, TP, TCA ...) d'un éventuel surdosage qui pourrait augmenter le risque hémorragique. (43) (44)

- Les facteurs de risque hémorragique susceptibles de majorer le risque hémorragique chirurgical : (45) (46) (22)

**L'âge** (> 65 ans) et les facteurs de **comorbidités** (dysfonction rénale sévère, hypertension artérielle mal contrôlée, insuffisance cardiaque sévère, anémie, hépatopathie chronique ou biologique) font partis des facteurs de risques hémorragiques à identifier lors de l'interrogatoire ainsi que les **médicaments** (AINS, antiplaquettaires ...), **l'alimentation** et les habitudes de vie (consommation excessive d'alcool) associées (tableau 10).

Le score HAS-BLED peut être utile pour apprécier l'impact de ces facteurs sur le risque hémorragique en cas de chirurgie ou de geste invasif.

L'association ou le cumul de plusieurs facteurs de risque impose une vigilance particulière, pouvant conduire à une situation à haut risque hémorragique et entraîne un contact préalable avec le cardiologue ou le médecin traitant.

Facteurs de risque de saignement spontané ou provoqué
Âge : plus fréquent après 65 ans et plus grave après 75 ans
Faible masse pondérale (chez l'adulte poids < 50 Kg)
Perte d'autonomie et/ou absence de coopération (patient à mobilité réduite, handicapé, sous tutelle ...)
Dysfonction rénale sévère (dialyse, transplantation rénale, insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine < 20 ml/mn)
Insuffisance cardiaque sévère
Hypertension artérielle (HTA) mal contrôlée (pression systolique > 160 mmHg)
Anémie
Pathologie intercurrente modifiant le métabolisme des antithrombotiques et risquant de provoquer un surdosage : hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > 3 fois la normale) ou destruction de la flore intestinale (antibiotiques, diarrhée)
Association avec des médicaments à l'origine d'une potentialisation des molécules antithrombotiques (AINS, Millepertuis, antifongiques azolés, vérapamil ....)
INR instable
Consommation excessive d'alcool

*Tableau 13 : Âge et comorbidités associés à une augmentation du risque d'événement hémorragique chez les patients traités par un antithrombotique*

### 3.1.2. L'examen clinique pré-opératoire

Lors de l'examen clinique, il est impératif que le praticien évalue le risque hémorragique en fonction de la **condition locale du site**, de la **localisation anatomique** du site opératoire et du **type d'intervention** prévu.

#### ➤ **Conditions locales du site :**

Le risque d'évènements hémorragiques peut être potentialisé par une inflammation locale gingivale (gingivite, parodontite), la présence de foyers infectieux (kystes, granulomes, péricoronarites) ou l'absence de gencive attachée qui rend la suture et la traction des tissus mous plus difficile à réaliser. (47) (48) (46)

#### ➤ **Localisation anatomique :**

En dehors de toute prise de traitement anticoagulant, des régions anatomiques font l'état de complications hémorragiques graves suites à des interventions de chirurgie orale. Il a été rapporté 2 sites critiques :

- le sinus maxillaire (lors d'élévation de sinus ou d'implantation au niveau du sinus maxillaire) avec le risque d'hémosinus suite à la lésion de l'artères alvéolaire postéro-supérieure ou antrale ; (49) (50)

- le plancher buccal (lors d'avulsion de la 3<sup>ème</sup> molaire mandibulaire, pose d'implant au niveau de la mandibule, prélèvement symphysaire) avec le risque d'hématome compressif et/ou d'hémorragie grave suite à la lésion de l'artère linguale ou de l'une de ses branches (artère submentale ou submentonnière). (51) (52) (53)

Même si ces événements demeurent exceptionnels, la littérature rapporte des cas d'hémorragies graves provoquant un hématome obstruant les voies respiratoires pouvant engager du pronostic vital. Certaines de ces hémorragies sont fatales. (54) (55)

➤ **Type d'intervention chirurgicale : (43) (56)**

En chirurgie orale, l'élément majeur d'appréciation du risque hémorragique chirurgical reste la possibilité d'un contrôle du saignement postopératoire par des mesures simples d'hémostase mécanique (pression + sutures).

Le deuxième élément important sera de localiser le site de l'hémorragie potentielle et des conséquences qu'elle peut engendrer sur le pronostic vital ou fonctionnel. En chirurgie orale, les localisations dites « critiques » vu précédemment sont des régions anatomiques au niveau desquelles une hémorragie peut devenir rapidement incontrôlable en pratique de ville.

Les autres éléments discriminants pouvant impacter le risque hémorragique chirurgical sont

- La **nature des tissus opérés** : chirurgie osseuse ou chirurgie des tissus mous,
- La **technique chirurgicale** et le **mode opératoire** : chirurgie traditionnelle avec des incisions et décollements larges ou chirurgie mini-invasive,
- **L'expérience chirurgicale du praticien**,
- La **durée de l'intervention** : temps opératoire > 1 heure ou < 1 heure,
- La **modalité de la chirurgie** : chirurgie programmée ou chirurgie urgente ne pouvant être différée.

La société française de chirurgie orale (SFCO) distingue deux types d'intervention chirurgicale, les interventions dites à risque faible à modéré et celles dites à haut risque hémorragique (tableau 11) ainsi que les gestes déconseillés et contre-indiqués (tableau 12).

A l'issue de la consultation pré-opératoire, le praticien doit :

- Pouvoir identifier les patients ou les situations cliniques à haut risque de complications hémorragiques ;
- Etablir l'ensemble des mesures préventives nécessaire afin d'optimiser la sécurité hémostatique.

Types de chirurgies et actes invasifs	Mesures préventives des complications hémorragiques
<b>Actes sans risque hémorragique</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anesthésie locale</li> <li>• Détartrage</li> </ul>	- Hémostase mécanique simple par pression
<b>Chirurgies et actes à faible risque hémorragique</b>	
(Chirurgies pour lesquelles une hémorragie extériorisée est facilement contrôlable par une hémostase chirurgicale conventionnelle *)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avulsion simple</li> <li>• Avulsions multiples dans 1 même quadrant</li> <li>• Chirurgie endodontique et périapicale (lésion ≤ 2cm)</li> <li>• Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin)</li> <li>• Chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée, incluse</li> <li>• Implant unitaire</li> <li>• Dégagement implant(s) (pilier cicatrisation)</li> <li>• Biopsie-exérèse muqueuse orale (≤1 cm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure d'hygiène bucco-dentaire et détartrage</li> <li>- Hémostase chirurgicale conventionnelle</li> <li>- Acide tranexamique</li> </ul>
<b>Chirurgies et actes invasifs à risque hémorragique élevé</b>	
(Chirurgies pour lesquelles des pertes sanguines significatives et/ou transfusions plaquettaires sont rapportées dans la littérature, interventions d'une durée opératoire > 1 heure, interventions critiques par leurs localisations (sinus maxillaire, plancher buccal) et/ou difficilement contrôlables par une hémostase chirurgicale conventionnelle *).	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avulsions multiples dans plusieurs quadrants</li> <li>• Avulsion de dent(s) incluse(s)</li> <li>• Implants multiples dans plusieurs quadrants</li> <li>• Elévation du sinus (voie crestale, voie latérale)</li> <li>• Greffes osseuses d'apposition (en onlay)</li> <li>• Greffe osseuse particulaire et régénération osseuse guidée</li> <li>• Chirurgie et tissus mous (lithiase salivaire)</li> <li>• Enucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion &gt; 2 cm)</li> <li>• Fermeture d'une communication bucco-sinusienne</li> <li>• Exérèse des pseudotumeurs et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (&gt; 1 cm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Même mesure préventive que pour une chirurgie à risque hémorragique faible à modéré</li> <li>- Médicaments dérivés du sang, à base de fibrinogène et thrombine humains</li> <li>- Electrocoagulation mono et bipolaire</li> <li>- Privilégier les chirurgies mini-invasives (flapless et chirurgie implantaire guidée, abord du sinus par voie crestale...)</li> <li>- Imagerie 3D préopératoire (sinus, région symphysaire) en cas de pose d'implant</li> </ul>

*Tableau 14 : Âge et comorbidités associés à une augmentation du risque d'événement hémorragique chez les patients traités par un antithrombotique*

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

*Tableau 15 : Identification des gestes déconseillés et contre-indiqués de la SFCO (56)*

### **3.2. Prise en charge du patient sous AOD**

Devant l'insuffisance des données de la littérature, la SFCO a élaboré des recommandations concernant la gestion des AOD en chirurgie orale à partir d'une position dégradée de celle des Anti-vitamine K (figure 3 et 4). Dans tous les cas, la prise en charge des patients sous AOD doit être faite en étroite collaboration entre le chirurgien-dentiste et le médecin traitant. Il est préférable que les interventions chirurgicales soient programmées le matin et en début de semaine afin de pouvoir plus facilement contrôler les hémorragies post-opératoires éventuelles et garder le patient sous surveillance jusqu'à l'arrêt complet du saignement. (43) (44) (57) (58)

### 3.2.1. Arrêt ou Maintient des AOD

➤ Lors d'une chirurgie orale à **faible risque hémorragique** :

La poursuite de l'AOD est recommandée. L'intervention est à programmer à distance de la dernière prise médicamenteuse, idéalement juste avant la prise suivante correspondant à la concentration résiduelle ou minimale. (43) (59) (60)

➤ Lors d'une chirurgie orale à **haut risque hémorragique** : (43) (59) (61) (60) (62)

L'interruption de l'AOD est indiquée. La durée de cette interruption devrait être évaluée en tenant compte de l'heure et de la posologie de la dernière prise, ainsi que de la fonction rénale. La demi-vie d'élimination des AOD est de 12 heures environ en l'absence d'insuffisance rénale et de 18 heures environ en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 à 50 mL/min). Une interruption de 2 ou 4 demi-vies est recommandée.

En pratique, l'AOD doit être arrêté la veille de l'intervention et repris dans les 24 heures qui suivent l'intervention (fenêtre thérapeutique de 24 à 48 heures) en cas de risque thrombotique faible. L'avis du médecin prescripteur est indispensable afin d'évaluer le risque thrombotique.

Dans les rares cas de chirurgie à risque hémorragique élevé chez un patient présentant un risque thrombotique élevé, un arrêt plus prolongé du traitement par AOD avec un relais par une héparine (héparine de bas poids moléculaire ou héparine non fractionnée) en milieu hospitalier est possible mais doit rester exceptionnel.

En l'absence d'étude comparative de haut niveau prévue entre AOD à ce jour, il n'y a pas de distinction à faire entre les différentes AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban et edoxaban) concernant leur gestion pér-opératoire en chirurgie orale.

Une bonne prise en charge des patients sous AOD en vue d'une intervention chirurgicale ou d'un acte invasif repose principalement sur des critères pharmacologiques tels le nombre de prise par jour, la demi-vie du produit, l'heure de la dernière prise, le délai et la dose de la première dose administrée après la chirurgie.

## Patients sous anticoagulants oraux directs

Dabigatran etixilate DABIGATRAN®  
 Rivaroxaban XARELTO®  
 Apixaban ELIQUIS®

**Chirurgie à FAIBLE risque hémorragique**  
 Extraction(s) dentaire(s)  
 pose(s) d'implant(s) dentaire(s) ...

**Chirurgie à HAUT risque hémorragique**  
 Chirurgie des kystes et tumeurs osseuses (> 3 cm)  
 Chirurgie pré-implantaire  
 Greffe gingivale...

**Avis indispensable avec le Médecin prescripteur**

Risque thrombotique faible

Risque thrombotique élevé \*

Prise en charge en pratique de ville

Prise en charge en pratique de ville

Prise en charge hospitalière

Surseoir à l'intervention

Pas d'arrêt \*

Arrêt AOD \*\*

Arrêt AOD et relais par héparine \*\*\*

\* **Pas d'arrêt** : il importe de préciser l'âge, l'indication (schéma curatif ou prévention en chirurgie orthopédique), la dose, le nombre de prises par jour, l'heure de la dernière de prise, geste à réaliser dans la demi-journée qui précède la prochaine prise

\*\* **Arrêt AOD** : arrêter l'AOD la veille et le jour de l'intervention (fenêtre thérapeutique de 48h).

\*\*\* **Arrêt AOD et relais par l'héparine** : arrêter l'AOD 5 jours avant l'intervention chirurgicale.

