



HAL
open science

Gestion des traitements anti-thrombotiques en odontologie

Marine Oudin

► **To cite this version:**

Marine Oudin. Gestion des traitements anti-thrombotiques en odontologie . Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01695147

HAL Id: dumas-01695147

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01695147>

Submitted on 29 Jan 2018

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 16 JANVIER 2018

PAR

Mademoiselle Marine OUDIN

Née le 12 Juin 1991 à AVIGNON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

GESTION DES TRAITEMENTS ANTI-THROMBOTIQUES EN ODONTOLOGIE

JURY :

Président : Professeur Laurence CAMOIN-JAU

Membres : Docteur Marie-Anne ESTEVE
Professeur Hervé TASSERY
Docteur Anne-Laure LAUTIER

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS ...

A Madame le Professeur Laurence Camoin-Jau,

Vous nous faites le grand honneur de présider ce jury de thèse.

Tout au long de mes études, j'ai pu apprécier l'étendue de vos connaissances et l'infini dévouement que vous apportez à la formation de vos étudiants. C'est ainsi que tout naturellement je suis venue vers vous pour choisir un sujet concernant l'hématologie.

Veillez accepter ici tous mes remerciements pour votre accompagnement et votre disponibilité pour la rédaction de ce travail. Permettez-moi ici de vous exprimer ma profonde estime et ma respectueuse gratitude.

A Madame le Docteur Marie-Anne Estève,

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Au cours de mon cursus universitaire, j'ai pu apprécier la qualité et la richesse de votre enseignement. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Hervé Tassery,

Vous avez la gentillesse de faire partie de ce jury. Veuillez accepter, Monsieur, mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Anne Laure Lautier,

Merci de participer à ce jury de thèse. Avec Florian, vous avez su me faire confiance. Veuillez trouver ici ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Gabrielle Marcucci,

Vous m'avez accompagné dès mes premiers pas au sein de votre officine en me témoignant toute votre confiance et votre amitié. Merci encore pour cet accueil chaleureux.

A Mamie Hélène, Papi Georget, Papi Nicolas,

Votre souvenir reste toujours aussi fort.

A Mamie Vinci,

Merci pour ta gentillesse et ta générosité.

A mes oncles et tantes,

Patricia, Aline, Christophe et Olivier

A mes cousins et cousines,

Maëva, Enzo, Micka et Alexandre

Et à toute ma famille,

A mes parents,

C'est avec tout mon amour que je souhaite, au travers de ces quelques mots, vous remercier d'être les parents les plus formidables. Depuis toujours, mon bonheur a été votre priorité. Dès mon plus jeune âge, vous avez su être présents à mes côtés pour me transmettre les valeurs essentielles et me guider dans mes choix en m'apportant le courage, la force et le soutien nécessaire à l'aboutissement de mes projets. Votre investissement ainsi que votre dévouement permanent au cours de ces longues années d'études ont grandement contribué à ma réussite et m'ont comblé de bonheur chaque jour.

A ma sœur Lucile, mon mimi d'amour,

Ton sourire et ta joie de vivre explosive font de toi cette personne rayonnante et exceptionnelle qui a toujours été auprès de moi pour me soutenir et m'encourager durant mes années d'études. Je profite donc de ces quelques lignes pour te témoigner toute ma tendresse et mon amour. Je suis très heureuse que tu aies choisi de suivre mes pas pour devenir d'ici peu ma future consœur.

A Orane, mon bibi d'amour,

Le début de toutes ces années d'études reste marqué par cette merveilleuse rencontre avec toi. Chaque jour, tu as su être à mes côtés pour m'apporter tout le soutien dont j'avais besoin. J'ai beaucoup de chance d'avoir une amie aussi précieuse. Ces années marseillaises nous ont permis d'écrire une très forte histoire d'amitié remplie de magnifiques souvenirs tous plus beaux les uns que les autres qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire (les fameux karaokés au Glam, les après shopping, les soirées pyjama, les nombreux fous rires à la fac et tellement d'autres).

Malgré les nombreux kilomètres qui nous séparent aujourd'hui, notre amitié, si belle et si fusionnelle reste éternelle.

A Pétula, ma Poulette,

Notre sincère amitié nous a permis d'être soudées afin de trouver courage et entraide.

J'ai la tête pleine de souvenirs grâce à tous les supers moments que l'on a partagé avec les filles tout au long de ces années. Même si nos choix professionnels ne nous donnent malheureusement plus la possibilité de nous voir aussi souvent qu'auparavant, notre histoire d'amitié reste toujours aussi belle.

A Virginie,

J'ai apprécié partager tous ces instants forts sympathiques en ta compagnie.

A tous mes amis,

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLES DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	1
LISTE DES TABLEAUX	4
INTRODUCTION	7

Partie I : Physiologie de l'hémostase 10

I) L'hémostase primaire 11

I.1) Les facteurs de l'hémostase primaire 11

I.1.1) Les facteurs cellulaires 11

I.1.1.a) Les plaquettes 11

I.1.1.b) Les cellules endothéliales 12

I.1.2) Les facteurs plasmatiques 13

I.1.2.a) Le facteur Willebrand (vWF) 13

I.1.2.b) Le fibrinogène 13

I.2) Les étapes de l'hémostase primaire 13

I.2.1) La lésion vasculaire 13

I.2.2) L'adhésion plaquettaire 14

I.2.3) L'activation plaquettaire 14

I.2.4) L'agrégation plaquettaire 15

II) La coagulation 15

II.1) Les facteurs de la coagulation 16

II.1.1) Les facteurs plasmatiques de la coagulation 16

II.1.2) Le facteur tissulaire (FT) 17

II.1.3) Les phospholipides (PL) 17

II.1.4) Les ions calcium 17

II.2) Les étapes de la coagulation 18

II.2.1) Activation du facteur X 18

II.2.1.a) La voie endogène ou voie intrinsèque 18

II.2.1.b) La voie exogène ou voie extrinsèque 19

II.2.2) Activation de la thrombine (facteur II)	19
II.2.3) La fibrinoformation	20
II.3) Régulation de la coagulation	21
II.3.1) L'antithrombine	22
II.3.2) Le système protéine C/protéine S	22
II.3.3) Héparine cofacteur II	23
II.3.4) Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)	23

III) La fibrinolyse	24
III.1) Voies d'activation du plasminogène	24
III.1.1) L'activateur du plasminogène d'origine tissulaire ou t-PA	24
III.1.2) L'Uro-kinase ou u-PA	25
III.2) Régulation de la fibrinolyse	25
III.2.1) Les anti-activateurs	25
III.2.2) L'anti-plasmine	25
III.2.3) Les inhibiteurs non spécifiques	25
III.2.4) Thrombin Activable Fibrinolyse Inhibitor (TAFI)	26

Partie II : Pharmacologie des anti-thrombotiques 27

I) Les antivitamines K ou AVK	28
I.1) Présentation des molécules	28
I.1.1) Les dérivés coumariniques	28
I.1.2) Les dérivés de l'indane-dione	29
I.2) Mécanisme d'action	30
I.2.1) La vitamine K : découverte et mécanisme physiologique	30
I.2.2) Activité des AVK	32
I.3) Indications	33
I.4) Posologie	33
I.5) Effets indésirables	34
I.5.1) Le risque hémorragique	34
I.5.2) Gestion des accidents hémorragiques	35
I.5.2.a) Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique	35
I.5.2.b) Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave chez un patient traité par AVK	35

I.5.3) Autres effets indésirables	37
I.6) Contre-indications	37
I.6.1) Contre-indications absolues	37
I.6.2) Contre-indications relatives	38
I.7) Interactions	38
I.7.1) Interactions médicamenteuses	38
I.7.1.a) Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique	39
I.7.1.b) Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique	39
I.7.2) Interactions alimentaires	41
I.8) Pharmacocinétique	41
I.9) Conseils aux patients	42
I.10) Suivi biologique	43
I.10.1) Définition	43
I.10.2) Valeurs cibles	43
I.10.3) Rythme des contrôles biologiques	44
I.11) Relais AVK-héparines	44
I.11.1) Actes chirurgicaux programmés pouvant être réalisés sans interrompre le traitement par AVK	44
I.11.2) Actes chirurgicaux programmés nécessitant un arrêt des AVK et la mise en place d'un traitement relais par héparine	45
I.11.3) Modalités du traitement relais par une héparine (HNF ou HBPM)	45
I.11.3.a) Relais pré-opératoire	45
I.11.3.b) Relais post-opératoire	46
I.11.4) Actes chirurgicaux non programmés	48
II) Les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACOs)	49
II.1) Présentation des molécules	49
II.2) Mécanisme d'action	50
II.3) Indications	51
II.3.1) Pradaxa®	51
II.3.2) Xarelto®	51
II.3.3) Eliquis®	52
II.4) Posologie	52
II.5) Effets indésirables	54
II.6) Contre-indications	54
II.7) Interactions médicamenteuses	55
II.8) Pharmacocinétique	56

II.9) Antidote spécifique du dabigatran :	
l'idarucizumab (PRAXBIND®)	57
II.10) Relais AVK-AOD	57
II.11) Relais AOD-AVK	58
II.11.1) Xarelto® et Eliquis®	58
II.11.2) Pradaxa®	59

III) Les héparines	60
III.1) Présentation des molécules	60
III.2) Mécanisme d'action	62
III.3) Indications	64
III.4) Posologie	64
III.5) Effets indésirables	65
III.5.1) Risque hémorragique	65
III.5.2) Risque d'ostéoporose	66
III.5.3) Risque de thrombocytose	66
III.5.4) Risque de thrombopénie	67
III.6) Contre-indications	68
III.7) Interactions médicamenteuses	69
III.8) Précaution d'emploi	69
III.9) Pharmacocinétique	70
III.10) Suivi biologique	71
III.10.1) Le temps de céphaline activée (TCA)	71
III.10.2) L'héparinémie	71
III.10.3) La numération plaquettaire	71

IV) Les antiplaquettaires	73
IV.1) Présentation des molécules	73
IV.1.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX)	73
IV.1.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine phosphate (ADP) : Thiénopyridines et Dipyridamole	74
IV.1.3) Les inhibiteurs des récepteurs GpIIb/IIIa	75
IV.2) Mécanisme d'action	75
IV.2.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX)	75
IV.2.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine phosphate (ADP) : Thiénopyridines et Dipyridamole	76
IV.2.2.a) Thiénopyridines	76
IV.2.2.b) Dipyridamole	77

IV.2.3) Les inhibiteurs des récepteurs GpIIb/IIIa _____	77
IV.3) Indications _____	77
IV.3.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) _____	78
IV.3.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine phosphate (ADP) : Thiénoxyridines et Dipyridamole _____	78
IV.3.3) Les inhibiteurs des récepteurs GpIIb/IIIa _____	79
IV.4) Posologie _____	79
IV.5) Effets indésirables _____	79
IV.5.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) _____	79
IV.5.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine phosphate (ADP) : Thiénoxyridines et Dipyridamole _____	80
IV.6) Contre-indications _____	81
IV.6.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) _____	81
IV.6.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine phosphate (ADP) : Thiénoxyridines et Dipyridamole _____	81
IV.7) Pharmacocinétique _____	82
IV.7.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) _____	82
IV.7.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine phosphate (ADP) : Thiénoxyridines et Dipyridamole _____	82