*Figure 3 : Arbre décisionnel de prise en charge des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en chirurgie orale (56)*

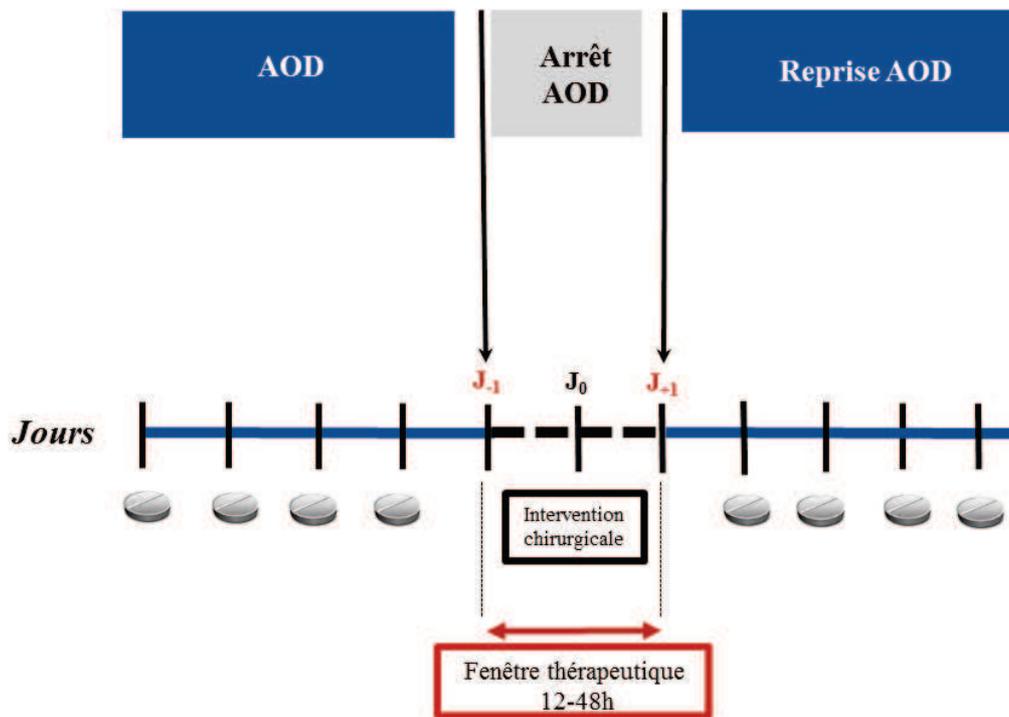


Figure 4 : Protocole d'arrêt et de reprise d'un AOD sans relais héparinique pour une chirurgie à risque hémorragique élevé

### 3.2.2. Tests biologiques pour évaluer le risque hémorragique (43) (63)

Aux doses pharmacologiques, ces médicaments ont des effets sur les tests de coagulation de routine (temps de Quick, temps de céphaline avec activateur-TCA). La sensibilité de ces tests varie en fonction du médicament et du réactif utilisé. Ces tests usuels ayant peu de sensibilité aux concentrations basses et une variabilité importante aux concentrations élevées, la prescription de ces tests globaux de la coagulation n'est pas pertinente pour fournir une estimation du risque hémorragique en vue d'une intervention chirurgicale et/ou d'un geste invasif.

L'interprétation et l'utilisation des résultats d'un test biologique, impliquent d'avoir pu définir un seuil décisionnel. Aucune donnée préclinique ni clinique ne permet de définir avec certitude la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas différent de celui d'un sujet non traité.

Aussi la prescription de ces tests globaux de la coagulation n'est pas pertinente pour fournir une estimation du risque hémorragique en vue d'une intervention chirurgicale et/ou d'un geste invasif. Enfin, la mesure de l'INR, mode d'expression du TQ conçu pour les patients traités par AVK, n'a aucun sens chez les patients sous AOD et donc totalement inutile.

En dehors du TQ et du TCA, il existe des tests spécifiques :

- Le temps de thrombine modifié (Hémoclot, Biophen DTI) et le temps d'écarine (ECAT-T) pour le dabigatran ;
- La mesure de l'activité anti-Xa (test Rotachrom<sup>®</sup> anti-FXa, Hyphen Biomed<sup>®</sup>, STA Liquid anti-Xa<sup>®</sup>) pour le rivaroxaban et l'apixaban.

L'ensemble de ces tests bien que plus sensibles et/ou précis sont réservés à l'heure actuelle à des centres spécialisés et/ou service d'accueil des urgences en attendant la connaissance et la validation d'un seuil de sécurité hémostatique autorisant une intervention chirurgicale sans majoration du risque hémorragique pour chacun de ces tests. Ces tests ne peuvent être demandés en pratique courante et ne sont pas inscrits à la nomenclature des actes en biologie médicale.

Ainsi les intervalles thérapeutiques et les seuils de sécurité d'INR validés pour les AVK ne s'appliquent pas aux AOD.

En l'état actuel des connaissances, il n'existe donc aucun test biologique disponible en routine pour « dépister » les patients sous AOD à risque hémorragique.

### 3.2.3. Anesthésie (44) (57) (64)

Les AOD ne contre-indiquent pas la réalisation d'une anesthésie locale. En l'absence de contre-indication l'anesthésie locale doit contenir un vasoconstricteur. Elle peut se faire en para-apicale, intraseptale ou intraligamentaire. L'anesthésie loco-régionale du nerf alvéolaire est déconseillée afin de prévenir les risques d'hématome pharyngé.

### 3.2.4. Phase chirurgicale (44) (64)

La phase chirurgicale doit être la plus atraumatique possible, les *septa* osseux doivent être régularisés ainsi que les berges muqueuses. Le tissu de granulation ainsi que les granulomes ou kyste doivent être curetés en totalité et l'exérèse de la gencive hyperplasique est nécessaire. Enfin, la réalisation d'une hémostase chirurgicale est systématique.

### 3.2.5. Méthodes d'hémostases locales pour contrôler le risque hémorragique

Toute chirurgie ou acte invasif hémorragique se définit par une effusion de sang en dehors d'un vaisseau. En fin d'intervention, une hémostase contrôlée doit être obtenue. Dans l'idéal, la technique d'hémostase doit créer un pansement provisoire étanche remplaçant le caillot sanguin ou lui redonnant son efficacité. (43) (57)

En l'absence de données répondant précisément à la question, il est recommandé l'emploi systématique d'hémostatiques locaux (éponges de gélatine, collagène, fibrine, ou mèche d'oxycellulose), d'un médicament antifibrinolytique (acide tranexamique) en complément des mesures usuelles (sutures et compression, voire pose d'une plaque palatine et électrocoagulation mono- ou bipolaire) en cas de chirurgie orale et du maintien des AOD.

En cas de chirurgie à risque hémorragique élevé et en l'absence de possibilité de d'effectuer une compression mécanique ou d'une localisation critique, il est impératif de réaliser le geste en situation de sécurité hémostatique en appliquant un protocole d'arrêt de l'AOD.

Il est à noter que la qualité de l'hémostase reste influencée en premier lieu par la technique chirurgicale et par la maîtrise du geste chirurgical.

Il existe 2 types d'hémostatiques (tableau 13) :

- Les hémostatiques sans action spécifique sur la cascade d'évènements survenant au cours de l'hémostase : Ils regroupent des produits d'origine végétale à base d'oxycellulose (SURGICEL<sup>®</sup>), des produits d'origine animale à base de collagène (PANGEN<sup>®</sup>) ou de gélatine (CURASPON<sup>®</sup>). Ces produits ont un statut réglementaire de dispositif médical stérile (DMS).

- Les hémostatiques avec action spécifique sur la cascade d'évènements survenant au cours de l'hémostase : Il s'agit des colles biologiques également appelées « colles de fibrine ». Ces produits sont obtenus par fractionnement du plasma humain et ont le statut particulier de médicament dérivé du sang (MDS).

#### 3.2.5.1. Sutures (44) (65)

Elles permettent de rapprocher les berges de la plaie et d'immobiliser la région qui saigne. Elles doivent être en **points unitaires séparés, étanches et serrées**.

Elles sont le plus souvent réalisées au fil résorbable (cela permet d'éviter une réintervention pour leurs déposes) mais parfois au fil non résorbable (afin de diminuer la réaction inflammatoire de la résorption).

Les surjets sont à éviter, le risque de saignement étant plus important en cas de lâchage des points. Le fil peut être de différent diamètre, tressé ou non.

Les sutures permettent de bloquer l'agent hémostatique chirurgical et favorise le maintien du caillot intra-alvéolaire.

#### 3.2.5.2. Technique d'hémostase par compression

- **Cellulose oxydée régénérée ou oxycellulose** : cet agent hémostatique est fabriqué à partir de la pâte de bois et se présente sous la forme d'une gaze tricotée, blanche, sèche, poreuse, résorbable et non friable. Son action hémostatique est purement mécanique par compression locale. La résorption s'effectue en 1 à 2 semaines environ variable selon le degré de saturation sanguine, la quantité de gaze utilisée et le site traité. (57)

- **Hémostatiques à base de gélatine** : ils sont fabriqués à partir de peau animale porcine et permettent de contrôler un saignement mineur. Ils se présentent sous la forme d'une éponge sèche, souple, poreuse et résorbable. Le mode d'action de la gélatine n'est pas totalement connu. Elle agit plutôt par action mécanique que par action sur les mécanismes de la coagulation sanguine. La gélatine augmente la surface de contact et crée une matrice qui facilite la formation du caillot. Elle se liquéfie en 1 semaine et se résorbe totalement en 4 à 6 semaines. (57)

- **Hémostatiques à base de collagène** : ils sont fabriqués à partir de collagène bovin et permettent de contrôler un saignement mineur. Ils se présentent sous forme de poudre, compresses ou cônes blancs. Les compresses et les cônes sont souples, non toxiques, poreux, non friables et résorbables. Ils créent une matrice qui facilite la formation du caillot sanguin et ils se résorbent en 2 à 8 semaines environ en fonction de la quantité et de la forme de collagène utilisées et du site traité. (57)

Protocole d'hémostase locale : (44)

- L'agent hémostatique local (**éponge de gélatine, collagène** ou **gaze d'oxycellulose**) est mis en place dans l'alvéole vide suite à l'intervention chirurgicale.
- Les muqueuses sont ensuite suturées par des points unitaires séparés et étanches.
- Une compression locale à l'aide d'une compresse stérile pendant 10 minutes est nécessaire.
- Une compression post-opératoire locale à l'aide d'une compresse imbibée d'acide tranexamique à 5% pendant 5 minutes est recommandée.

- **La gouttière de compression** en silicone ou en résine constituent une technique de compression complémentaire. Elle peut être mise en place après l'intervention afin d'exercer une pression sur la plaie pendant quelques jours. Ces gouttières ont l'avantage de protéger le caillot, mais malheureusement leur efficacité reste limitée car il arrive que le caillot soit ôté par inadvertance avec la gouttière. (44) (66) (57)

Ainsi, la technique d'hémostase par compression est réalisable en pratique de ville. Elle permet de prévenir efficacement le risque de saignement postopératoire lors d'intervention à risque hémorragique modéré ou lors de chirurgie à haut risque hémorragique mais à risque thrombotique faible. (43)

### 3.2.5.3. Technique d'hémostase avec les colles chirurgicales

Plusieurs systèmes de colle sont à notre disposition mais les plus employés restent les colles biologiques. La colle biologique chirurgicale n'est délivrée qu'en pharmacie hospitalière, cette technique d'hémostase nécessite donc une prise en charge en service hospitalier. (44)

- **Colle gélatine-résorcine-formol ou colle GRF** : c'est une colle synthétique préparée manuellement à partir d'un mélange de gélatine et de résorcine où le formol joue le rôle de catalyseur. Seulement la présence de formol en excès ou de résorcine non polymérisée présente l'inconvénient majeur d'entraîner parfois un risque de nécrose osseuse. Ainsi, avant d'introduire la colle, une gaze résorbable est interposée dans l'alvéole. Ce pansement n'aura pas le temps de se résorber totalement car il se décollera et s'éliminera spontanément après 2 à 3 semaines. (57)

- **Colle cyanoacrylate** : c'est une colle synthétique, elle possède une forte adhérence tissulaire, une action bactériostatique et une dégradation lente. Elle se polymérise en quelques secondes au contact de l'air. Elle se présente dans une ampoule plastique stérile sous forme d'un liquide aqueux. Initialement, cette colle était mise en place directement dans l'alvéole dentaire mais ne permettait pas d'obtenir une bonne hémostase et une grande quantité de colle pouvait retarder la cicatrisation. Elle est maintenant utilisée pour assurer une étanchéité vis-à-vis des fuites ou maintenir en place les hémostatiques chirurgicaux en cas de plaie gingivale en l'absence de sutures. (43) (57) (67)

- **Colle de fibrine** : c'est une colle biologique qui se comporte comme un adhésif tissulaire, à usage topique, biocompatibles et biodégradable. Ces colles sont obtenues par fractionnement du plasma humain et ont le statut particulier de médicament dérivé du sang. Elles contiennent des protéines coagulables d'origine humaine (fibrinogène, facteur XIII, fibronectine, thrombine) et de l'aprotinine d'origine bovine. Elles sont utilisées sous forme de gel liquide à l'aide d'applicateur et agissent sur l'hémostase en reproduisant la dernière étape de la coagulation. Le facteur XIII va stabiliser le caillot et l'aprotinine a pour rôle d'inhiber la fibrinolyse favorisant ainsi l'hémostase. (43) (57)

#### Protocole d'hémostase locale avec les colles biologiques : (44)

- La colle biologique est mise en place au contact osseux de l'alvéole vide suite à l'intervention chirurgicale
- Un agent hémostatique local (**éponge de gélatine, collagène ou gaze d'oxycellulose**) est ensuite déposé dans l'alvéole
- La colle biologique va être rajoutée en surface
- Les muqueuses sont ensuite suturées par des points unitaires séparés et étanches.

- Une compression locale à l'aide d'une compresse stérile pendant 10 minutes est nécessaire.
- Une compression post-opératoire locale à l'aide d'une compresse imbibée d'acide tranexamique à 5% pendant 5 minutes est recommandée.

Cette technique d'hémostase avec les colles chirurgicales biologiques est la plus employée et doit être utilisée en complément de l'agent hémostatique local (oxycellulose, gélatine, collagène) et des sutures. Elle s'appliquera préférentiellement aux types d'interventions classées à haut risque hémorragique et à risque thrombotique élevé. (44)

#### 3.2.5.4. Acide tranexamique (43) (57)

L'acide tranexamique (EXACYL®) est le seul médicament antifibrinolytique possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention et le traitement des accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale comme c'est le cas au décours des interventions stomatologiques, ORL et gynécologiques.

L'acide tranexamique est un analogue de la lysine qui se lie aux sites de liaison lysine du plasminogène et de la plasmine. Il bloque la fixation du plasminogène et de la plasmine sur la fibrine et empêche la dégradation de cette dernière. L'acide tranexamique est un inhibiteur compétitif de la fibrinolyse.

L'utilisation de l'acide tranexamique en topique (irrigation intra-alvéolaire puis en bain de bouche 4 fois/jour pendant 5 à 7 jours) ou en compression avec une compresse imbibée après les sutures est recommandée de manière systématique dans le contrôle de l'hémostase.

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

Tableau 16 : Principaux agents hémostatiques utilisés en chirurgie orale (57)

### 3.2.6. Le suivi et les conseils post-opératoires (44) (64)

Le suivi post-opératoire est important dans la prise en charge des patients. A l'issue d'une intervention de chirurgie orale, des conseils post-opératoires verbaux et écrits seront donnés aux patients. Cette surveillance postopératoire, doit être particulièrement rigoureuse en cas de chirurgie à risque hémorragique élevé. Des consignes pour l'hygiène bucco-dentaire et sur la conduite à tenir en cas de saignement postopératoire seront données.

La survenue d'une hémorragie post-opératoire peut avoir lieu immédiatement après l'intervention ou dans les jours suivants jusqu'à J+6. Une surveillance de la bonne cicatrisation muqueuse via un contrôle post-opératoire à J+10 est indispensable, avec une première visite possible à J+3.

La remise des conseils post-opératoires aux patients ne doit pas être négligée et regroupe les mêmes points que pour les patients sous antivitamine K :

- Protéger le caillot pendant les 3 premières heures en restant au calme ;
- Ne pas se rincer la bouche pendant les 24 premières heures ;
- Ne pas désorganiser le caillot par des mouvements de succion ou à l'aide d'objets étrangers (cure dent) ;
- Ne pas fumer ni boire de l'alcool ;
- Ne pas boire ni manger trop chaud les premiers jours ;
- Si le saignement reprend, une compression locale à l'aide d'une compresse imbibée d'acide tranexamique à 5% pendant au moins 10 minutes doit être mise en place. Si le saignement persiste malgré cette nouvelle compression, le patient doit être revu pour évaluer la situation. Une reprise chirurgicale peut se révéler nécessaire ;
- La continuité des soins doit être assurée dans les cas de saignement post-opératoire. Le patient doit pouvoir contacter son praticien ou une structure d'astreinte ;

### 3.2.7. Traitement curatif des complications hémorragiques (43) (63) (68)

Les complications hémorragiques sont définies par des saignements non contrôlables par les patients. Elles peuvent être classées en deux catégories : les hémorragies modérées et les hémorragies graves. Leurs prises en charge reposent toujours en premier lieu sur une reprise chirurgicale et la recherche d'une cause locale à l'origine de l'hémorragie. L'absence de contrôle durable de l'hémorragie par les mesures usuelles d'hémostase locale est considérée comme un critère de gravité et une prise en charge hospitalière est alors nécessaire.

➤ **En cas d'hémorragie modérée secondaire à une chirurgie orale :**

Elles regroupent en générale les suintements permanents, les caillots extra-alvéolaires et les ecchymoses.

En cas d'hémorragie modérée, la zone opératoire est ré-ouverte après une anesthésie locale et le matériau de compression intra-alvéolaire est retiré afin de visualiser l'origine du saignement et d'agir directement à la source. Un matériau hémostatique intra-alvéolaire est remis en place, des sutures sont réalisées suivies d'une compression locale à l'aide de gazes pendant 20 minutes. Un agent anti fibrinolytique par voie locale tel que l'acide tranexamique doit être associé au cours de la période de cicatrisation.

➤ **En cas d'hémorragie grave :**

Elles correspondent aux saignements postopératoires importants et aux hématomes expansifs des espaces profonds (loge submandibulaire par exemple). Ces complications hémorragiques peuvent engager le pronostic vital du patient et nécessitent une prise en charge hospitalière. Elles sont exceptionnelles en chirurgie orale et sont toujours en rapport avec un traumatisme invasif des tissus mous et/ou une section artériolaire ou artérielle.

À l'admission du patient, une mesure de l'exploration de la coagulation est indispensable comprenant un dosage spécifique du dabigatran ou du rivaroxaban et/ou une mesure du TQ et du TCA.

En cas de surdosage, une antagonisation sera discutée. En l'absence d'antidote spécifique, les réversions possibles sont les concentrés de facteurs du complexe prothrombique non activés (ex : CPP) et activés (ex : FEIBA®), mais les données d'efficacité (arrêt de l'hémorragie) et de sécurité (risque thrombotique) sont très faibles et fonction de la molécule (dabigatran, rivaroxaban). L'idarucizumab, un anticorps humanisé dirigé contre le dabigatran est actuellement en phase III d'étude clinique.

**PARTIE 2 : MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE D'ETUDE PROSPECTIVE SUR LA GESTION PER- ET POST-OPERATOIRE DES PATIENTS TRAITES PAR ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS LORS D'UN GESTE DE CHIRURGIE ORALE**

« ETUDE AODENT »

## **4. Intérêts et justification de l'étude**

En chirurgie orale, le risque hémorragique est présent mais reste faible. Les taux de saignement postopératoires après un geste de chirurgie orale sont inférieures à 1% chez les patients sans anticoagulants, les sites chirurgicaux étant facilement accessibles et les saignements aisément contrôlés par des mesures hémostatiques locales (Mauprivez et al. 2016).

Pour les patients traités par anticoagulant, la gestion de l'anticoagulation avant un geste chirurgical implique une évaluation précise des risques (Al-Mubarak et al., 2006; Doonquah & Mitchell 2012). Cela signifie en pratique, évaluer les risques de saignement en termes de maintien de la thérapie anticoagulante par rapport aux risques de complications emboliques chez les patients dont l'anticoagulation est réduite ou arrêtée avant l'intervention chirurgicale (Madrid & Sanz 2009; Doonquah & Mitchell 2012; Kammerer et al., 2015; Wahl et al., 2015).

La prise en charge de l'anticoagulation chez les patients sous anticoagulant est un sujet d'actualité pour tous les praticiens. Ces patients appartiennent généralement à la population âgée, de plus en plus importante, susceptible d'avoir de multiples facteurs de comorbidités, nécessitant des interventions chirurgicales plus fréquemment que la population plus jeune. Cela est d'autant plus vrai en chirurgie orale, les gestes chirurgicaux bucco-dentaires étant les actes invasifs les plus fréquemment réalisés en médecine chez ces patients. La gestion per-opératoire de ces patients est un défi clinique.

Chez les patients traités par antivitamines K (AVK) avec un ratio normalisé international stable (INR) dans la gamme thérapeutique (inférieur à 4), le risque de saignement postopératoire lors de gestes de chirurgie orale est inférieur à 7%. Le risque signalé d'événements hémorragiques sévères nécessitant une prise en charge supérieure aux mesures hémostatiques locales n'est que d'environ 0,6%. Aucune complication hémorragique mortelle de gestes de chirurgie orale n'a pour l'instant été rapportée dans la littérature. À l'inverse, avec une interruption du traitement par AVK, le risque de thromboembolie est estimé à 0,8%, dont 0,2% d'événements mortels. (Wahl M et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2015).

Ainsi, pour les patients traités par AVK, anticoagulants de référence, les recommandations actuelles conseillent de ne pas interrompre le traitement anticoagulant lors d'un geste de chirurgie orale, l'arrêt du traitement s'accompagnant d'une augmentation significative du nombre d'événement thromboembolique artériel ou veineux au cours de la période post-opératoire (Bacci C et al., *Thromb Haemost.* 2010; Aframian DJ et al., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; SFCO 2015). Ainsi il est établi que le risque de morbidité thrombo-embolique chez les patients dont l'anticoagulation est interrompue pour la chirurgie orale dépasse celle des complications hémorragiques significatives chez les patients dont l'anticoagulation est poursuivie (Wahl et al., 2015).

Depuis 2008, quatre nouveaux anticoagulants oraux, également appelés anticoagulants oraux directs (AOD) sont actuellement disponibles en Amérique du Nord et dans les pays de l'Union européenne. Contrairement aux AVK, les AODs sont administrés sur la base d'un schéma de dose fixe sans nécessité de surveillance régulière du laboratoire. Les AODs ont également un début d'action relativement rapide, une demi-vie courte et moins d'interactions avec d'autres médicaments et aliments. Les AODs sont utilisés pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, ainsi que pour la prévention et le traitement du thrombo-embolisme veineux récurrent. Les AODs peuvent aussi être utilisés en association avec des agents antiplaquettaires pour la prévention d'événements athérotrombotiques chez des patients présentant des syndromes coronariens aigus et des biomarqueurs cardiaques élevés.

A ce jour, il existe dans la littérature de nombreuses études montrant l'efficacité des AODs mais aucune n'évalue l'incidence du risque hémorragique ou thrombo-embolique lors d'un geste de chirurgie orale chez des patients traités par AODs.

Les seules études retrouvées sont des rapports de cas ou avis d'experts (Firriolo FJ et al., 2012 ; Elad et al. 2016), tant en chirurgie orale (Gomez-Moreno et al., 2015) qu'implantaire (Bacci et al., 2011).

Seules quelques publications ont présenté des données sur des petites séries de patients (Hanken et al. 2015, Mauprivez et al. 2016) qui rapportent l'existence d'événements hémorragiques mineurs la première semaine post-opératoire, gérés par des mesures d'hémostases locales la première semaine post-opératoire.

La Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) a toutefois édicté en 2015 des recommandations sur la gestion per-opératoire des patients traités par antithrombotique en chirurgie orale (grade AE – avis d'expert), mais uniquement basées concernant les AODs à partir d'une position dégradée de celle des AVK.

Aucun consensus n'est donc à ce jour établi quant à la prise en charge de ces patients lors de gestes de chirurgie orale.

Le problème majeur avec ces AODs est le risque hémorragique, difficilement prévisible, chiffrable et évaluable. Etant donné l'augmentation permanente de la prescription de ces AODs, il paraît essentiel de générer au plus vite des données cliniques dans le domaine de la chirurgie orale de manière à en inférer des recommandations probantes et guider les chirurgiens-dentistes dans la prise en charge de ces patients.

La mise en place d'une nouvelle étude clinique comme proposé dans ce travail est donc nécessaire afin de mieux appréhender la gestion des risques hémorragiques et thrombo-emboliques per- et post-opératoires des patients traités par AOD.

Cette étude pourra également servir de base de travail et compléter le recueil des données nécessaires à l'enquête observationnelle prospective nationale multicentrique PRADICO (PRatique Anticoagulants oraux DIrects Chirurgie Orale) de la SFCO et du CHUCOMO (Collège Hospitalo-Universitaire de Chirurgie Orale et Médecine Orale) pour laquelle le Dr Catherine s'est proposé en tant que co-investigateur et le pavillon d'Odontologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille comme centre d'inclusion ; ainsi qu'à l'enquête de non infériorité déposée à l'ANSM par le Dr Mauprivez du service d'Odontologie du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière Charles Foix pour laquelle le Dr Lan s'est proposé en tant que co-investigateur. Dans un souci d'utilisation et de comparabilité des données et résultats, cette étude propose de suivre, dans les grandes lignes, les protocoles envisagés dans ces 2 études.