V) <i>Autres anticoagulants injectables</i> _____	83
V.1) Présentation des molécules _____	83
V.1.1) Inhibiteurs directs de la thrombine _____	83
V.1.2) Pentasaccharide de synthèse _____	83
V.1.3) Héparinoïdes _____	84
V.2) L'argatroban (ARGANOVA®) _____	84
V.2.1) Mécanisme d'action _____	84
V.2.2) Indications _____	84
V.2.3) Pharmacocinétique _____	84
V.2.4) Effets indésirables _____	84
V.2.5) Contre-indications _____	85
V.2.6) Surveillance biologique _____	85
V.3) La bivalirudine (ANGIOX®) : hirudine recombinante _____	85
V.3.1) Mécanisme d'action _____	85
V.3.2) Indications _____	85
V.3.3) Pharmacocinétique _____	86
V.3.4) Effets indésirables _____	86
V.3.5) Contre-indications _____	86

V.3.6) Interactions médicamenteuses _____	86
V.4) Fondaparinux (ARIXTRA®) _____	86
V.4.1) Mécanisme d'action _____	86
V.4.2) Indications _____	87
V.4.3) Pharmacocinétique _____	88
V.4.4) Effets indésirables _____	88
V.4.5) Contre-indications _____	88
V.4.6) Interactions médicamenteuses _____	89
V.5) Danaparoïde (ORGARAN®) : Héparinoïde _____	89
V.5.1) Mécanisme d'action _____	89
V.5.2) Indications _____	89
V.5.3) Pharmacocinétique _____	90
V.5.4) Effets indésirables _____	90
V.5.5) Contre-indications _____	90
V.5.6) Interactions médicamenteuses _____	91

Partie III : Gestion des anti-thrombotiques en odontostomatologie

_____ 92

I) Rappels anatomiques

_____ 93

I.1) La cavité buccale

_____ 93

I.1.1) La dent

_____ 94

I.1.1.a) L'émail

_____ 95

I.1.1.b) Le ciment

_____ 95

I.1.1.c) La dentine

_____ 95

I.1.1.d) La pulpe

_____ 95

I.1.2) Le parodonte

_____ 96

I.1.2.a) L'os alvéolaire

_____ 96

I.1.2.b) Le desmodonte ou ligament alvéolo-dentaire

_____ 96

I.1.2.c) La gencive

_____ 97

I.2) La muqueuse endo-buccale

_____ 98

I.3) Le milieu buccal

_____ 98

I.3.1) La salive

_____ 98

I.3.2) La plaque dentaire

_____ 98

I.3.3) Le tartre

_____ 99

II) Vascularisation de la cavité buccale	99
II.1) Le réseau artériel : importance de l'artère carotide externe	99
II.1.1) L'artère maxillaire	99
II.2) Le réseau veineux	100
II.3) Le système lymphatique	102

III) Le risque hémorragique en chirurgie orale	102
III.1) Généralités	102
III.2) Evaluation pré-opératoire du risque hémorragique	102
III.2.1) Recherche d'une anomalie de l'hémostase	102
III.2.2) Compliance du patient vis-à-vis de son traitement anti-thrombotique	103
III.2.3) Type d'intervention chirurgicale	103
III.2.4) Score HAS-BLED	104
III.2.5) Score CHAD2S2-VASc	104
III.3) Classification des différents actes en chirurgie dentaire en fonction du risque hémorragique	106
III.3.1) Les actes sans risque hémorragique	106
III.3.2) Les actes à faible risque hémorragique	106
III.3.3) Les actes à haut risque hémorragique	106
III.4) Facteurs de comorbidités	108
III.5) Choix de la structure de prise en charge	109

IV) Gestion des anti-thrombotiques en odontostomatologie	110
IV.1) Les antiplaquettaires	112
IV.1.1) Notions d'épidémiologie	112
IV.1.2) Stratégie thérapeutique	113
IV.1.2.a) Monothérapie antiplaquettaire	113
IV.1.2.b) Bithérapie antiplaquettaire	118
IV.1.3) Evaluation du risque hémorragique	123
IV.1.4) Gestion du risque hémorragique	124
IV.1.5) Cas particulier de l'aspirine à forte dose	125

IV.2) Les AVK	126
IV.2.1) Notions d'épidémiologie	126
IV.2.2) Stratégie thérapeutique	127
IV.2.2.a) Chirurgie à faible risque hémorragique	127
IV.2.2.b) Chirurgie à haut risque hémorragique	141
IV.2.3) Evaluation du risque hémorragique	150
IV.2.4) Prescriptions médicamenteuses post-opératoires	150
IV.2.4.a) Prescription antalgique et anti-inflammatoire	151
IV.2.4.b) Prescription anti-infectieuse	151
IV.2.5) Gestion du risque hémorragique	152
IV.3) Les AOD	153
IV.3.1) Notions d'épidémiologie	153
IV.3.2) Stratégie thérapeutique	154
IV.3.2.a) Chirurgie à faible risque hémorragique	162
IV.3.2.b) Chirurgie à haut risque hémorragique	165
IV.3.3) Evaluation du risque hémorragique	169
IV.3.4) Prescriptions médicamenteuses	170
IV.3.5) Gestion du risque hémorragique	170
IV.4) Les héparines	172
IV.4.1) Notions d'épidémiologie	172
IV.4.2) Stratégie thérapeutique	172
IV.4.2.a) Héparinothérapie préventive	180
IV.4.2.b) Héparinothérapie curative	182
IV.4.3) Evaluation du risque hémorragique	184
IV.4.4) Gestion du risque hémorragique	184

Partie IV : Hémostase locale et surveillance post-opératoire

185

I) Généralités

185

II) Techniques chirurgicales conventionnelles

185

 II.1) Méthodes mécaniques

185

 II.2) Méthodes thermiques

185

III) Hémostatiques chirurgicaux	186
III.1) Généralités	186
III.2) Les dispositifs médicaux	187
III.3) Les médicaments dérivés du sang (MDS)	187
IV) L'acide tranexamique (Exacyl®)	188
V) Les patients sous anti-thrombotiques	190
V.1) Recommandations de l'HAS	190
V.2) Médecine de ville ou milieu hospitalier ?	190
VI) Surveillance et conseils post-opératoires	191
Partie V : L'anesthésie en chirurgie dentaire	195
I) Généralités et mécanisme d'action	196
II) Les différents types d'anesthésiques locaux	196
II.1) Structure chimique des anesthésiques locaux	196
II.2) Vasoconstricteurs	197
II.2.1) Généralités	197
II.2.2) Vasoconstricteurs et interactions médicamenteuses	198
II.2.3) Vasoconstricteurs et pathologies associées	198
III) Les techniques employées	199
CONCLUSION	200
BIBLIOGRAPHIE	203
SERMENT DE GALIEN	215

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'adhésion plaquettaire _____	14
Figure 2 : L'agrégation plaquettaire _____	15
Figure 3 : Voie endogène ou intrinsèque de la coagulation _____	18
Figure 4 : Voie exogène ou extrinsèque de la coagulation _____	19
Figure 5 : Activation de la thrombine (facteur II) _____	20
Figure 6 : La fibrinoformation _____	21
Figure 7 : Le système protéine C/protéine S _____	22
Figure 8 : Le système TFPI _____	23
Figure 9 : Le TAFI _____	26
Figure 10 : Les dérivés coumariniques : structures chimiques _____	29
Figure 11 : Les dérivés de l'indane-dione : structure chimique _____	29
Figure 12 : Structures chimiques des vitamines K ₁ et K ₂ _____	30
Figure 13 : Le cycle de la vitamine K _____	32
Figure 14 : Formule de calcul de l'INR _____	43
Figure 15 : Protocole du relais pré-opératoire AVK-héparines _____	46
Figure 16 : Protocole du relais post-opératoire AVK-héparines _____	47
Figure 17 : Structures chimiques des AOD _____	49
Figure 18 : Mécanisme d'action des AOD _____	50
Figure 19 : Protocole du relais AVK-AOD _____	58
Figure 20 : Protocole du relais AOD-AVK _____	59
Figure 21 : Structure chimique des héparines _____	61
Figure 22 : Mécanisme d'action des héparines _____	63
Figure 23 : Structures chimiques des inhibiteurs des COX _____	73

Figure 24 : Structures chimiques des inhibiteurs de l'ADP _____	74
Figure 25 : La cavité buccale _____	95
Figure 26 : Anatomie d'une dent _____	96
Figure 27 : Anatomie du parodonte _____	97
Figure 28 : Vascularisation de la cavité buccale _____	100
Figure 29 : Le réseau veineux de la cavité buccale _____	101
Figure 30 : Poursuite ou arrêt du traitement : balance bénéfique/risque _____	110
Figure 31 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par monothérapie antiplaquettaire _____	117
Figure 32 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par bithérapie antiplaquettaire _____	122
Figure 33 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par AVK lors d'une chirurgie à faible risque hémorragique _____	140
Figure 34 : Protocole d'arrêt et de reprise des AVK en cas de chirurgie à haut risque hémorragique et faible risque thrombotique _____	144
Figure 35 : Protocole d'arrêt et de reprise des AVK en cas de chirurgie à haut risque hémorragique et haut risque thrombotique _____	148
Figure 36 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par AVK lors d'une chirurgie à haut risque hémorragique _____	149
Figure 37 : Protocole d'arrêt et de reprise des AOD lors d'une chirurgie à faible risque hémorragique _____	163
Figure 38 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par AOD lors d'une chirurgie à faible risque hémorragique _____	164
Figure 39 : Protocole d'arrêt et de reprise des AOD en cas de chirurgie à haut risque hémorragique sans relais _____	167

Figure 40 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par AOD lors d'une chirurgie à haut risque hémorragique _____	168
Figure 41 : Algorithme décisionnel chez les patients traités par héparine à visée préventive _____	181
Figure 42 : Algorithme décisionnel chez les patients traités par héparine à visée curative _____	183
Figure 43 : Place des hémostatiques chirurgicaux dans la stratégie thérapeutique (HAS) _____	189
Figure 44 : Recommandations pour la prise en charge des patients sous AVK en chirurgie bucco-dentaire _____	191
Figure 45 : Structures chimiques des anesthésiques locaux _____	196

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Nomenclature internationale des facteurs de la coagulation _____	16
Tableau II : La régulation de la coagulation _____	23
Tableau III : Les dérivés coumariniques : formes et dosages disponibles _____	28
Tableau IV : Les dérivés de l'indane-dione : formes et dosages disponibles _____	29
Tableau V : Posologie des AVK _____	33
Tableau VI : Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie sans gravité _____	35
Tableau VII : Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave _____	36
Tableau VIII : Effets indésirables divers des AVK _____	37
Tableau IX : Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique _____	39
Tableau X : Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique _____	40
Tableau XI : Teneur en vitamine K des aliments _____	41
Tableau XII : Demi-vie, délai et durée d'action des AVK _____	42
Tableau XIII : Les AOD : formes et dosages disponibles _____	49
Tableau XIV : Indications du PRADAXA® _____	51
Tableau XV : Indications du XARELTO® _____	51
Tableau XVI : Indications de l'ELIQUIS® _____	52
Tableau XVII : Posologie des AOD _____	52
Tableau XVIII : Effets indésirables des AOD _____	54
Tableau XIX : Interactions pharmacocinétiques des AOD _____	55
Tableau XX : Inducteurs et inhibiteurs du CYP P450 3A4 et de la PgP _____	56
Tableau XXI : Pharmacocinétiques des AOD _____	56
Tableau XXII : Les héparines : formes et dosages disponibles _____	60