L'objectif principal de cette étude sera d'évaluer le taux d'évènements thromboemboliques et hémorragiques lors de la période per- et post-opératoire chez les patients traités au long cours par des AODs et subissant une intervention chirurgicale orale.

## 5. Type d'étude

Étude de cohorte non-interventionnelle, observationnelle, prospective, multicentrique, ouverte (le patient et le praticien qui effectue le geste chirurgical connaissent le traitement pris par le patient) menée auprès d'une population adulte traitée au long cours par AODs et bénéficiant d'une intervention de chirurgie orale, parodontale ou implantaire conformément aux données acquises de la science et effectuée par un praticien libéral ou hospitalier.

Centres d'inclusions :

- Pavillon d'Odontologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, service Pr Tardieu, Hôpital la Timone, Marseille
- Service de chirurgie maxillo-faciale de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille du Pr Chossegros, Hôpital de la Conception, Marseille
- Service de chirurgie maxillo-faciale de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille du Pr Guyot, Hôpital Nord, Marseille
- Service d'ORL, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale du Dr Pencroffi, Centre Hospitalier Edmond Garcin, Aubagne
- Centre Massilien de la Face, chirurgie maxillo-faciale, stomatologie et chirurgie orale Marseille

### 5.1. Population

Patients traités au moins depuis 1 mois par un anticoagulant oral direct, ayant consulté un chirurgien-dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial qui prend part à l'étude, afin de bénéficier d'une chirurgie orale, implantaire ou parodontale.

### 5.2. Objectif principal

Évaluer le taux d'événements thromboemboliques et hémorragiques survenant au cours de la période per- et post-opératoire chez les patients traités au long cours par des AODs (rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>), apixaban (Eliquis<sup>®</sup>), edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>)) et bénéficiant d'une intervention de chirurgie orale, implantaire ou parodontale.

### **5.3. Objectifs secondaires**

- Identifier les facteurs de risque d'hémorragie pendant la période per- et post-opératoire ;
- Identifier les facteurs de risque de survenue d'événements thromboemboliques pendant la période per- et post-opératoire ;
- Décrire la gestion per-opératoire de chaque traitement par AOD ;
- Identifier les attitudes thérapeutiques des prescripteurs impliqués dans l'éventuelle modification de la prescription d'anticoagulants avant l'intervention ;
- Comparer les risques d'hémorragies et de complications thromboemboliques sous AOD à ceux retrouvés dans la littérature pour d'autres traitements (AVK, AAP, bithérapie antithrombotique, patient sans traitement antithrombotique) ;
- Evaluer l'efficacité des protocoles d'hémostase et mesures préventives des complications hémorragiques établis pour les patients sous AVK lors de gestes de chirurgie orale sur les patients traités par AOD.
- 

### **5.4. Critères d'inclusion**

- Patients se présentant en consultation spontanément, ou adressé par un professionnel médical, et nécessitant une intervention de chirurgie orale, parodontale ou implantaire ;
- Patients présentant un traitement par AOD depuis plus de 1 mois ;
- Patients majeurs ;
- Patients ayant signés le consentement éclairé d'inclusion à une étude de recherche et affiliés à sécurité sociale.

### **5.5. Critères de non inclusion**

- Patients aux ATCD médicaux-chirurgicaux contre-indiquant la réalisation d'un geste de chirurgie orale, parodontale ou implantaire ;
- Femmes enceintes ;
- Patients inaptes à donner un consentement éclairé, non consentant pour participer à l'étude ou pour bénéficier d'une biopsie ;
- Patients mineurs, patients sous tutelle ;
- Patients dont la réalisation d'un geste de chirurgie orale, parodontale ou implantaire est non nécessaire sur la base des données acquises de la science ;

- Patients se présentant ou adressé pour la reprise d'un geste de chirurgie orale, parodontale ou implantaire qui n'a pu être terminée conformément aux données acquises de la science par un autre confrère/consœur ;
- Patients présentant d'autres anomalies de l'hémostase (hémophilie, Willebrand etc...)
- Patients présentant une comorbidité : anomalie ou insuffisance hépatique ou rénale ;
- Patients présentant une maladie hématologique, auto-immune, immunologique, osseuse chronique, sous radio ou chimiothérapie ou toutes autres maladies influençant négativement la coagulation et cicatrisation ;
- Patients présentant un traitement anti-agrégant associé (AVK, AAP etc...) ;
- Patients dont la dernière prise d'AOD est supérieure à 48h ;
- Patients ayant arrêté ou changé de traitement par AOD depuis plus de 48h.

## **5.6. Critères d'exclusions**

- Patients traités par AODs et devant subir une chirurgie à haut risque hémorragique mais dont le risque thrombotique élevé imposait un relais par héparine ;
- Patients pour lesquels l'acte chirurgical n'a pu être réalisé selon le protocole mis en place et les données acquises de la science ;
- Patients pour lesquels l'acte chirurgical a nécessité plusieurs temps opératoires ;
- Patients pour lesquels l'acte chirurgical a été réalisé par un interne ou externe de médecine ou chirurgie-dentaire ;
- Patients pour lesquels l'acte chirurgical a subi des complications ou n'a pas pu aller à son terme ;
- Patients perdus de vue, non joignable téléphonique à J+24h, ne s'étant présenté à la visite de contrôle J+7 jours, patients n'ayant pas rempli le questionnaire ou souhaitant ne plus faire partie de l'étude ;
- Incohérence ou absence de données renseignés dans le questionnaire, dossier mal rempli, non concordance entre le diagnostic et l'acte chirurgical réalisé.

## 5.7. Déroulement de l'étude

Chaque praticien investigateur ayant accepté de participer à cette étape devra inclure successivement au moins 10 patients traités par AOD au long cours, pris en charge pour des actes de chirurgie orale, implantaire ou parodontale, conformément aux données acquises de la science. Le calendrier prévisionnel de l'étude est disponible en Annexe 5.

### *J - 7 jours : Consultation pré-opératoire*

Chaque patient se présentant à la consultation et nécessitant un acte de chirurgie orale, parodontale ou implantaire se verront proposer la participation à l'étude. A cette occasion, une notice d'information, une lettre explicative et le formulaire de consentement de participation à l'étude leurs seront remis (Annexe 4). Un examen radiologique (radiographie panoramique, examen 3D) sera systématiquement demandé selon l'acte chirurgical a réalisé et conformément aux données acquises de la science. Un examen biologique sera prescrit pour s'assurer des valeurs du taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA) et de la clairance de la créatinine.

### *J0 : Recueil du consentement et gestes chirurgicaux*

Les patients seront inclus dans l'étude après signature et remise du formulaire de consentement de participation à l'étude et consentement aux soins.

Pour chaque patient, la décision d'arrêt ou de poursuite du traitement par AOD, les protocoles chirurgicaux, mesures d'hémostases et suivi post-opératoire s'appliqueront selon recommandations de la SFCO et données acquises de la science.

Les prescriptions médicamenteuses pré, péri et post-opératoires seront également définies en amont de l'étude et reproductibles. En cas de nécessité de réalisation d'une prophylaxie d'endocardite, les patients recevront 2g d'amoxicilline ou 600mg de clindamycine en 1 seul temps, tous deux administrés 1 heure avant la chirurgie, conformément aux recommandations.

Les patients seront surveillés pendant une période minimale de 20 minutes. En l'absence de complication ou de saignement les patients seront renvoyés à leurs domiciles avec les conseils post-opératoires et un questionnaire (Annexe 3) qu'ils devront remplir concernant les suites opératoires.

L'ensemble des données issues de l'interrogatoire, questionnaire médical, examen clinique, geste chirurgical, contrôle de l'hémostase et éventuelles complications / évènements indésirables seront recueillies et notés dans le cahier d'observation après anonymisation.

*H + 24 heures : Appel téléphonique*

Un appel téléphonique à J+24 conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la gestion de la douleur post-opératoire en chirurgie orale sera effectué et les éventuels retours des patients sur les évènements hémorragiques et/ou thrombo-emboliques seront notés, selon le protocole mis en place au Pavillon d'Odontologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille lors de l'audit clinique sur la gestion de la douleur post-opératoire en chirurgie orale en 2013 et 2014 par le Dr Tardivo.

*J + 7 jours : consultation post-opératoire*

Une consultation post-opératoire à J+7 permettra de recueillir et surveiller le nombre de complications hémorragiques et thrombo-emboliques et ainsi définir la fin de la période d'observation. Un circuit de recours en cas d'urgence hémorragique sera organisé avec les urgences générales.

A cette occasion, le questionnaire de suivi des évènements hémorragiques et thrombo-emboliques sera recueilli.

En cas de complications (hémorragiques, infectieuses, thrombo-emboliques etc ...) survenues pendant la période d'observation, les patients seront suivis jusqu'à ce que la cicatrisation et guérison complète soient objectivées.

*J + 1 mois : appel téléphonique de fin de participation*

Un contact téléphonique 1 mois après l'inclusion sera réalisé afin de s'assurer de l'état de santé du patient et de l'absence de tout évènement hémorragique et/ou thrombo-embolique.

## 5.8. Schéma de l'étude

Le flow chart résumé de l'étude est disponible en ci-dessous :



Figure 5 : Flow chart résumé de l'étude

## 5.9. Standardisation et reproductibilité des protocoles chirurgicaux

Toutes les gestes chirurgicaux seront effectués le matin, par un praticien qualifié de manière la moins traumatique et invasive possible.

Si besoin, un traitement parodontal d'assainissement gingival, thérapeutique initiale parodontale et des conseils d'hygiène seront mis en œuvre de manière à réduire l'inflammation locale.

Les protocoles de réalisation de chaque gestes chirurgicaux (extraction simple, multiples, avec alvéolectomie, biopsie, implants etc...) seront rédigés et portés à la connaissance de chaque praticien en amont du début de l'étude et disponible à tout moment dans le cahier d'observation.

Pour chaque acte chirurgical, et selon les données acquises de la science, ce protocole contient entre autres :

- L'instrumentation nécessaire ;
- Les techniques chirurgicales ;
- Les biomatériaux à utiliser ;
- Les mesures d'hémostases adéquates ;
- Les conseils et recommandations à fournir aux patients

Tous les praticiens seront ainsi calibrés avant le début de l'étude afin d'appliquer les mêmes protocoles chirurgicaux et mesures d'hémostases.

Exemple : l'avulsion simple

- Instrumentation : seringue à carpule, miroir, syndesmotome, davier, élévateur droit, curettes de Lucas, pince à disséquer griffes, porte aiguille, ciseaux, pince gouge ;
- Prémédication antalgique au paracétamol 1g (ou selon morphologie du patient) et/ou sédatif/antibiotique selon l'état général du patient.
- Asepsie du champ opératoire par bain de bouche à la Chlorhexidine 0,12% et badigeonnage de la région à anesthésier à l'aide de povidone iodée à usage muqueux ou selon le terrain allergique ;
- Technique chirurgicale :
  - o Anesthésie locale :

- Avec infiltration sous-muqueuse de l'hypochlorure d'articaine 4% avec de l'adrénaline à 1/200 000 (Primacaine adrénaliné 1/200 000, Actéon, France) et/ou
    - En cas d'allergie ou d'un blocage nerveux alvéolaire inférieur, avec 3% de chlorhydrate de lidocaïne sans vasoconstricteurs (Xylorolland sans vasoconstricteur, Acteon, France).
  - Syndesmotomie
  - Luxation et avulsion de la dent, sans séparation de racines, alvéolectomie, incision ou décollement muco-périosté, avec curetage méticuleux de l'alvéole d'extraction
- Procédure d'hémostase :
  - Mise en place d'une éponge de gélatine absorbable de 10x10x10mm (Gelitaspon, Gelita Medical GmbH, Eberbach, Allemagne) dans l'alvéole d'extraction, maintenue d'une suture dit « point en X » en fil 4,0 de polyglactine 910 (Vicryl, Johnson & Johnson / Ethicon, Somerville, NJ).
  - Faire mordre une compresse de gaze stérile pendant 10 minutes pour comprimer la zone opérée.
  - Contrôle de l'hémostase :
    - Si persistance saignement : faire mordre de nouveau pendant 10 minutes puis re-controler ;
    - Si persistance saignement après 20 minutes, reprendre le geste chirurgical et faire comprimer avec une compresse imbibée d'acide tranexamique ;
    - Si hémostase constatée, faire appliquer de sacs de glaces externes sur la zone opérée pendant 6 à 8 heures après l'intervention et donner instructions sur les lavages buccaux passifs à l'acide tranexamique à utiliser 3 fois par jour pendant 5 jours.
- Conseils post-opératoires : remettre par écrit les recommandations post-opératoires et les lire en présence du patient.
- Ordonnance :
  - Paracétamol 1 gramme toutes les 8 heures pendant 3 jours, ou plus si nécessaire
  - Bain de bouche à la Chlorhexidine 0,12% (ou non alcoolisé selon état du patient) à commencer 24h après l'intervention, 3 fois par jour pendant 7 jours.

### **5.10. Durée de participation à l'étude de chaque patient**

1 mois : inclusion, intervention, questionnaire, visite à J7 et remise du questionnaire ou plus tôt/tard si complications hémorragiques et/ou thrombo-emboliques, contact téléphonique à 1 mois.

### **5.11. Durée de l'étude et nombre de cas prévisionnel**

La durée de l'étude est fixée à 12 mois minimum.

Afin de générer des données préliminaires, il est prévu d'inclure au total 120 patients :

- 30 patients traités par rivaroxaban (Xarelto®)
- 30 patients traités par dabigatran (Pradaxa®)
- 30 patients traités par apixaban (Eliquis®)
- 30 patients traités par edoxaban (Lixiana®)

En fonction de ces données et l'avancée de l'étude, il pourra être envisagé dans un second temps d'étendre le nombre de patient.

### **5.12. Critères d'évaluation**

Après anonymisation, les variables individuelles, données épidémiologiques et cliniques de chaque patient seront recensées (*questionnaire AODENT praticien*).

- Variables individuelles et données épidémiologiques :
  - Age du patient ;
  - Sexe du patient ;
  - ATCD médico-chirurgicaux et hémorragiques ;
  - Traitements concomitants (diabète, AINS, inhibiteurs de la glycoprotéine P, antifongiques azolés ...) ;
  - Bilan biologique ;
  - Consommation tabagique et alcoolique.

- Variables issues de la consultation :
  - Motifs de consultation ;
  - Evaluation de la douleur ;
  - Modalités du traitement par AOD :
    - Indication ;
    - Type de molécule utilisée ;
    - Posologie ;
    - Ancienneté du traitement ;
    - Date et heure de la dernière prise médicamenteuse.
  
- Variables issues de l'examen clinique :
  - Localisation du site opératoire ;
  - Indice de plaque dentaire et d'inflammation gingivale ;
  - Proximité d'éléments anatomiques nobles ;
  - Présence d'infections, de plaies ouvertes ou tout autre symptôme pouvant influencer l'hémostase ;
  
  - Type d'anesthésie réalisée :
    - Nombre de carpules ;
    - Para-apicale, loco-régionale, intra-ligamentaire, intra-septale, intra-pulpaire, intra-osseuse ;
    - Avec vasoconstricteur, sans vasoconstricteur.
  - Durée de l'acte
  - Nature de l'acte :
    - Geste de chirurgie orale, parodontale ou implantaire
    - Chirurgie à faible risque hémorragique
    - Chirurgie à haut risque hémorragique
  - Temps d'hémostase immédiat per-opératoire constatée : < 10min, entre 10 et 20min, > 20min

- Variables issues du geste opératoire :
  - Présence et type de saignement per-opératoire ;
  - Temps d'hémostase constatée ;
  - Evénements hémorragiques et/ou thrombo-emboliques per-opératoire retrouvés ;
  - Type de complications peri-opératoire (fracture osseuse, fracture radiculaire, communication bucco-sinusienne, plaie muqueuse ...)
  - Type d'évènements indésirables.
  
- Variables issues de la consultation post-opératoire et du questionnaire :
  - Nombre d'évènements hémorragiques et thrombo-emboliques ;
  - Date et durée des évènements hémorragiques post-opératoire ;
  - Localisation des évènements hémorragiques et critères de gravité
  - Présence d'ecchymoses ;
  - Type de prise en charge de l'hémorragie et de traitement entrepris (médical, interventionnel ...).

Toutes ces données seront ensuite classées dans des tableaux simples, réduits ou croisés en fonction de différents critères d'intérêts.

### **5.13. Évaluation de l'hémorragie peri-opératoire**

A l'issue de l'acte chirurgical, le praticien devra relever le type saignement rencontré durant la chirurgie :

- Faible : débit sanguin minimum, contrôlable par compression locale de la plaie et n'ayant à aucun moment perturbée le praticien ;
- Modéré : saignement associé à la présence de caillots de sang dans le champ chirurgical nécessitant des mesures hémostatiques locales supplémentaires (sutures, acide tranexamique, éponge collagène ...)

- Sévère : saignement ayant contraint le praticien à effectuer des mesures d'hémostase supplémentaires (électrocoagulation ...), une révision des plâis et à suspendre temporairement l'intervention ;
- Grave : saignement ayant contraint le praticien à suspendre définitivement l'intervention.

#### **5.14. Procédures d'hémostases**

A la fin de l'intervention, le patient devra rester en surveillance pendant au minimum 20 minutes, un premier contrôle du saignement sera fait au bout de 10 minutes de compression mécanique et un deuxième au bout de 20 minutes.

Si l'hémostase est objectivée, le patient pourra rentrer chez lui avec les conseils post-opératoires et le questionnaire.

Dans le cas contraire, si le patient présente des complications ou des épisodes hémorragiques post-opératoires non contrôlés, la procédure chronologique à suivre est la suivante :

- Hémostase de niveau 1 : faire une compression avec une compresse imbibée d'acide tranexamique pendant 20 minutes ;
- Hémostase de niveau 2 : Faire une injection en intra-alvéolaire et en superficie de colle de fibrine ;
- Hémostase de niveau 3 : effectuer une reprise chirurgicale, c'est à dire une révision de la plaie opératoire, tamponnement intra-alvéolaire, colle de fibrine et faire une compression avec une compresse d'acide tranexamique.

En cas de prolongement de la surveillance hospitalière plusieurs procédures sont possibles :

- Prolongement de la surveillance hospitalière avec simple surveillance clinique ;
- Prolongement de la surveillance hospitalière avec recours à une procédure locale ;
- Mise en place d'une hospitalisation avec interruption du traitement anticoagulant ;
- Mise en place d'une hospitalisation avec interruption du traitement anticoagulant et une stratégie de réversion (dialyse ou antidote).

## 5.15. Évaluation de l'hémorragie postopératoire

Un événement hémorragique postopératoire a été défini comme un saignement persistant ou une hémorragie marquée ne pouvant être contrôlée à l'aide de mesures locales d'hémostase suivies d'une compression mécanique avec une compresse pendant plus de 20 minutes, de la fin de l'acte chirurgical à la visite de contrôle post-opératoire à J + 7 jours.

Le risque hémorragique a été surveillé du jour de la chirurgie jusqu'à 1 semaine après l'acte chirurgical grâce au questionnaire auto-administré et à la visite de contrôle post-opératoire. Pendant la première semaine post-opératoire, les patients devront compléter à leur domicile un questionnaire afin d'évaluer l'incidence et la gravité des événements hémorragiques. Le numéro de téléphone portable du chirurgien oral a été donné aux patients afin qu'ils puissent le contacter en cas de problèmes.

Pour plus de facilité dans le recueil et traitement des données, les événements hémorragiques rapportés par les patients une fois de retour à leurs domiciles seront appelés :

- S1 si survenus dans les 6 heures après la sortie
- S2 si survenus entre 6 et 12 heures après la sortie
- S3 si survenus entre 12 et 24 heures après la sortie
- S4 si survenus entre 24 et 48 heures après la sortie
- S5 si survenus entre 48 et 72 heures après la sortie
- S6 si survenus entre 72h et J + 7
- S7 si survenus en J + 7 jours et J + 1 mois

Si un épisode hémorragique survient au domicile le patient devra exercer une compression de la plaie avec une compresse imbibée d'acide tranexamique. Si le saignement ne s'arrête pas, le patient devra soit téléphoner à son praticien, soit à un service d'urgence soit se déplacer dans un service d'urgence.

### **5.16. Prise en charge du saignement post-opératoire par le praticien en cas de visite supplémentaire**

De même manière que pour l'évaluation du saignement per-opératoire, les hémorragies post-opératoires ayant nécessité une visite supplémentaire auprès du chirurgien durant la période de guérison pourront se catégoriser ainsi :

- Léger : compression locale de la plaie avec une gaze d'acide tranexamique, rassurer le patient et rappels des conseils de prise en charge des hémorragies post-opératoires ;
- Modéré : reprise chirurgicale avec sutures complémentaires et compression locale de la plaie avec une gaze d'acide tranexamique ;
- Sévère : Révision de la plaie opératoire avec l'électrocoagulation, fermeture de la bobine, injection en intra-alvéolaire (si possible) et superficie de colle de fibrine et compression locale avec une gaze d'acide tranexamique ;
- Grave : Hospitalisation d'urgence +/- dialyse, antidote etc ...

Au cours du suivi, tous les patients seront appelés le lendemain de l'acte chirurgical pour confirmer l'absence d'hémorragie majeure, évaluer leurs douleurs et la pertinence de la prescription médicamenteuse au regard de leurs symptômes. Les patients seront reçus en consultation post-opératoire 7 jours après la chirurgie pour supprimer les points de suture, évaluer la cicatrisation et recueillir les réponses au questionnaire.

## **6. Statistiques, limites et data management**

### **6.1. Analyse statistique**

L'ensemble des données pré, péri et post-opératoires seront enregistrées et évaluées statistiquement.

Toutes les variables répertoriées seront exprimées en fréquence (absolue, relative, %), avec moyenne et écart-type.

La saisie informatique des données sera effectuée avec le logiciel Excel®. L'analyse statistique des données sera réalisée grâce au logiciel libre GNU-R (GNU-GPL, [www.r-project.com](http://www.r-project.com))

Le risque d'erreur de première espèce a été fixé à  $\alpha = 0,05$ .

Le test de Chi2 sera utilisé pour toutes les variables qualitatives et comparer les proportions avec une correction de Yates lorsque les conditions d'application du test le nécessitaient et le test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les analyses multivariées seront utilisées pour comparer différents sous-groupes entre eux, avec correction de Bonferroni.

Les statistiques comparatives et les différentes corrélations possibles (événements hémorragiques et traitements, tests biologique, durée intervention etc...) seront calculées en utilisant le test exact de Fisher.

Chaque acte chirurgical sera considéré comme un cas indépendant (et non pas le nombre de patients).

### **6.2. Limites de l'étude**

Les limites de l'étude pourront être la taille de l'échantillon et l'absence de comparaison à d'autres groupes d'individus (groupe témoin, patients sans traitements, patients traités par AVK)

### **6.3. Modifications possibles du protocole avant sa mise en application**

Ce protocole devra recevoir l'approbation de l'ensemble des praticiens prenant part à l'étude ainsi que des responsables des différents centres d'inclusions et pourra donc subir quelques modifications.

## **6.4. Résultats attendus**

Les résultats attendus, en plus d'être statistiquement significatifs, seraient de pouvoir montrer que les événements hémorragiques et thrombo-emboliques postopératoires après des gestes de chirurgie orale, parodontale ou implantaire chez des patients traités par AODs sont statistiquement comparables à ceux des patients traités par AVK, quel que soit le type d'acte chirurgical réalisé.

De la même manière, que les événements hémorragiques ont été facilement contrôlables en utilisant les mesures hémostatiques locales déjà édictées pour les patients sous AVK.

Ainsi cette étude permettrait de poser la question de la nécessité d'arrêt du traitement par AODs pour les gestes à haut risque hémorragique, en raison de l'hypothétique bénéfice hémorragique comparé aux risques thrombo-emboliques pour les patients.

Les recommandations de prise en charge des patients sous AVK (pas d'arrêt du traitement, mesures d'hémostases locales) pourraient peut-être s'appliquer aux patients sous AODs, l'arrêt temporaire du traitement par AOD ne paraissant pas associé à une diminution des événements hémorragiques postopératoires.

D'autres études avec une plus grande taille d'échantillon devraient être effectuées pour confirmer nos résultats, comme c'est le cas du projet PRADICO de la SFCO et de l'étude de non-infériorité du Dr Mauprivez du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière Charles-Foix.

Enfin, le fait de générer des nouvelles données sur la prise en charge des patients traités par AOD en chirurgie orale permettrait de rassurer de nouveau l'ensemble des chirurgiens-dentistes sur la conduite à tenir chez ces patients.

Il serait également préférable de ne retrouver aucun événement thrombo-embolique sur toute la période d'observation.

## **6.5. Data management**

- Recueil des données

Un cahier d'observation (CRF) papier sera créé pour chaque patient. Toutes les informations requises par le protocole devront être fournies dans le CRF. Il devra comprendre les données nécessaires aux statistiques, pour confirmer le respect du protocole et déceler les écarts majeurs au protocole.