Tableau XXIII : Mécanisme d'action des héparines	62
Tableau XXIV : Indications des héparines	64
Tableau XXV : Posologie des héparines	64
Tableau XXVI : Interactions médicamenteuses des héparines	69
Tableau XXVII : Pharmacocinétique des héparines	70
Tableau XXVIII : Suivi biologique des héparines	72
Tableau XXIX : Les inhibiteurs des COX : formes et dosages disponibles	73
Tableau XXX : Les inhibiteurs de l'ADP : formes et dosages disponibles	74
Tableau XXXI : Les inhibiteurs des récepteurs GpIIb/IIIa : molécules disponibles	75
Tableau XXXII : Indications des thiénoxyridines	78
Tableau XXXIII : Posologie des antiplaquettaires	79
Tableau XXXIV : Effets indésirables des thiénoxyridines	80
Tableau XXXV : Contre-indications des thiénoxyridines	81
Tableau XXXVI : Les inhibiteurs directs de la thrombine :	
formes et dosages disponibles	83
Tableau XXXVII : ARIXTRA® : formes et dosages disponibles	83
Tableau XXXVIII : ORGARAN® : formes et dosages disponibles	84
Tableau XXXIX : Indications de l'ARIXTRA®	87
Tableau XL : Interactions médicamenteuses de l'ARIXTRA®	89
Tableau XLI : Rappels anatomiques sur la cavité buccale	93
Tableau XLII : Classification des actes de chirurgie dentaire en fonction du risque hémorragique	107
Tableau XLIII : Facteurs de comorbidités chez les patients traités par antithrombotiques	108
Tableau XLIV : Risque thrombo-embolique selon la Haute Autorité de Santé (HAS)	141

Tableau XLV : Hémostase locale : les dispositifs médicaux	187
Tableau XLVI : Conseils post-opératoires	194
Tableau XLVII : Les anesthésiques locaux	197

INTRODUCTION

En 1883, G. HAYEM, biologiste français, dont le nom reste attaché à l'hématologie remarque que des blessures de piqûres dans un vaisseau mésentérique de grenouille sont à l'origine de la formation d'un « clou hémostatique » capable d'obstruer la veine et d'arrêter le saignement. Il met ainsi en évidence l'hémostase, mécanisme physiologique fort complexe, largement décrit aujourd'hui dans la littérature scientifique ⁽¹⁾.

En 1271, un moine franciscain, Guillaume de SAINT PATHUS constate chez Raoul, un jeune cordonnier normand, un œdème accompagné de douleurs progressives du mollet et de la cuisse droite. Ces symptômes sont les caractéristiques cliniques d'une thrombose veineuse profonde ⁽¹⁾.

Plus tard, en 1856, Rudolph VIRCHOW, pathologiste allemand, décrit les facteurs susceptibles de favoriser l'apparition d'un caillot sanguin. Il insiste sur la stase veineuse, l'altération de la paroi vasculaire et surtout l'hypercoagulabilité. Ces trois éléments portent encore le nom de « triade de Virchow » ⁽¹⁾.

Depuis plus de soixante ans, les médicaments anticoagulants constituent une classe thérapeutique largement utilisée dans le traitement préventif et curatif de la maladie thrombo-embolique et ont permis de réduire considérablement la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Après une longue période dominée par les héparines et les anti-vitamines K, les dernières années ont vu l'éclosion de nouvelles molécules (anticoagulants oraux directs) permettant une plus grande individualisation des traitements ^{(2) (3)}.

La prescription des anti-thrombotiques est en constante progression au cours de ces dernières années. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) précise dans son rapport d'étude de 2014 que la vente des anticoagulants oraux a doublé entre 2000 et 2012, elle indique également que plus de trois millions de patients étaient traités par un anticoagulant au cours de l'année 2013 ^{(2) (3)}. Ce chiffre ne semblant pas devoir diminuer au cours de ces prochaines années en raison de l'augmentation de l'espérance de vie. Cependant, si le rapport bénéfice/risque de ces traitements est clairement établi, il ne faut pas sous-estimer l'augmentation du risque hémorragique nettement accru pour ces patients notamment au cours des différentes interventions chirurgicales qu'ils sont susceptibles de subir dans tous les domaines de la médecine.

A ce titre, l'odonto-stomatologie propose désormais de nombreuses solutions thérapeutiques qui obligent le chirurgien-dentiste à mettre en œuvre des plans de traitements en accord avec les recommandations actuelles des principales sociétés scientifiques comme la société

française de cardiologie, l'association de médecine et chirurgie buccale, la société française de cardiologie ou la société française de chirurgie orale.

Ces dernières proposent des conduites à tenir standardisées permettant de sécuriser dans la mesure du possible ces interventions chirurgicales bucco-dentaires en limitant ainsi la survenue d'hémorragies péri et post-opératoires. Ces stratégies thérapeutiques mettent en évidence la nécessaire collaboration de l'ensemble des professionnels de santé dans le but d'éviter le mésusage de ces traitements qui représentent pour les AVK la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène avec près de 6000 décès par an ⁽⁴⁾.

Partie I :
Physiologie de
l'hémostase

L'hémostase se définit comme l'ensemble des phénomènes physiologiques permettant le maintien du sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux sanguins afin de prévenir et d'arrêter les saignements spontanés et ainsi d'éviter les thromboses.

La description de ce mécanisme va permettre de mettre en évidence différentes étapes :

→ **L'hémostase primaire**

→ **La coagulation**

→ **La fibrinolyse**

I) L'hémostase primaire

L'hémostase primaire se manifeste immédiatement en présence d'une brèche vasculaire. Cette étape permet essentiellement l'arrêt des hémorragies présentes au niveau de petits vaisseaux grâce à la formation d'un thrombus à prédominance plaquettaire.

Elle met en jeu des facteurs cellulaires (cellules endothéliales et plaquettes) ainsi que des facteurs plasmatiques (facteur Von Willebrand : vWF et fibrinogène).

I.1) Les facteurs de l'hémostase primaire ^{(5) (6) (7)}

I.1.1) Les facteurs cellulaires

I.1.1.a) Les plaquettes ^{(8) (9)}

- Généralités

Les plaquettes, acteur prépondérant de l'hémostase primaire, prennent naissance dans la moelle osseuse suite à la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes qui sont les précurseurs médullaires des plaquettes.

Ces dernières ont une durée de vie moyenne de 7 à 10 jours et seront éliminées par les macrophages du système réticulo-histocytaire de la moelle osseuse. Leur répartition physiologique est assurée pour les 2/3 par le compartiment sanguin, le 1/3 restant étant réservé au réservoir splénique.

La valeur normale des plaquettes lors de la réalisation d'un bilan biologique est comprise entre 150 et 400 G/L (valeur indépendante de l'âge et du sexe de l'individu).

▪ Morphologie

Les plaquettes sont des cellules anuclées, dont le cytosquelette est composé de microtubules et de microfilaments assurant une forme discoïde au repos et permettant également des phénomènes de contraction. Elles ont un diamètre compris entre 2 à 3 micromètres et circulent à l'état non activé.

La membrane plasmique est essentiellement une bicouche lipidique contenant des glycoprotéines transmembranaires impliquées dans les fonctions d'adhésion et d'agrégation (GpIb, GpIIb/IIIa) des plaquettes.

Le cytoplasme est clair et comporte deux systèmes membranaires intracellulaires :

- *le système canaliculaire ouvert* permettant un contact entre l'intérieur et l'extérieur de la plaquette
- *le système tubulaire dense*, lieu de stockage du calcium

▪ Composition

Les principaux composés intraplaquettaires se présentent sous forme de granules :

- *granules denses* : contiennent différents composés intervenant dans le phénomène d'activation plaquettaire (ADP, ATP, Ca²⁺, sérotonine)
- *granules alpha* : présence de protéines d'adhésion (vWF, vitronectine, fibronectine), facteurs de croissance (PDGF) et de protéines de la coagulation et de la fibrinolyse (fibrinogène, facteur V, protéine S)
- *lysozymes* (phosphatase acide, collagénase, proélastase)

1.1.1.b) Les cellules endothéliales ^{(8) (9)}

▪ Généralités

La paroi vasculaire des vaisseaux sanguins est constituée de trois tuniques : *l'adventice* (couche externe), *la média* (couche intermédiaire responsable du tonus vasomoteur) et *l'intima*. C'est au sein de cette dernière que se situent les cellules endothéliales qui jouent un rôle fondamental dans l'hémostase primaire.

▪ Structure de l'intima

Couche interne du vaisseau comprenant l'endothélium et le sous-endothélium vasculaire. L'endothélium correspond à une monocouche qui empêche la formation d'un thrombus (propriétés antithrombotiques) par l'intermédiaire de nombreuses molécules telles que la prostacycline PGI₂, la thrombomoduline ou encore l'héparane sulfate. De plus, l'endothélium

est responsable de la synthèse du facteur Willebrand, du t-PA (activateur de la fibrinolyse), du PAI (inhibiteur de la fibrinolyse). Le sous-endothélium est une surface thrombogène constituée de molécules adhésives (collagène, fibronectine, vitronectine, facteur de Willebrand) capables d'activer les plaquettes en présence d'une brèche vasculaire, c'est à dire lorsqu'il y a une mise à nu de l'endothélium vasculaire.

I.1.2) Les facteurs plasmatiques ^{(8) (9)}

I.1.2.a) Le facteur Willebrand (vWF)

Le facteur Willebrand est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par les cellules endothéliales ainsi que par les mégacaryocytes. Il circule sous forme de multimères de poids moléculaire élevé (1 à 20.10⁶Da) complexé au facteur VIII (facteur antihémophilique A). Sa taille est régulée par une métalloprotéase, l'ADAMTS 13. Il joue le rôle de « ciment » entre le sous-endothélium mis à nu par une brèche vasculaire et les plaquettes auxquelles il peut adhérer par l'intermédiaire de la GpIb et de la GpIIb/IIIa.

I.1.2.b) Le fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie qui est impliqué dans l'agrégation plaquettaire.

I.2) Les étapes de l'hémostase primaire

I.2.1) La lésion vasculaire ^{(5) (6) (7) (8) (9)}

Qu'elle soit provoquée (coupure, blessure, coup...) ou spontanée (exemple du purpura lors d'une thrombopénie sévère), la lésion vasculaire se caractérise toujours par une rupture de l'endothélium vasculaire (surface non thrombogène) exposant ainsi le sous-endothélium vasculaire (surface thrombogène) au courant circulatoire. Cette lésion vasculaire va immédiatement déclencher une vasoconstriction réflexe permettant de réduire voire d'arrêter le flux sanguin.

I.2.2) L'adhésion plaquettaire ^{(5) (6) (7) (8) (9)}

Celle-ci correspond à l'interaction entre les plaquettes et le sous-endothélium vasculaire thrombogène mis à nu suite à la lésion vasculaire. L'acteur essentiel de ce mécanisme est le facteur Willebrand qui sert de véritable « colle » entre le sous-endothélium et les plaquettes.