Les personnes responsables du remplissage des CRF devront être définies et identifiées dans le tableau de délégations des responsabilités de chaque centre d'inclusion (conservé dans le classeur investigateur).

Des règles de remplissage seront définies. Les données devront être copiées de façon nette et lisible. Les données manquantes seront notifiées.

Les données erronées seront clairement barrées et les nouvelles données copiées à côté avec la date et les initiales du correcteur.

- Codage des données

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

Les patients seront identifiés par leurs initiales, c'est à dire la première lettre du nom et du prénom, complétées par un numéro attribué à l'inclusion du patient et enfin par le nom du centre d'inclusion. Ce code sera la seule information qui figurera sur le CRF et qui permettra de rattacher à posteriori le CRF au patient.

Le responsable de la recherche sera également tenu de coder les données patients sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendus d'exams d'imagerie, de biologie, ...) qui seraient joints au CRF.

- Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La structure de la base de données et des écrans de saisie sera approuvée par le responsable de la recherche de l'essai.

## 7. Ethique et aspects administratifs

### 7.1. Sécurité

- Evènements indésirables :

Un événement indésirable sera défini comme toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique et qui n'est pas nécessairement liée au produit sur lequel porte cette recherche. Tous les évènements indésirables rencontrés au cours de l'étude, constatés par le chirurgien ou rapportés par le patient, seront consignés dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

L'intensité des évènements indésirables pourra être bénin, modéré, sévère ou mettant en jeu le pronostic vital.

- Evènements indésirables attendus

Il s'agira d'un évènement déjà mentionné dans la version la plus récente de la brochure investigateur.

Dans cette étude, aucun risque prévisible n'est à rattacher à la recherche.

- Evènements indésirables inattendus

Il s'agira d'un évènement dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de l'essai, telles qu'elles sont définies dans le protocole.

- Comité de surveillance indépendant

Aucun comité de surveillance indépendant n'est envisagé dans le cadre de cette étude d'une part du fait du faible risque encouru par les patients y participant et d'autre part du fait qu'aucun risque collectif n'est envisagé.

## 7.2. Aspects administratifs, réglementaires et éthiques

- Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'à la personne responsable de la recherche ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité. Le cas échéant, cette personne habilitée pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

- Données informatisées et soumission à la CNIL

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Cette recherche a fait l'objet d'une demande d'avis au CCTIRS, et d'autorisation à la CNIL.

- Considérations éthiques

Seules les personnes majeures pourront participer à l'étude.

Le protocole d'étude devra être approuvé par le Comité de Protection des Personnes et les lignes directrices établies dans la Déclaration d'Helsinki (version révisée de 2002) pour la recherche impliquant des patients humains seront suivies. Chaque patient donnera son consentement éclairé pour participer à l'étude.

- Information du patient

L'investigateur s'engagera à informer le patient de façon claire et juste du protocole (note d'information et recueil du consentement en annexe). Il remettra au patient un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précisera la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche.

- Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Un patient devra être sorti de l'étude s'il retire son consentement, s'il est absent à un des rendez-vous, s'il est perdu de vue ou décède.

Les sorties d'études ne pourront être effectives qu'après confirmation par l'investigateur et le promoteur.

Ces sorties d'étude seront toujours définitives et leurs causes sont clairement notifiées dans le cahier patient.

Dans tous les cas, les données du patient seront conservées jusqu'à la date de sortie.

- Critères d'arrêt de la recherche

La recherche prendra fin à la fin de la dernière visite du dernier patient. La prise en charge sera sans particularité du fait de la participation à cette étude.

La recherche pourra être arrêté prématurément, de façon temporaire ou définitive sur décision du CPP, de l'ANSM ou du promoteur, pour défaut d'inclusion ou apparition d'effets indésirables sévères évalués comme étant lié au protocole.

- Comité de Protection des Personnes

Le responsable de la recherche s'engage à soumettre le projet d'étude à l'autorisation préalable d'un CPP. Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

### **7.3. Faisabilité du protocole de recherche**

Afin d'étudier la faisabilité de ce protocole, trois dossiers de patients traités par AODs et opérés dans chacun des centres d'inclusions seront analysés afin de tester le carnet d'observation clinique envisagé dans ce protocole d'étude.

## CONCLUSION

Dans son exercice professionnel, le chirurgien-dentiste sera souvent amené à pratiquer des actes de chirurgie sur des patients avec des pathologies thrombo-emboliques.

Les progrès pharmacologiques mettent en place sur le marché des nouveaux anticoagulants appelés anticoagulants oraux directs dont l'impact sur la pratique de la chirurgie orale restent peu connus par les praticiens.

Compte tenu de l'augmentation de prescription de ces nouveaux anticoagulants oraux directs, il est essentiel de générer des études cliniques et pré-cliniques qui permettront d'établir des recommandations de prise en charge de ces patients afin de guider au mieux les praticiens dans leur pratique de chirurgie orale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Maladies cardiovasculaires [Internet]. WHO. [cité 4 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
2. Haute Autorité de Santé - Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants oraux ? [Internet]. [cité 4 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux)
3. ANSM. Les anticoagulants bénéfiques cliniques et risques iatrogénique référence - Recherche Google [Internet]. 2013 [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/download/56139/722625/version/3/file/pr%C3%A9sentation+benefices-risques\\_iatrogenie\\_CP+27nov2013.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/56139/722625/version/3/file/pr%C3%A9sentation+benefices-risques_iatrogenie_CP+27nov2013.pdf)
4. Pouyane P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 15 avr 2000;320(7241):1036.
5. Haute Autorité de Santé - Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité [Internet]. 2015 [cité 4 janv 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite)
6. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, Goudot P, Lesclous P, Descroix V. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. nov 2016;122(5):e146-55.
7. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby G, Reddy DJ, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cité 5 janv 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.lama.univ-amu.fr/doi/10.1002/14651858.CD005258.pub3/abstract>
8. Lévesque H. Risques hémorragiques des anti-vitamines K au cours de la maladie thromboembolique veineuse. /data/revues/03980499/00270003/129/ [Internet]. 20 mars 2008 [cité 5 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/124683>
9. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. août 1992;232(2):155-60.
10. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 17 juin 2003;107(23 suppl 1):I-9-I-16.
11. BOSCH J. Gestion des accidents hémorragiques sous Anticoagulants Oraux Directs dans une structure d'urgence en 2013 [Etude observationnelle rétrospective transversale et analyse des pratiques aux Urgences de Libourne et Sainte Foy la Grande du 01/09/2013 au 31/12/2013]. Université de Bordeaux II; 2014.

12. Collège des enseignants de pneumologie (France), Marquette C-H, éditeurs. Pneumologie: référentiel pour la préparation de l'ECN. Milon-la-Chapelle: S-Editions; 2015.
13. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 17 juin 2003;107(23 suppl 1):I-9-I-16.
14. Boissier C, Magne J-L, Collectif. Référentiel de médecine vasculaire et de chirurgie vasculaire. Tours: Presses universitaire François Rabelais; 2015. 304 p.
15. Messas E, Wahl D, Pernod G. Prise en charge de la thrombose veineuse profonde en 2015. *J Mal Vasc*. février 2016;41(1):42-50.
16. Maladie thrombo-embolique veineuse (135) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/malvasc/pathmed/135/lecon135.html>
17. DGOS. L'accident vasculaire cérébral [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/accident-vasculaire-cerebral-avc/article/l-accident-vasculaire-cerebral>
18. Neurologie C des E de, Zuber M, Defebvre L. Neurologie: Réussir les ECNi. 4e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. 600 p.
19. Moulin T. Épidémiologie, physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. *J Mal Vasc*. 1 mars 2005;30:5-6.
20. Niclot P, Crassard I, Cohen A, Bousser MG. Prévention des accidents vasculaires cérébraux. *Encycl Med Chir Neurol*. 2003;17-046.
21. AVC - Accident vasculaire cérébral [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/avc-accident-vasculaire-cerebral>
22. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 14 août 2012;126(7):860-5.
23. Haute Autorité de santé - Synthèse guide parcours de soin fibrillation atriale (FA) [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/synthese\\_guide\\_pds\\_fibrillation\\_atriale\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/synthese_guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf)
24. Le score CHA2DS2-VASc - Cardiologie francophone [Internet]. [cité 17 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-CHA2DS2-VASc%20.pdf>
25. Thomas. Score en cardiologie [Internet]. MedG. 2012 [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.medg.fr/score-cardiologie/>
26. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillationAn update of the

2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 1 nov 2012;33(21):2719-47.

27. Le score HAS-BLED - Cardiologie Francophone [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/HAS-BLED%20.pdf>
28. Pourquoi et comment prescrire les nouveaux anticoagulants | Medscape [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: [http://francais.medscape.com/features/en-pratique/33000061?nlid=68119\\_240](http://francais.medscape.com/features/en-pratique/33000061?nlid=68119_240)
29. Anticoagulants oraux directs (AOD) [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-oraux-directs-AOD>
30. Faure S, Buxeraud J. Les anticoagulants oraux directs ou AOD. Actual Pharm. décembre 2014;53(541, Supplement):1-10.
31. Faure S. Nouveaux anticoagulants oraux. Actual Pharm. avril 2013;52(525):55-8.
32. SCHEEN A, LANCELLOTTI P. Le médicament du mois: Edoxaban (Lixiana (R)): nouvel anitcoagulant oral pour le traitement et la prévention secondaire des maladies thromboemboliques. Rev Médicale Liège. 2016;
33. BOUVENOT G, BOUNHOURE J-P, MONTASTRUC J-L, VACHERON A. Les anticoagulants oraux directs (AOD). [cité 30 août 2017]; Disponible sur: <http://www.cardio-online.fr/Pages/2014/Les-anticoagulants-oraux-directs-AOD>
34. Nouveaux anticoagulants oraux : mise en garde sur les facteurs de risque hémorragique [Internet]. VIDAL. [cité 31 août 2017]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/13337/nouveaux\\_anticoagulants\\_oraux\\_mise\\_en\\_garde\\_sur\\_les\\_facteurs\\_de\\_risque\\_hemorragique/](https://www.vidal.fr/actualites/13337/nouveaux_anticoagulants_oraux_mise_en_garde_sur_les_facteurs_de_risque_hemorragique/)
35. VIDAL - ELIQUIS 5 mg cp pellic - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/eliquis-124227-mises\\_en\\_garde\\_et\\_precautions\\_d\\_emploi.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/eliquis-124227-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm)
36. VIDAL - LIXIANA 15 mg cp pellic - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/lixiana\\_15\\_mg\\_cp\\_pellic-158272-mises\\_en\\_garde\\_et\\_precautions\\_d\\_emploi.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/lixiana_15_mg_cp_pellic-158272-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm)
37. VIDAL - PRADAXA 110 mg gél - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-85671-mises\\_en\\_garde\\_et\\_precautions\\_d\\_emploi.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-85671-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm)
38. VIDAL - XARELTO 10 mg cp pellic - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/xarelto-89247-mises\\_en\\_garde\\_et\\_precautions\\_d\\_emploi.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/xarelto-89247-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm)

39. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf)
40. Hainaut P. Les Anticoagulants Oraux Directs. *Louvain Med* 2016. Mai 2016;135(5):253-8.
41. VIDAL - LIXIANA 15 mg cp pellic - Interactions [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/lixiana\\_15\\_mg\\_cp\\_pellic-158272-interactions.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/lixiana_15_mg_cp_pellic-158272-interactions.htm)
42. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, et al. Drug-Drug Interaction Studies of Cardiovascular Drugs Involving P-Glycoprotein, an Efflux Transporter, on the Pharmacokinetics of Edoxaban, an Oral Factor Xa Inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs*. 1 oct 2013;13(5):331-42.
43. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. Argumentaire. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2015;21:S15-81.
44. Perrin D. Manuel de chirurgie orale: technique de réalisation pratique, maîtrise et exercice raisonné au quotidien. 2012.
45. Samama MM, Conard J, Lillo-Le Louët A. Accidents hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux et examens de la coagulation. *J Mal Vasc*. 1 juill 2013;38(4):259-70.
46. Iwabuchi H, Imai Y, Asanami S, Shirakawa M, Yamane G, Ogiuchi H, et al. Evaluation of postextraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open*. 1 déc 2014;4(12):e005777.
47. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Risk Factors Affecting Postoperative Hemorrhage After Tooth Extraction in Patients Receiving Oral Antithrombotic Therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 1 juin 2011;69(6):1550-6.
48. Moreira P, Filho PM, Silva EA, Weksler C, Drable SG, Tura BR, et al. Effect of periodontal treatment on oral anticoagulation in patients with heart disease. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. oct 2007;26(10):977-89.
49. Hong Y-H, Mun S-K. A case of massive maxillary sinus bleeding after dental implant. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1 juill 2011;40(7):758-60.
50. Jensen SS, Eriksen J, Schiodt M. Severe bleeding after sinus floor elevation using the transcrestal technique: a case report. *Eur J Oral Implant*. 2012;5(3):287-91.
51. Panula K, Oikarinen K. Severe hemorrhage after implant surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1 janv 1999;87(1):2.
52. Mordenfeld A, Andersson L, Bergström B. Hemorrhage in the floor of the mouth during implant placement in the edentulous mandible: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;12(4).
53. Madrid C. Doit-on modifier le traitement anticoagulant avant des extractions dentaires. *Rev Med Suisse*. 2005;1:1418-24.

54. Niamtu J. Near-fatal airway obstruction after routine implant placement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1 déc 2001;92(6):597-600.
55. Funayama M, Kumagai T, Saito K, Watanabe T. Asphyxial Death Caused by Postextraction Hematoma. *Am J Forensic Med Pathol*. mars 1994;15(1):87.
56. Recommandation - Gestion péri-opératoire des patients traités par anti-thrombotiques en chirurgie orale [Internet]. [cité 6 sept 2017]. Disponible sur: [http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations\\_festion\\_peri\\_operatoire\\_2015\\_court.pdf](http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_court.pdf)
57. Nizamaldin Y, Samson J. Hémostase locale en Chirurgie orale. 2ème partie: efficacité de la colle de fibrine. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2012;18(3):193-210.
58. Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Lee M. Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. *J Can Dent Assoc*. 2013;79:d74.
59. Breik O, Cheng A, Sambrook PJ, Goss AN. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J*. sept 2014;59(3):296-301.
60. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 1 avr 2012;113(4):431-41.
61. Fakhri HR, Janket SJ, Jackson EA, Baird AE, Dinnocenzo R, Meurman JH. Tutorial in oral antithrombotic therapy: Biology and dental implications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. mai 2013;18(3):e461-72.
62. Romond KK, Miller CS, Henry RG. Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 1 sept 2013;116(3):e191-5.
63. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Actualisation 2012. *Sang Thromb Vaiss*. 1 juin 2012;24(6):269-78.
64. de la SFMBCB R. Prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire.
65. Persac S, Boland F-X, Lavis J-F, Tardif A. Avulsions dentaires et anticoagulants. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1 juin 2007;108(3):189-92.
66. Szekely E, Baralle M-M, Raoul G, Marey A, Ferri J. Avulsions dentaires et coagulopathies. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1 nov 2005;106(5):276-80.
67. Persac S, Boland F-X, Lavis J-F, Tardif A. Avulsions dentaires et anticoagulants. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. juin 2007;108(3):189-92.
68. Godier A, Gouin-Thibault I, Rosencher N, Albaladejo P. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs. 2014;

69. Moustafa F, Milhaud G, Dublanquet N, Lebreton A, Dutheil F, Schmidt J. Étude rétrospective concernant 73 patients traités par un anticoagulant oral direct admis consécutivement dans un service d'urgence. *J Mal Vasc.* février 2015;40(1):1-9.
70. van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* décembre 2013;116(6):709-16.
71. Hanken H, Gröbe A, Heiland M, Smeets R, Kluwe L, Wikner J, et al. Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig.* 1 juill 2016;20(6):1279-82.
72. Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje JO, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clin Oral Investig.* 28 nov 2016;1-6.

## Annexe 1 : Principales indications et posologies des AOD

Indications	PRADAXA (dabigatran)		XARELTO (rivaroxaban)					ELIQUIS (apixaban)		EDOXABAN (Lixiana)		
	75mg	110mg	150mg	2,5mg	10mg	15mg	20mg	2,5mg	5mg	15mg	30mg	60mg
<b>Prévention des événements thromboemboliques veineux (TEV) post-chirurgies orthopédiques</b>	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 à 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour				
<b>Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque</b>	-	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	-	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé 2 fois par jour	1 comprimé 2 fois par jour		<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour
<b>Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP</b>	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour <i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé par jour au-delà de 22 jours *	1 comprimé par jour à partir de 22 jours	-	-		<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour
<b>Prévention des événements athéro-thrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA en association avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine</b>	-	-		1 comprimé 2 fois par jour	-	-	-	-	-			
<b>Contre-indication</b>	Kétoconazole Ciclosporine Itraconazol											
<b>Association non recommandée</b>	Dronédarone Clarithromycine											
<b>Surveillance étroite réduction posologie (220mg/j)</b>	Vérapamil											
<b>Surveillance étroite</b>	Amiodarone Quinidine											

AVC : Accident vasculaire cérébral ; ES : Embolie systémique ; TEV : thrombo-emboliques veineux ; SCA : syndrome coronaire aigue ; AAS : acide acétylsalicylique

\* En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose

## Annexe 2 : Indications et posologies des AOD pour les situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention AVC et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	• Prévention AVC et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire • Traitement TVP et EP / Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22	Prévention AVC et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire
<b>PRADAXA 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour</b>	<b>PRADAXA 110 mg 1 gélule 2 fois par jour</b>	<b>XARELTO 15 mg 1 comprimé par jour</b>	<b>ELIQUIS 2,5 mg 1 comprimé 2 fois par jour</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min)</li> <li>• Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp)</li> <li>• Âge ≥ 75 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge ≥ 80 ans</li> <li>• Administration concomitante de vérapamil</li> </ul> <p>En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose :</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-49 mL/min)</li> <li>• Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 80 ans</li> <li>- poids corporel ≤ 60 kg</li> <li>- créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L)</li> </ul> </li> <li>• Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>
<b>PRADAXA 75 mg 1 gélule par jour</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge 75-79 ans</li> <li>• Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min)</li> <li>• Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien</li> <li>• Autre patient présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul>		
Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil			

### Annexe 3 : Calendrier prévisionnel

Actions	Consultation pré-opératoire J-7	Jour de l'intervention J0	Surveillance clinique de l'hémostase	S1<6h	6h<S2<12h	12h<S3<24h	Appel téléphonique évaluation douleur H+24	24h<S4<48h	48h<S5<72h	72h<S6<J+7	Consultation post-opératoire J+7	J+7<S7<J+30	Appel téléphonique J+30
Notice Information du patient	X												
Lettre explicative	X												
Consentement éclairé	X	X											
Antécédents	X												
Examen clinique et paraclinique	X	X									X		
Examen radiologique	X	X											
Examen biologique	X	X											
Prescription médicamenteuse	X										X (si besoin)		
Acte chirurgical		X											
Contrôle des événements hémorragiques		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Contrôle des événements thrombo-emboliques		X	X				X				X		X
Évaluation de la douleur	X	X	X				X				X		X
Sortie d'étude													X

**LETTRE D'INFORMATION**  
**DESTINEE AUX PATIENTS**  
**POUR PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**Titre de la recherche :**

---

**Etude prospective sur la gestion per- et post-opératoire des anticoagulants oraux direct chez les patients subissant une intervention chirurgicale orale**

***ETUDE AODENT***

---

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à l'étude de recherche clinique **AODENT**

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations de réfléchir à votre participation et pour demander au praticien responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

Cette étude est coordonnée par le Docteur LAN, chirurgien-dentiste spécialiste en chirurgie orale.

Votre participation consiste uniquement à faire partie de nos données cliniques, de manière totalement anonyme. Le fait que vous y participiez ou non n'aura aucune répercussion sur votre prise en charge habituelle par nos équipes.

Vous trouverez ci-dessous un notice explicative visant à vous préciser les éléments de cette étude, ainsi qu'un questionnaire nous permettant d'affiner nos données.

Vous pouvez, pour toutes questions, ou pour nous faire parvenir n'importe quels documents :

- nous contacter par téléphone au ..... et par fax au : .....

- nous adresser un mail à l'adresse : [aodent@gmail.com](mailto:aodent@gmail.com)

Nous vous remercions de votre aide précieuse.

## BUT DE L'ETUDE :

Améliorer la prévention et la prise en charge des événements hémorragiques (saignements) et thrombo-emboliques (embolie pulmonaire ...) des patients traités par des anticoagulants oraux directs (Xarelto<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup>, Eliquis<sup>®</sup>, Lixiana<sup>®</sup>) lors des gestes de chirurgie orale, parodontale ou implantaire.

Générer des données cliniques dans le domaine de la chirurgie orale de manière à en inférer des recommandations probantes et guider les praticiens dans la prise en charge de ces patients.

## BENEFICE(S) ATTENDUS

Renforcer la prise en charge et le suivi des patients traités par des anticoagulants oraux directs et bénéficiant d'une intervention de chirurgie orale, parodontale ou implantaire conformément aux données acquises de la science

## DEROULEMENT DE L'ETUDE

### **Durée de participation à l'étude de chaque patient :**

1 mois : inclusion, intervention, questionnaire, visite à J7 et remise du questionnaire ou plus tôt/tard si complications hémorragiques et/ou thrombo-emboliques, contact téléphonique à 1 mois.

### **Déroulement et schéma de l'étude :**

- *J - 7 jours : Consultation pré-opératoire*

Remise de la notice d'information, de la lettre explicative et du formulaire de consentement de participation à l'étude.

Prescription d'un examen radiologique et biologique

- *J0 : Recueil du consentement et gestes chirurgicaux*

Remis et signature du formulaire de consentement de participation à l'étude et consentement aux soins

Gestes chirurgicaux

Remise des conseils post-opératoires et du *questionnaire patient ETUDE AODENT* de suivi.

- *H + 24 heures : Appel téléphonique*

Appel téléphonique de votre praticien 24h après l'intervention afin d'évaluer votre douleur et les éventuelles complications survenues à votre domicile

- *J + 7 jours : consultation post-opératoire*

Examen clinique de contrôle de la cicatrisation

Remise du *questionnaire patient ETUDE AODENT*

- *J + 1 mois : appel téléphonique de fin de participation*

Appel téléphonique de votre praticien 1 mois après l'intervention afin s'assurer de votre état de santé et de l'absence de tout évènements hémorragique et/ou thrombo-emboliques.

## RISQUES POTENTIELS

Effets indésirables possibles : .....

## FRAIS MEDICAUX

Votre collaboration à ce protocole de recherche biomédicale n'entraînera pas de participation financière de votre part. Conformément à la loi, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur de l'étude.

## LEGISLATION - CONFIDENTIALITE

Conformément aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, le Comité de Protection des Personnes Sud-Est III a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le xx/xx/xxxx

Un contrat d'assurance « *numéro de police : xxxxx* » a été souscrit par le promoteur de l'essai, « *nom du promoteur, adresse du promoteur* » auprès de la compagnie : « *nom de la compagnie, adresse de la compagnie* » pour couvrir les risques liés à cette recherche.

Toute information vous concernant recueillie pendant cet essai sera traitée de façon confidentielle.

Seuls les responsables de l'étude et éventuellement les autorités de Santé pourront avoir accès à ces données. A l'exception de ces personnes -qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical-, votre anonymat sera préservé. La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur. S'agissant de données nominatives, vous bénéficiez à tout moment, du droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès des responsables de l'étude et , en ce qui concerne les informations de nature médicale, ce droit est exercé par l'intermédiaire du Docteur **LAN Romain** conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé. Le projet a reçu un avis favorable de la CNIL en date du .....

Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique (loi de Mars 2002 relative aux droits des malades les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Vous pouvez également décider en cours d'étude d'arrêter votre participation sans avoir à vous justifier.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT  
POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**Titre de la recherche :**

---

**Etude prospective sur la gestion per- et post-opératoire des anticoagulants oraux direct chez les patients subissant une intervention chirurgicale orale**

***ETUDE AODENT***

---

Je soussigné(e) .....(nom et prénom du sujet),

accepte de participer à l'***ETUDE AODENT***

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le Dr.....(nom et prénom du médecin).

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude et éventuellement aux autorités de santé. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'accepte que les données nominatives me concernant recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification auprès du Dr : .....

J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire.

Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'étude. Cela n'influencera pas la qualité des soins qui me seront prodigués.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait à .....,

le .....

*Nom et signature de l'investigateur*

*Signature du sujet*

**NOTICE EXPLICATIVE**  
**DESTINEE AUX PATIENTS**  
**POUR PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**Titre de la recherche :**

---

**Etude prospective sur la gestion per- et post-opératoire des anticoagulants oraux direct chez les patients subissant une intervention chirurgicale orale**

***ETUDE AODENT***

---

*Cette note est destinée à vous donner des éléments d'information sur cette étude. Si vous ne comprenez pas bien certains mots ou éléments de cette note, n'hésitez pas à demander des explications aux praticiens investigateurs de l'étude.*

Vous allez subir une intervention de chirurgie orale, parodontale ou implantaire. L'un des éléments essentiels à la bonne prise en charge pour ce genre d'intervention est la gestion des événements hémorragiques (saignements) et thrombo-emboliques (embolie pulmonaire ...) per- et post-opératoires, ce sont ces éléments qui nous intéressent.