Ce dernier, ancré dans le sous-endothélium, pourra se fixer au niveau de sites spécifiques de la membrane plaquettaire dont la GpIb-IX-V (la GpIb est liée sous forme de complexe aux facteurs V et IX).

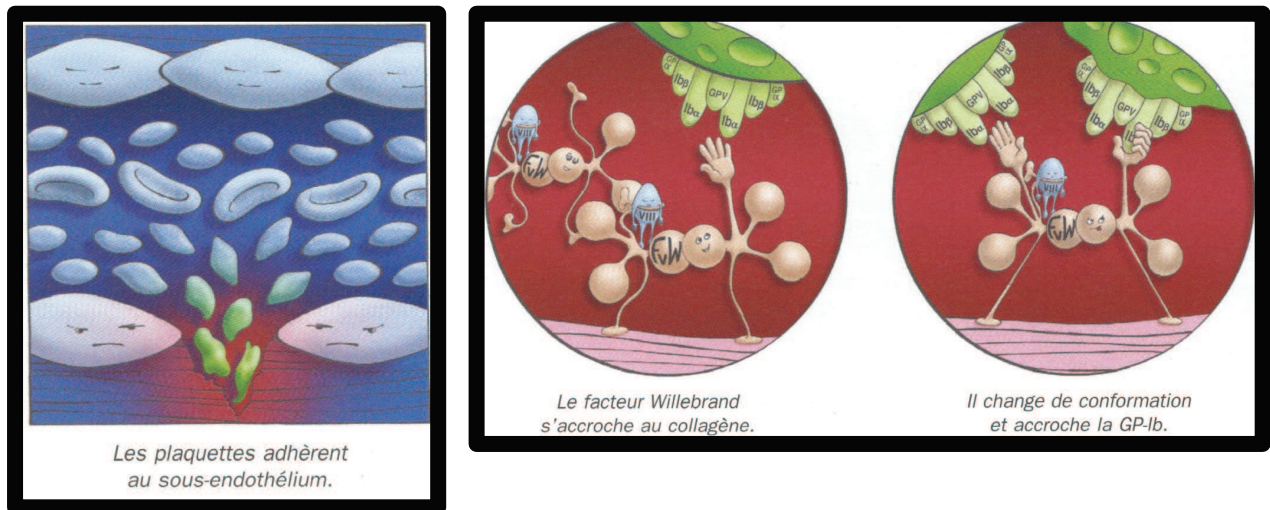


Figure 1 : L'adhésion plaquettaire ⁽⁹⁾

I.2.3) L'activation plaquettaire

Cette étape à l'origine de différents phénomènes fait suite à l'adhésion plaquettaire.

- **Modifications morphologiques des plaquettes** : après activation, les plaquettes initialement de forme discoïde, vont devenir sphériques. De plus, la GpIIb/IIIa, présente à la surface des plaquettes, va subir une modification conformationnelle permettant la fixation du fibrinogène en présence de calcium.
- **Réaction de libération** : la contraction des microfilaments et des microtubules est responsable de la libération des nombreux composés contenus dans les granules intraplaquettaires (granules alpha, granules denses et lysozymes).

I.2.4) L'agrégation plaquettaire

L'agrégation plaquettaire est une étape de l'hémostase primaire caractérisée par l'interaction des plaquettes les unes aux autres dans le but de former un thrombus plaquettaire (ou clou plaquettaire) fragile qui devra ensuite être consolidé par les réactions de coagulation.

L'ADP et le thromboxane A₂, libérés par les plaquettes suite aux phases d'adhésion et d'activation plaquettaire, vont permettre localement le recrutement de plaquettes circulantes qui vont alors s'accoler aux premières afin d'accroître l'agrégat. L'agrégation plaquettaire nécessite l'intervention de la GpIIb/IIIa dont la conformation a été modifiée lors de la phase d'activation plaquettaire afin de fixer le fibrinogène et d'obtenir ainsi, en présence de calcium, des ponts intercellulaires entre les plaquettes pour former l'agrégat plaquettaire.

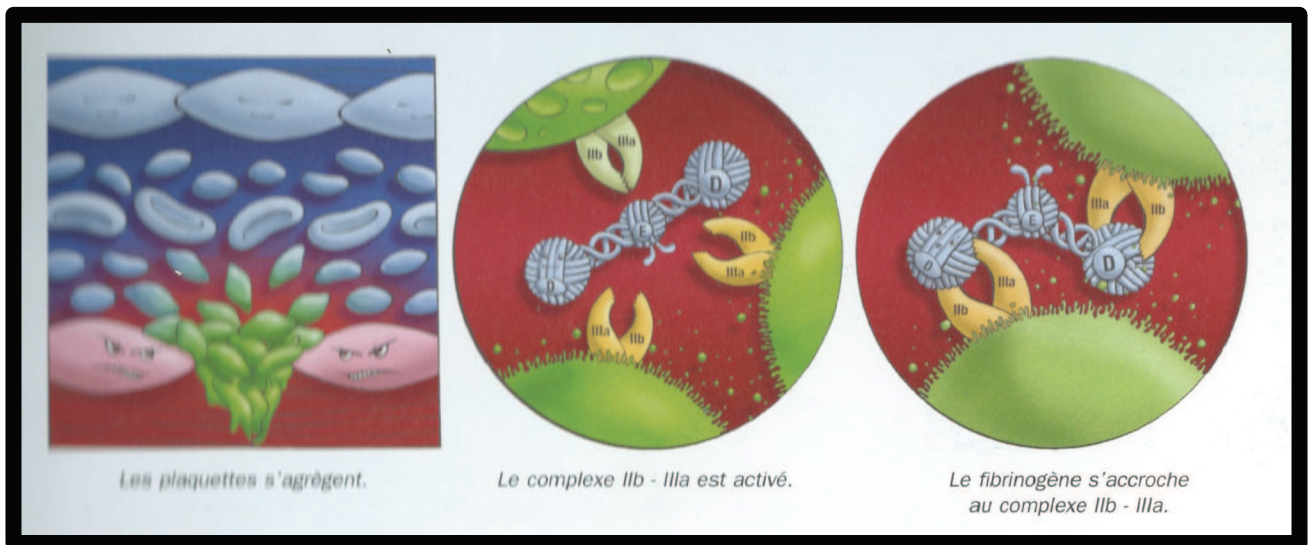


Figure 2 : L'agrégation plaquettaire ⁽⁹⁾

II) La coagulation

La coagulation correspond au passage du sang de l'état liquide à l'état solide par transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble en permettant ainsi la consolidation du thrombus plaquettaire fragile formé lors de l'hémostase primaire. Ceci nécessite l'intervention d'une enzyme appelée la thrombine, initialement inactive (zymogène), qui sera activée grâce à la mise en place d'une « cascade » de réactions enzymatiques ^{(5) (6) (7) (8) (9)} **(10)**.

II.1) Les facteurs de la coagulation

II.1.1) Les facteurs plasmatiques de la coagulation ^{(5) (6) (7) (8)}

La nomenclature internationale attribue à chacune de ces protéines plasmatiques un numéro et un nom.

<u>Facteur</u>	<u>Nom</u>	<u>Lieu de synthèse</u>	<u>Fonction</u>
I	Fibrinogène	Hépatocyte, mégacaryocyte	Substrat
II	Prothrombine	Hépatocyte	Zymogène*
V	Proaccélérine	Hépatocyte	Cofacteur**
VII	Proconvertine	Hépatocyte	Zymogène*
VIII	Facteur anti-hémophilique A	?	Cofacteur**
IX	Facteur anti-hémophilique B	Hépatocyte	Zymogène*
X	Facteur Stuart	Hépatocyte	Zymogène*
XI	Plasma thromboplastine antécédent	Hépatocyte	Zymogène*
XII	Facteur Hageman	Hépatocyte	Zymogène*
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Hépatocyte, mégacaryocyte	Zymogène*
Prékallicroïne	Facteur Fletcher	Hépatocyte	Zymogène*
KHPM (kininogène de haut poids moléculaire)	Facteur Fitzgerald	Hépatocyte	Cofacteur**

*Facteurs vitamine K dépendants

***fonction zymogène** : enzyme inactive dont le site catalytique est masqué par une séquence peptidique. Une protéolyse sera nécessaire pour cliver cette séquence peptique et ainsi les activer en sérine protéase

****fonction cofacteur** : rôle dans l'interaction entre l'enzyme et le substrat.

Tableau I : Nomenclature internationale des facteurs de la coagulation ^{(5) (6)}

II.1.2) Le facteur tissulaire (FT) ^{(5) (6) (10)}

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine transmembranaire. En contact permanent avec le flux sanguin, les cellules endothéliales expriment le FT uniquement lors de l'activation de ces cellules au moment de la brèche vasculaire. En revanche, ce FT est exprimé de façon constitutive par les cellules périvasculaires (fibroblastes, cellules mésenchymateuses), c'est à dire avec des cellules qui sont en contact avec le flux sanguin uniquement pendant la lésion endothéliale ou tissulaire.

Ce FT est capable de fixer le facteur VII en présence de calcium et de phospholipides afin de former le complexe FT-VIIa et déclencher ainsi la voie exogène de la coagulation.

II.1.3) Les phospholipides (PL) ^{(5) (6) (10)}

Les phospholipides constituent un support favorable pour l'activation des facteurs plasmatiques de la coagulation. On distingue d'une part les phospholipides plaquettaires présents après activation plaquettaire et d'autre part les phospholipides endothéliaux exprimés après activation des cellules endothéliales.

II.1.4) Les ions calcium ^{(5) (11)}

Les ions calciques sont indispensables à certaines étapes de la coagulation :

- Fixation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX et X)
- Activation du facteur XIII
- Stabilité du facteur Va
- Formation du complexe FT-VIIa

II.2) Les étapes de la coagulation ^{(5) (6) (7) (9)}

La coagulation est un phénomène qui se définit par trois étapes :

- *L'activation du facteur X en facteur X activé (facteur Xa)*
- *L'activation de la thrombine (facteur II) en facteur II activé (facteur IIa)*
- *La fibrinoformation*

II.2.1) Activation du facteur X

L'activation du facteur X en facteur X activé (facteur Xa) constitue la première étape de la coagulation. Pour cela, on distingue deux voies : la voie intrinsèque (endogène) et la voie extrinsèque (exogène).

II.2.1.a) La voie endogène ou voie intrinsèque : voie longue et complexe ^{(5) (12)}

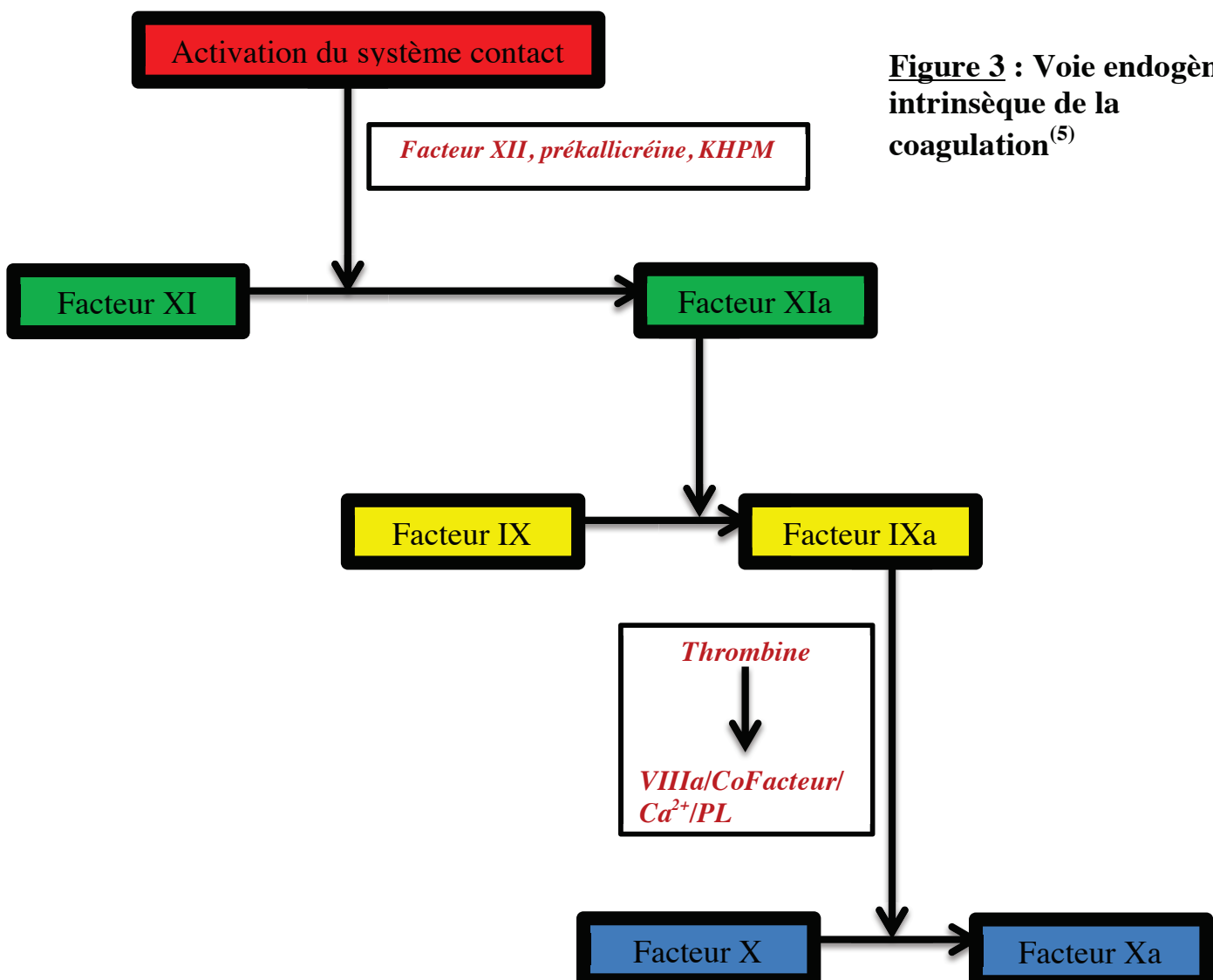


Figure 3 : Voie endogène ou intrinsèque de la coagulation⁽⁵⁾

II.2.1.b) La voie exogène ou voie extrinsèque : voie rapide, courte et performante ⁽⁵⁾ ⁽¹²⁾

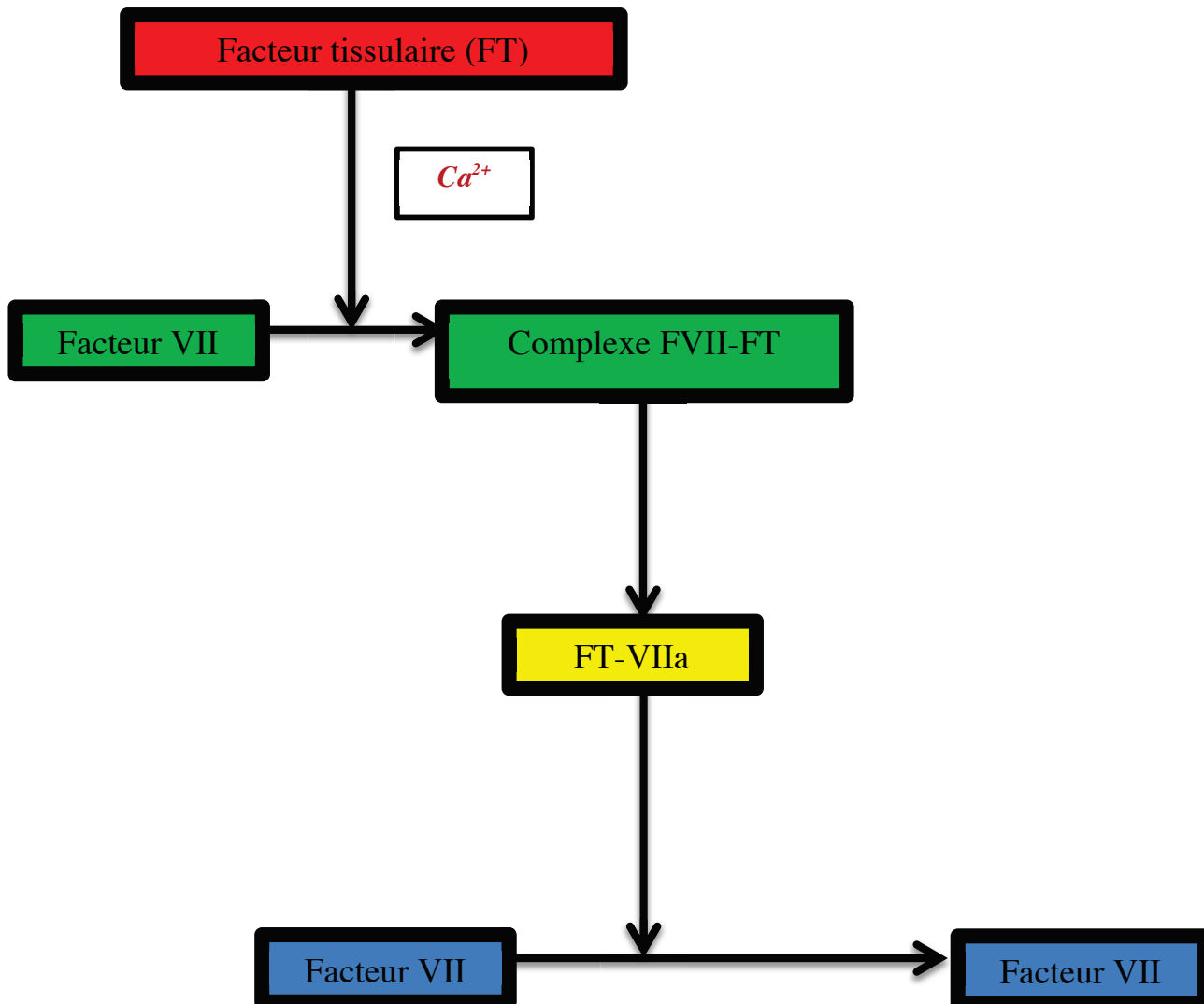


Figure 4 : Voie exogène ou extrinsèque de la coagulation ⁽⁵⁾

II.2.2) Activation de la thrombine (facteur II)

Les figures précédentes illustrent le rôle du facteur Xa indispensable à l'activation de la thrombine obtenue aussi bien par la voie intrinsèque qu'extrinsèque. L'activation du facteur II en facteur IIa nécessite également la présence d'ions Ca²⁺, de phospholipides ainsi que du facteur Va.

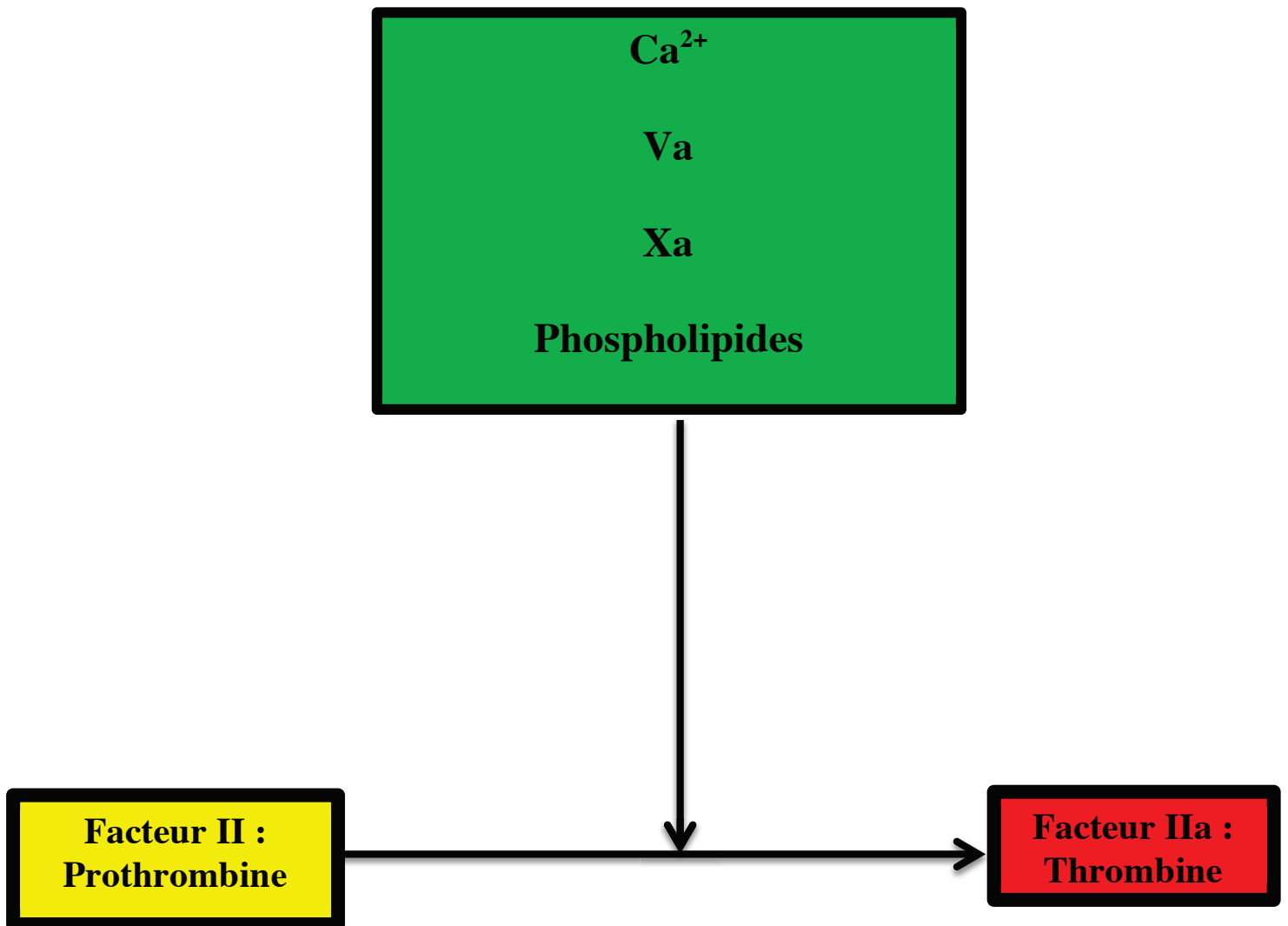


Figure 5 : Activation de la thrombine (facteur II) ⁽⁵⁾

II.2.3) La fibrinoformation ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾

La fibrinoformation correspond à l'étape au cours de laquelle le fibrinogène soluble est transformé en fibrine insoluble.