Nous avons sélectionné des patients actuellement traités par des anticoagulants oraux directs (Xarelto<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup>, Eliquis<sup>®</sup>, Lixiana<sup>®</sup>), ce dont vous faites partie.

La comparaison des résultats obtenus avec ceux déjà existants dans la littérature scientifique nous permettra d'optimiser nos protocoles de prévention et de prise en charge.

L'étude **Aodent** est une étude multicentrique (c'est-à-dire réalisée dans plusieurs cliniques / hôpitaux) non interventionnelle (c'est-à-dire qu'elle n'entraîne chez vous aucun acte médical ou para-médical supplémentaire). L'analyse sera réalisée à partir des données disponibles dans nos dossiers médicaux, ainsi que grâce à l'analyse de questionnaires.

A tout moment vous pouvez arrêter votre participation en nous informant par Courrier ou e-mail. Cette étude n'entraîne pour vous aucun coût supplémentaire. Enfin, aucun événement indésirable spécifique à cette étude n'est attendu.

Les informations enregistrées et totalement anonymisées (y compris les données du questionnaire) à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatique. Votre nom ne figurera dans aucun rapport et les données vous concernant resteront confidentielles. Cette étude fera l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale « Informatique et Libertés »). Vos droits d'accès, de rectification et d'opposition prévus par la loi « Informatique et Libertés » s'exercent à tout moment auprès du médecin qui vous a proposé l'étude. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Enfin, l'étude **Aodent** a reçu un avis favorable du Comité d'éthique du ..... (Avis N°xxxxx du xx/xx/xxxx).

Les résultats de l'étude à laquelle vous allez participer pourront être communiqués à la communauté scientifique, en garantissant la confidentialité des données vous concernant ainsi que l'anonymat.

L'assurance responsabilité Civile contractée est conforme à la loi. Elle couvre toute responsabilité en cas de préjudice qui pourrait être lié à l'étude.

Si vous avez des questions, n'hésitez pas à les poser à votre praticien.

Pour toute information relative à l'étude, vous pouvez contacter le Dr LAN, par les moyens suivants:

- Par téléphone : .....
- Par Fax : .....
- Courrier à l'adresse : Service de chirurgie orale, Pavillon d'Odontologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Hôpital la Timone, 264 rue Saint Pierre, 13385 Marseille
- Par Mail à l'adresse : aodent@gmail.com

Bien cordialement,

**Annexe 5 : Questionnaire patients étude Aodent**

**QUESTIONNAIRE PATIENTS *ETUDE AODENT***

*Ce questionnaire sera strictement anonymisé et sa réponse n'aura aucune répercussion sur votre prise en charge habituelle. Votre aide est capitale pour la réussite de notre étude. Merci*

**Nom du patient :** .....

**Prénom du patient :** .....

**Date de l'intervention :** .....

**Pensez-vous avoir anormalement saigné lors de l'intervention ?**

Oui       Non       Je ne sais pas

**Avez-vous présenté dans les suites des douleurs ne cédant pas aux traitements prescrits ?**

Oui       Non       Je ne sais pas

**L'intervention a-t-elle nécessité un arrêt de travail ou de scolarité dans les suites ?**

Oui       Non       Je ne sais pas

**Si oui de quelle durée ?** .....

**Avez-vous respecté toutes les recommandations post-opératoires, en particulier les compressions intermittentes à l'Exacyl® si prescrites ?**

Oui       Non       Je ne sais pas

**Si non, cela a-t-il posé problème ?** .....

**Merci de rapporter dans les tableaux suivants les éventuels « saignements » survenu(s) à votre domicile entre le jour de l'intervention et la visite de contrôle post-opératoire programmée à 1 semaine.**

**LE JOUR DE L'INTERVENTION (J0)**

**SAIGNEMENT(S) SURVENU(S) A VOTRE DOMICILE**

**Inscrire la date du jour** .....

**Avez-vous eu un ou des saignement(s) dans la bouche ayant nécessité une compression à l'aide de compresses imbibées d'Exacyl® ?**

Oui  Non

**Si oui combien ?** .....

**Indiquer à quelle heure est survenu le 1<sup>er</sup> saignement :** .....

**Avez-vous respecté et relu la fiche d'informations sur les conseils post-opératoires ?**

Oui  Non

**Avez-vous réussi à arrêter le(s) saignement(s) par simple compression à l'aide de compresses imbibées d'Exacyl® ?**

Oui  Non

**Avez-vous appelé votre praticien ayant réalisé l'acte chirurgical ?**

Oui  Non

**Vous êtes-vous déplacé dans le service ou vous avez réalisé l'acte chirurgical pour arrêter le saignement ?**

Oui  Non

**Avez-vous appelé un service d'urgences ?**

Oui  Non

**Vous êtes-vous déplacé à un service d'urgences ?**

Oui  Non

**Si oui, préciser le nom de l'hôpital :** .....

**LE LENDEMAIN DE L'INTERVENTION (J1)**

**SAIGNEMENT(S) SURVENU(S) A VOTRE DOMICILE**

**Inscrire la date du jour** .....

**Avez-vous eu un ou des saignement(s) dans la bouche ayant nécessité une compression à l'aide de compresses imbibées d'Exacyl® ?**

Oui  Non

**Si oui combien ?** .....

**Indiquer à quelle heure est survenu le 1<sup>er</sup> saignement :** .....

**Avez-vous respecté et relu la fiche d'informations sur les conseils post-opératoires ?**

Oui  Non

**Avez-vous réussi à arrêter le(s) saignement(s) par simple compression à l'aide de compresses imbibées d'Exacyl® ?**

Oui  Non

**Avez-vous appelé votre praticien ayant réalisé l'acte chirurgical ?**

Oui  Non

**Vous êtes-vous déplacé dans le service ou vous avez réalisé l'acte chirurgical pour arrêter le saignement ?**

Oui  Non

**Avez-vous appelé un service d'urgences ?**

Oui  Non

**Vous êtes-vous déplacé à un service d'urgences ?**

Oui  Non

**Si oui, préciser le nom de l'hôpital :** .....

**LE DEUXIEME JOUR POST-OPERATOIRE (J2)**

**SAIGNEMENT(S) SURVENU(S) A VOTRE DOMICILE**

**Inscrire la date du jour** .....

**Avez-vous eu un ou des saignement(s) dans la bouche ayant nécessité une compression à l'aide de compresses imbibées d'Exacyl® ?**

Oui  Non

**Si oui combien ?** .....

**Indiquer à quelle heure est survenu le 1<sup>er</sup> saignement :** .....

**Avez-vous respecté et relu la fiche d'informations sur les conseils post-opératoires ?**

Oui  Non

**Avez-vous réussi à arrêter le(s) saignement(s) par simple compression à l'aide de compresses imbibées d'Exacyl® ?**

Oui  Non

**Avez-vous appelé votre praticien ayant réalisé l'acte chirurgical ?**

Oui  Non

**Vous êtes-vous déplacé dans le service ou vous avez réalisé l'acte chirurgical pour arrêter le saignement ?**

Oui  Non

**Avez-vous appelé un service d'urgences ?**

Oui  Non

**Vous êtes-vous déplacé à un service d'urgences ?**

Oui  Non

**Si oui, préciser le nom de l'hôpital :** .....

**LE TROISIEME JOUR POST-OPERATOIRE (J3)**

**SAIGNEMENT(S) SURVENU(S) A VOTRE DOMICILE**

**Inscrire la date du jour** .....

**Avez-vous eu un ou des saignement(s) dans la bouche ayant nécessité une compression à l'aide de compresses imbibées d'Exacyl® ?**

Oui  Non

**Si oui combien ?** .....

**Indiquer à quelle heure est survenu le 1<sup>er</sup> saignement :** .....

**Avez-vous respecté et relu la fiche d'informations sur les conseils post-opératoires ?**

Oui  Non

**Avez-vous réussi à arrêter le(s) saignement(s) par simple compression à l'aide de compresses imbibées d'Exacyl® ?**

Oui  Non

**Avez-vous appelé votre praticien ayant réalisé l'acte chirurgical ?**

Oui  Non

**Vous êtes-vous déplacé dans le service ou vous avez réalisé l'acte chirurgical pour arrêter le saignement ?**

Oui  Non

**Avez-vous appelé un service d'urgences ?**

Oui  Non

**Vous êtes-vous déplacé à un service d'urgences ?**

Oui  Non

**Si oui, préciser le nom de l'hôpital :** .....

**APRES LE TROISIEME JOUR POST-OPERATOIRE**

**SAIGNEMENT(S) SURVENU(S) A VOTRE DOMICILE**

**Inscrire la date du jour** .....

**Avez-vous eu un ou des saignement(s) dans la bouche ayant nécessité une compression à l'aide de compresses imbibées d'Exacyl® ?**

Oui  Non

**Si oui combien ?** .....

**Indiquer à quelle heure est survenu le 1<sup>er</sup> saignement :** .....

**Avez-vous respecté et relu la fiche d'informations sur les conseils post-opératoires ?**

Oui  Non

**Avez-vous réussi à arrêter le(s) saignement(s) par simple compression à l'aide de compresses imbibées d'Exacyl® ?**

Oui  Non

**Avez-vous appelé votre praticien ayant réalisé l'acte chirurgical ?**

Oui  Non

**Vous êtes-vous déplacé dans le service ou vous avez réalisé l'acte chirurgical pour arrêter le saignement ?**

Oui  Non

**Avez-vous appelé un service d'urgences ?**

Oui  Non

**Vous êtes-vous déplacé à un service d'urgences ?**

Oui  Non

**Si oui, préciser le nom de l'hôpital :** .....

## SERMENT MEDICAL

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

*Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.*

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

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs 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.*

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

*J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

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

*Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



PUVIEUX Laura - Etude prospective sur la gestion péri-opératoire des anticoagulants oraux directs chez les patients subissant une intervention de chirurgie orale - 1<sup>ère</sup> partie : revue de la littérature et mise en place du protocole d'étude.

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université : 2017

Rubrique de classement : Chirurgie Orale

Résumé :

Les anticoagulants oraux directs (AOD) font partis de l'arsenal thérapeutique actuel de la maladie trombo-embolique et présentent de nombreux avantages vis-à-vis des anti-vitamine K. Cependant, du fait de leur apparition récente, la conséquence de leurs utilisations en chirurgie orale, notamment sur le risque hémorragique, est encore méconnue et peu documentée. L'objectif principal de ce travail est de proposer un protocole d'étude afin d'évaluer le taux d'événements trombo-emboliques et hémorragiques survenant au cours de la période péri-opératoire chez les patients traités au long cours par des AOD et bénéficiant d'une intervention de chirurgie orale. La première partie de cette thèse fait le point sur les maladies trombo-emboliques, au niveau veineux et artériel. La seconde partie traite spécifiquement des AOD et de leurs places dans l'arsenal thérapeutique. La troisième partie présente les résultats d'une revue de la littérature sur le risque hémorragique des patients sous AOD lors d'un geste de chirurgie orale. Enfin, la dernière partie décrit le protocole mis en place pour cette étude de cohorte non-interventionnelle observationnelle prospective et multicentrique.

Mots clés :

Anticoagulants Oraux Direct  
Troubles hémorragiques  
Chirurgie orale

PUVIEUX Laura - Prospective study on the perioperative management of direct oral anticoagulants in patients undergoing oral surgery - Part 1: Review of the literature and the study protocol.

Abstract :

Direct oral anticoagulants (DOAC) are part of the current therapeutic arsenal of thrombo-embolic disease and present numerous advantages towards anti-vitamin K. However, due to their recent occurrence, the consequence of their use in oral surgery, especially on the hemorrhagic risk, is still unknown and little documented. The main objective of this work is to propose a study protocol in order to evaluate the rate of thromboembolic and hemorrhagic events occurring during the perioperative period in patients treated with long-term DOAC, and benefiting from an intervention of oral surgery. The first part of this thesis reviews the thrombo-embolic diseases, at venous and arterial level. The second part deals specifically with DOAC and their places in the therapeutic arsenal. The third part presents the results of a review of the literature on the hemorrhagic risk of DOAC patients during an oral surgery. Finally, the last part describes the protocol set up for this prospective, multicentre, observational and non-interventional cohort study.

MeSH :

Direct oral anticoagulants (DOAC)  
Hemorrhagic disorders  
Oral surgery

Adresse de l'auteur :

23 avenue du colonel Serot  
13008 Marseille, FRANCE