Le fibrinogène est formé de trois paires de chaînes polypeptidiques ($A\alpha$, $B\beta$, γ) réunies entre elles par des ponts disulfures. Tout d'abord, la thrombine va couper les peptides A et B situés au bout des chaînes $A\alpha$ et $B\beta$ afin d'obtenir des monomères de fibrine. Ces derniers vont immédiatement polymériser et donner naissance à des polymères de fibrine solubles.

L'intervention du facteur XIII de la coagulation est indispensable à la stabilisation du premier polymère de fibrine (structure instable assurée uniquement par des ponts hydrogènes). La mise en fonction de ce facteur sera permise par l'action conjuguée de la thrombine et du calcium.

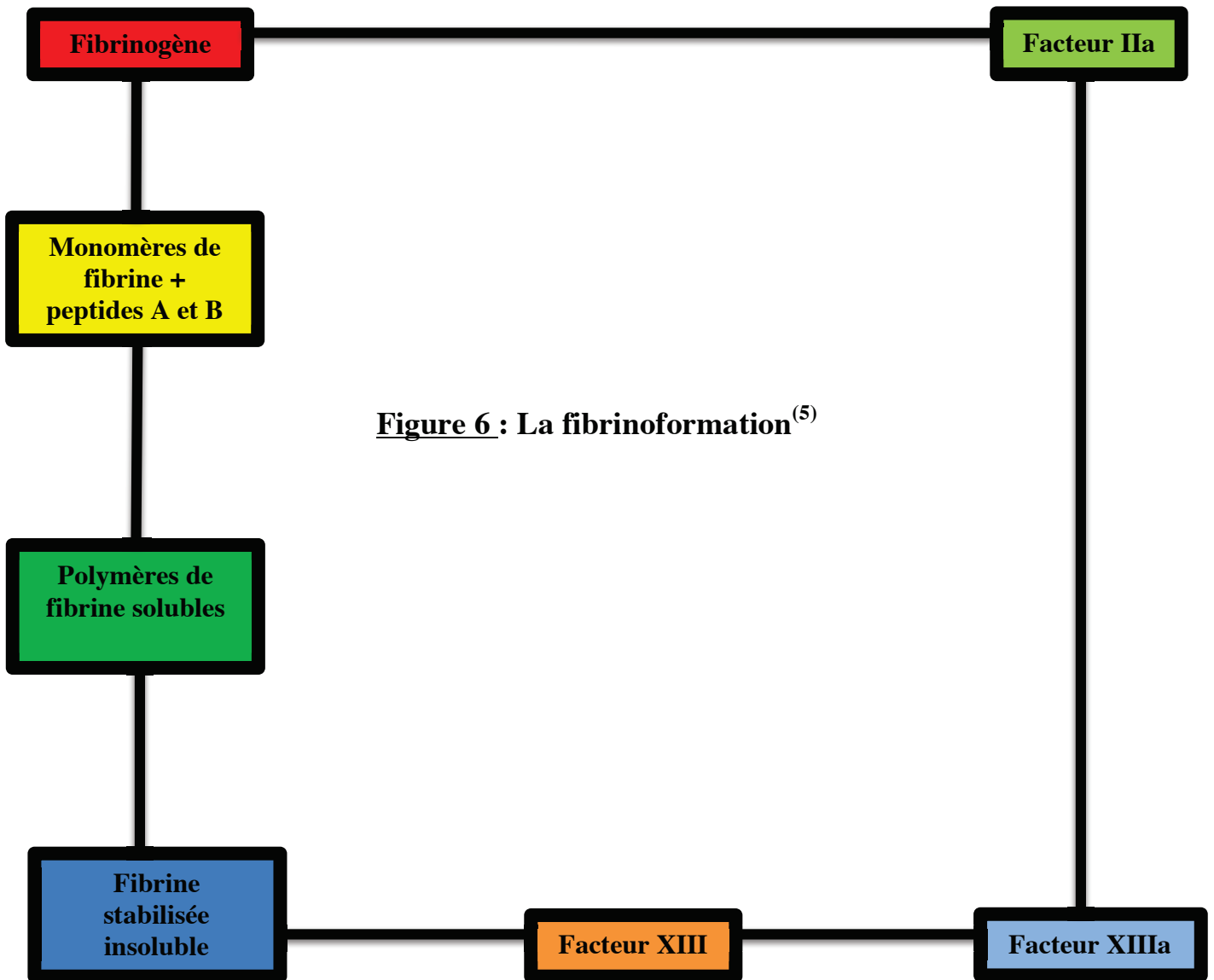


Figure 6 : La fibrinoformation⁽⁵⁾

II.3) Régulation de la coagulation⁽⁵⁾

Comme de nombreuses fonctions physiologiques, la coagulation présente quatre mécanismes de régulation.

Ces systèmes inhibiteurs de la coagulation permettent d'éviter une prolongation inutile du processus. En effet, la coagulation pourrait se poursuivre aussi longtemps qu'il y aurait présence du facteur II dans l'organisme (phénomène d'auto-amplification).

II.3.1) L'antithrombine

L'antithrombine (anciennement appelée antithrombine III), synthétisée au niveau hépatique, est responsable de l'inhibition de l'ensemble des facteurs de la coagulation et plus particulièrement des facteurs IIa et Xa. Le mécanisme d'action de cet inhibiteur repose sur la formation d'un complexe stable et inactif. Son action est renforcée par l'héparine ou les glycosaminoglycanes (GAG) présents à la surface de l'endothélium vasculaire.

II.3.2) Le système protéine C / protéine S

La protéine C (PC) est une glycoprotéine synthétisée par le foie et vitamine K dépendante. La PC sera activée (PCa) par l'intermédiaire de la thrombine, en présence de calcium et de phospholipides, qui devra préalablement se fixer à la thrombomoduline exprimée à la surface des cellules endothéliales. L'action de la PC est permise grâce à la protéine S (PS), molécule jouant le rôle de cofacteur de la PC également synthétisée au niveau hépatique et vitamine K dépendante. La PCa est responsable de l'inhibition des facteurs Va et VIIIa.

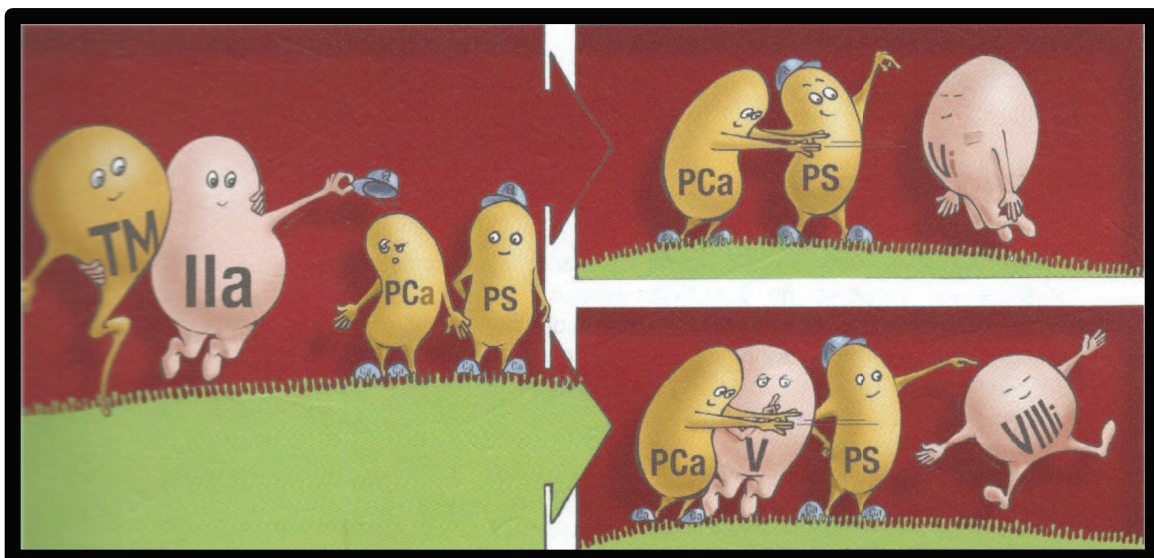


Figure 7 : Le système Protéine C/Protéine S

II.3.3) Héparine cofacteur II

Cet inhibiteur, synthétisé par le foie, inhibe de manière spécifique la thrombine.

II.3.4) Tissue Factor Pathway Inhibitor : TFPI

Le TPFPI bloque la voie exogène de la coagulation en inhibant le complexe FT-VIIa.

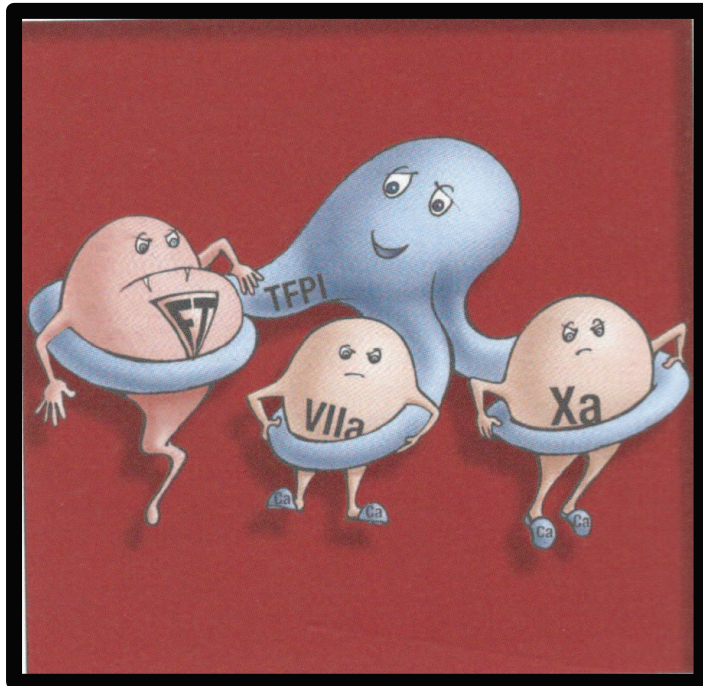


Figure 8 : Le système TPFPI ⁽⁹⁾

	Lieu de synthèse	Rôle de la vitamine K	Rôle
Antithrombine	foie	-	inhibition des facteurs IIa et Xa
PC	foie	+	inhibition des facteurs Va et VIIIa
PS	foie	+	cofacteur de la PC
TFPI	endothélium	-	inhibition du complexe FT-VII

Tableau II : La régulation de la coagulation ⁽⁶⁾

III) La fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus physiologique intervenant juste après la coagulation sanguine dans le but de détruire le caillot de fibrine et ainsi rétablir la perméabilité du vaisseau sanguin. Ce phénomène repose sur l'activation du plasminogène (zymogène inactif d'origine hépatique) en plasmine (enzyme active). Grâce à son activité protéolytique, la plasmine dégrade principalement la fibrine en produits de dégradation solubles qui seront éliminés dans la circulation sanguine (PDF, D-dimères) mais aussi de façon moindre, le fibrinogène ainsi que de certains facteurs de la coagulation (facteur V, VIII, XIII, Willebrand).

III.1) Voies d'activation du plasminogène ^{(5) (6) (9) (12) (13)}

La molécule de fibrinogène présente des sites de liaison au t-PA ainsi qu'au plasminogène qui seront démasqués par la libération des fibrinopeptides A et B ainsi que par la polymérisation des monomères de fibrine. La liaison du plasminogène et de la fibrine est permise par l'interaction des résidus lysyl présents sur la fibrine avec les sites de fixation lysine situés au niveau du plasminogène. Suite à la fixation du t-PA ainsi que du plasminogène à la fibrine, il se forme un complexe trimoléculaire responsable de l'accélération de la réaction entre le t-PA et le plasminogène. Ceci permet l'amplification du phénomène de la fibrinolyse.

III.1.1) L'activateur du plasminogène d'origine tissulaire ou t-PA

A l'état natif, le t-PA circule sous forme de complexe inactif associé à son inhibiteur spécifique (PAI-1). Cette molécule, synthétisée par les cellules endothéliales, se fixe au niveau de la fibrine afin de transformer le plasminogène inactif, par scission d'un pont peptidique, en plasmine active. La demi-vie biologique du t-PA est très courte (5 à 7 minutes). La plasmine est une sérine-protéase capable de dégrader la fibrine par rupture des ponts peptidiques comportant un résidu lysyl ou arginyl. Cette étape génère la formation de produits de dégradation de fibrine.

III.1.2) L'uro-kinase ou u-PA

L'uro-kinase est synthétisée par les cellules endothéliales. A l'état libre, elle n'est présente qu'à l'état de trace. Dans la circulation sanguine, on retrouve uniquement une proenzyme appelée pro-urokinase ou scu-PA correspondant à une structure monocaténaire. Cette proenzyme sera activée en présence de plasmine ou du système contact en uro-kinase (structure bicaténaire) au niveau du caillot.

III.2) Régulation de la fibrinolyse ^{(5) (6) (9) (12) (13)}

De la même façon que la coagulation, la fibrinolyse présente différents types d'inhibiteurs physiologiques.

III.2.1) Les anti-activateurs : **Plasminogen Activator Inhibitor type 1 (PAI-1)**

Cet inhibiteur, synthétisé par la cellule endothéliale, est présent dans le plasma ainsi que dans les granules alpha des plaquettes. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique des activateurs du plasminogène : le t-PA et l'uro-kinase.

III.2.2) L'anti-plasmine : **α_2 -antiplasmine**

L' α_2 -antiplasmine, produit par le foie, est responsable de l'inhibition spécifique et très rapide de toute trace de plasmine circulante. De plus, cet inhibiteur sera capable d'éviter par l'intermédiaire de sa fixation à la fibrine grâce au facteur XIII, la survenue d'hémorragies dues à une lyse précoce du caillot.

III.2.3) Les inhibiteurs non spécifiques : **α_2 -macroglobuline, α_1 -antitryptine et C_1 -inhibiteur**

L'action inhibitrice de ces molécules est mise en jeu que lorsque l' α_2 -antiplasmine n'est pas suffisante.

III.2.4) Thrombin Activable Fibrinolyse Inhibitor (TAFI)

Le TAFI est un inhibiteur synthétisé au niveau hépatique et activé par le complexe thrombine-thrombomoduline dont le rôle repose sur l'élimination des résidus arginine et lysine présents sur la fibrine afin de diminuer la fixation du plasminogène.

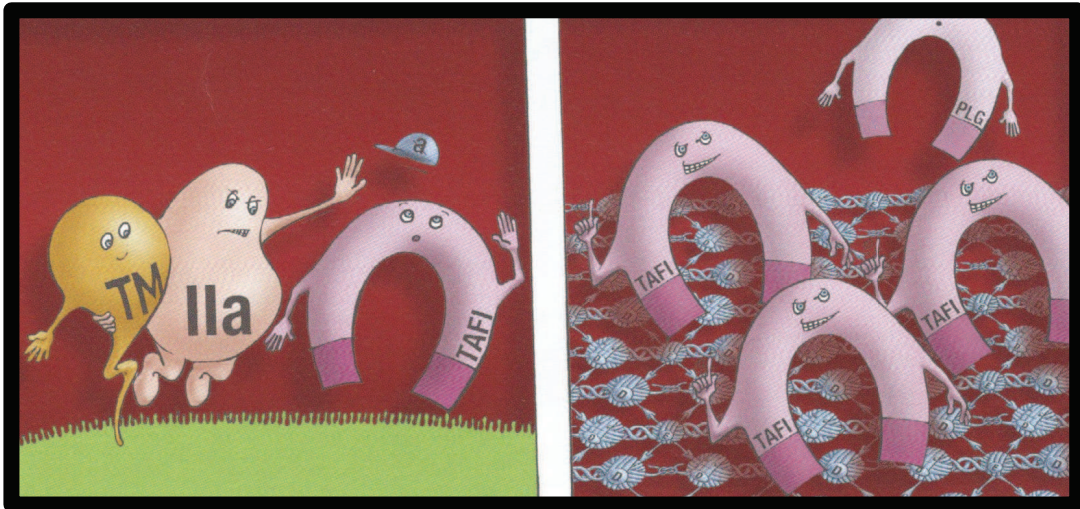


Figure 9 : Le TAFI ⁽⁹⁾

Partie II :

Pharmacologie des anti-

thrombotiques

I) Anti-Vitamines K ou AVK

I.1) Présentation des molécules

Les anti-vitamines K (AVK) sont des médicaments anticoagulants administrés par voie orale utilisés en médecine depuis les années 1940. Ils sont considérés comme l'un des traitements de référence dans la prise en charge des pathologies thrombotiques. On distingue parmi ces analogues structuraux de la vitamine K deux sous familles, les dérivés coumariniques d'une part et les dérivés de l'indane-dione d'autre part. La fluindione est l'AVK le plus prescrit (77%), devant l'acénocoumarol (16%) et la warfarine qui ne correspond qu'à 3 à 5 % des prescriptions. ⁽¹⁴⁾

I.1.1) Les dérivés coumariniques ^{(15) (16) (17) (18) (19)}

DCI	Principes	Année d'obtention de l'AMM	Forme galénique
<i>Acénocoumarol</i>	SINTROM®	1990	Comprimé quadrisécable 4mg
	MINISINTROM®	1990	Comprimé sécable 1mg
<i>Warfarine</i>	COUMADINE®	1977	Comprimé sécable de 2 mg et 5 mg

Tableau III : Les dérivés coumariniques : formes et dosages disponibles ⁽¹⁵⁾
^{(16) (17) (18) (19)}

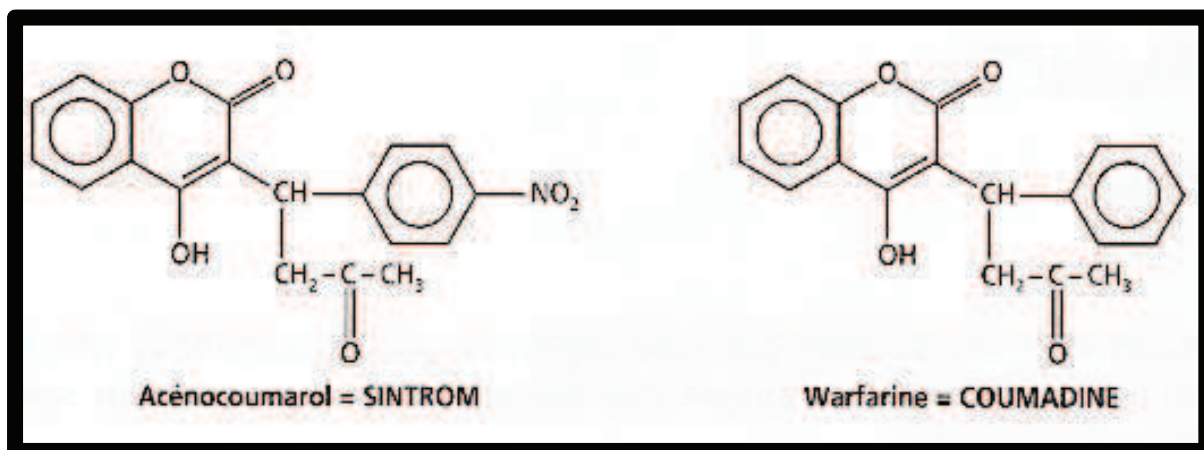


Figure 10 : Les dérivés coumariniques : structures chimiques ^{(15) (16)}

I.1.2) Les dérivés de l'indane-dione

DCI	Princeps	Année d'obtention de l'AMM	Forme galénique
<i>Fluindione</i>	PREVISCAN®	1988	Comprimé quadrisécable 20mg

Tableau IV : Les dérivés de l'indane-dione : formes et dosages disponibles ⁽¹⁷⁾

(18) (19) (20)

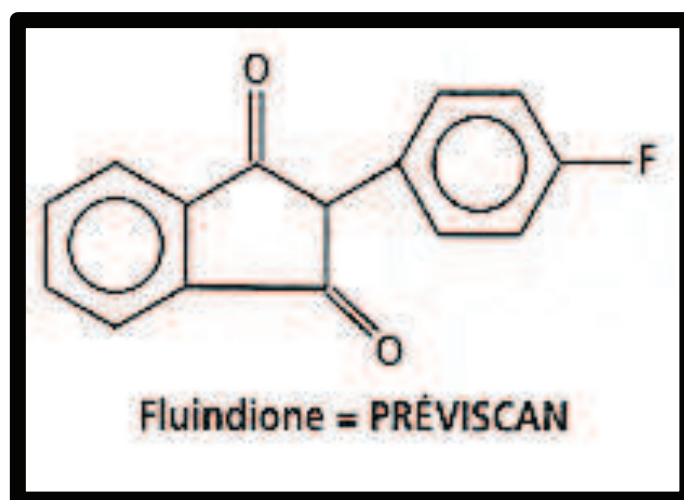


Figure 11 : Les dérivés de l'indane-dione : structure chimique ⁽²⁰⁾

I.2) Mécanisme d'action

I.2.1) La vitamine K : découverte et rôle physiologique ⁽²¹⁾

Vers la fin des années 1920, le biochimiste danois Carl Peter Henrik DAM constate après plusieurs semaines d'importantes hémorragies sur les poulets qu'il élève avec une alimentation pauvre en lipides dans le cadre de ses recherches sur le rôle du cholestérol. Malgré la réintroduction du cholestérol, ces hémorragies ne cèdent pas. Cette découverte fortuite lui permet de penser qu'il existe une autre substance présentant des propriétés anticoagulantes qui est à l'origine de ces saignements.

En 1936, DAM parvient à purifier cette molécule à partir de la luzerne, elle portera le nom de vitamine K (**K** pour **K**oagulation en allemand). Et ce n'est qu'en 1939 qu'Edward DOISY réalisera la synthèse chimique de ce composé.

Les vitamines K forment un groupe de vitamines liposolubles qui appartiennent toutes à la famille des quinones. On distingue :

- **La vitamine K1 ou phylloquinone** exclusivement synthétisée par les végétaux
- **La vitamine K2 ou ménaquinone** synthétisée par les bactéries de la flore intestinale
- **La vitamine K3 ou ménadione** est une forme synthétique de vitamine K active

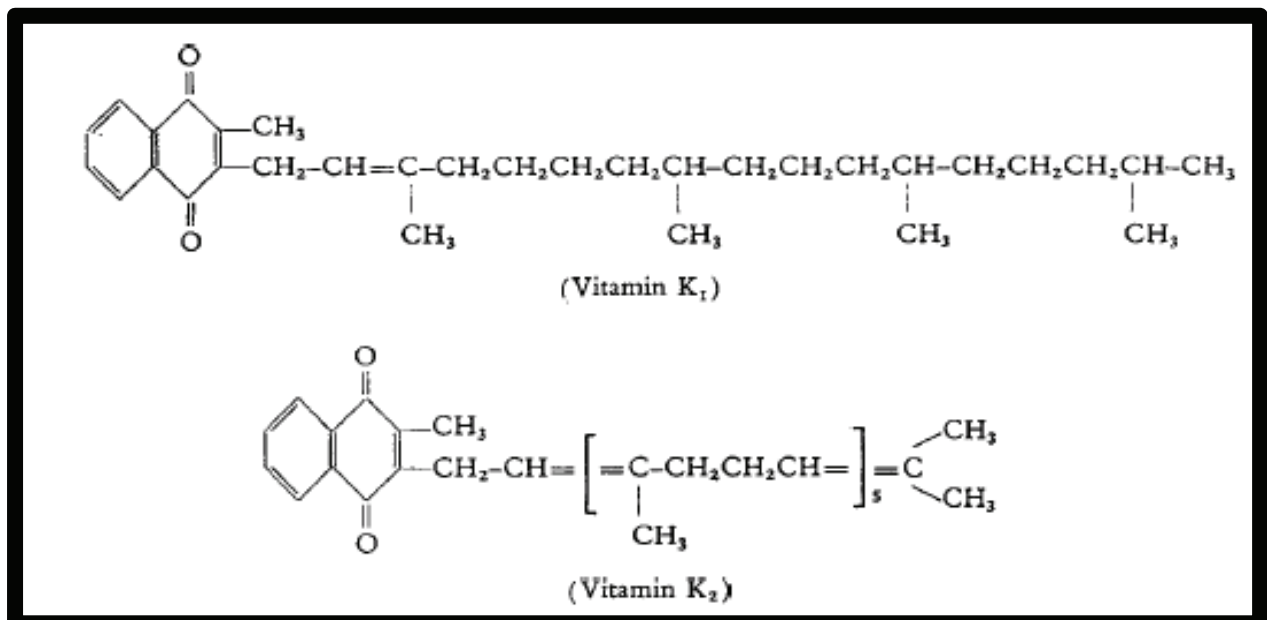


Figure 12 : Structures chimiques des vitamines K₁ et K₂ ⁽²¹⁾

La vitamine K est indispensable dans la synthèse des facteurs II, VII, IX et X (ainsi que certains inhibiteurs) et à ce titre elle joue un rôle fondamental dans la coagulation. Son action se situe également au niveau de la minéralisation osseuse.

Les besoins journaliers en vitamine K sont d'environ 1µg/kg/jour, largement assurés par une alimentation quotidienne équilibrée (300 à 500 µg/jour)⁽¹⁴⁾. Cependant, l'apport alimentaire ne représente que 20%, le reste étant assuré par la synthèse endogène de la flore intestinale⁽²¹⁾.

Physiologiquement, la vitamine K joue le rôle de cofacteur d'une enzyme hépatique appelée la gamma-carboxylase. Cette dernière va permettre par gammacarboxylation l'activation des facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X) ainsi que des inhibiteurs physiologiques de la coagulation vitamine K dépendants (protéine C et protéine S). Ce mécanisme consiste à remplacer les résidus acides glutamiques présents sur les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants à l'état inactif en résidus acide gamma carboxyglutamique.

Une fois activés, les facteurs de la coagulation seront capables de se fixer en présence de calcium au niveau des phospholipides (point d'ancrage des facteurs de la coagulation).

Afin d'exercer son rôle de cofacteur, la vitamine K doit se trouver sous forme réduite (KH₂). Cependant qu'elle soit apportée par l'alimentation ou synthétisée par la flore intestinale, cette vitamine se trouve sous forme de quinone inactive. Elle va donc être réduite par une enzyme appelée la quinone réductase. Après avoir effectuée son rôle de cofacteur de la gamma-carboxylase, la vitamine K est oxydée en forme époxyde inactive (KO) mais va pouvoir retrouver sa forme réduite grâce à une époxyde réductase. Le cycle de la vitamine K se termine par la transformation de la vitamine K réduite en vitamine hydroquinone (KH₂) qui sera capable à nouveau d'être le cofacteur de la carboxylase.

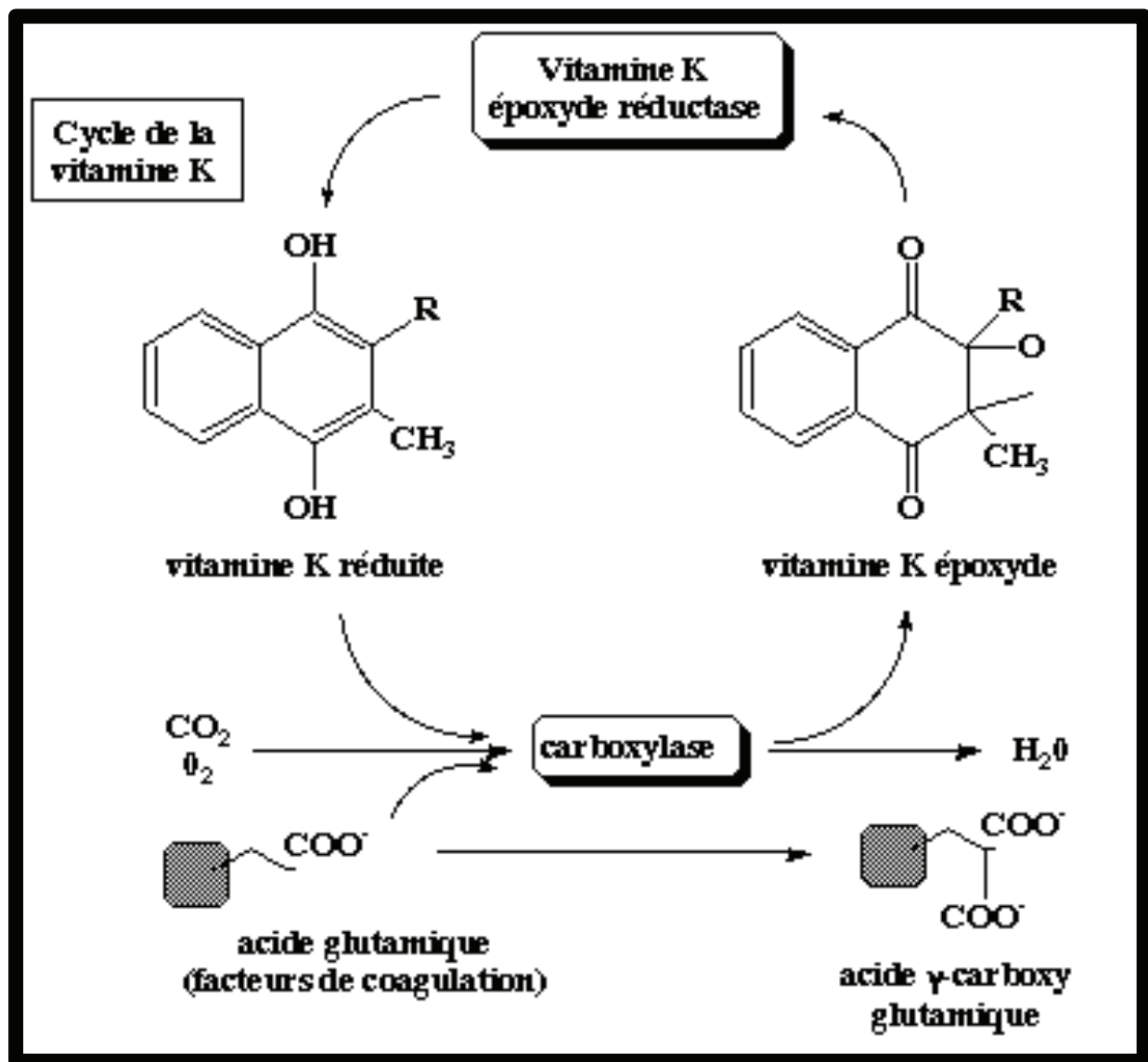


Figure 13 : Le cycle de la vitamine K ^{(22) (23)}

I.2.2) Activité des AVK ^{(22) (23)}

Les antivitamines K sont des analogues structuraux de la vitamine K. De ce fait, au niveau des hépatocytes, ils entrent en compétition avec la vitamine K sur les sites d'activation enzymatique de la quinone réductase et de l'époxyde réductase.

Ces médicaments, responsables d'une inhibition de ces deux enzymes, empêchent la vitamine K d'être réduite et donc de jouer son rôle de cofacteur de la gamma-carboxylase.

L'absence de la gammacarboxylation hépatique aboutit à la synthèse de facteurs hypo voire agammacarboxylés appelés PIVKA (protein induced by vitamin K antagonist).

L'inhibition de la synthèse des facteurs et inhibiteurs vitamine K dépendants entraînent une chute progressive de leur concentration plasmatique qui sera plus ou moins rapide en fonction de leur demi-vie, ce qui explique le temps de latence entre l'administration des médicaments et l'obtention des effets anticoagulants.

I.3) Indications ^{(17) (18) (19) (24)}

Les AVK sont des médicaments utilisés dans le traitement curatif et préventif de la maladie thrombo-embolique.

Les principales indications sont les suivantes :

- Traitement préventif et curatif de la maladie thromboembolique veineuse
- Cardiopathies emboligènes : fibrillation auriculaire, valvulopathie mitrale, prothèse valvulaire mécanique
- Infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque ou trouble du rythme
- Relais d'une héparinothérapie
- Prévention des thromboses sur cathéter

I.4) Posologie

AVK	Posologie
<ul style="list-style-type: none"> ● SINTROM® 	La dose initiale est de 4mg/jour puis palier de 1 mg jusqu'à 1 à 8mg/jour en 2 prises (matin et soir)
<ul style="list-style-type: none"> ● COUMADINE® 	La dose initiale est de 4 à 5 mg/jour puis palier de 1mg jusqu'à 1 à 20 mg/jour en une prise quotidienne
<ul style="list-style-type: none"> ● PREVISCAN® 	La dose initiale est de 20mg/jour puis palier de 5 mg jusqu'à 5 à 20 mg/jour en une prise quotidienne

Tableau V : Posologie des AVK ^{(15) (16) (19) (20)}

I.5) Effets indésirables

I.5.1) Le risque hémorragique ^{(17) (18) (19) (24) (25)}

Les effets indésirables de type hémorragies : épistaxis, ecchymoses, hématomes, méléna, hématuries, saignements de lésions sous-jacentes constituent les principales complications susceptibles de survenir chez un patient traité par n'importe quel type d'AVK. Le risque hémorragique augmente en présence d'un ou plusieurs des facteurs suivants :

- Age élevé
- INR > 5
- Pathologies associées : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle non contrôlée
- Atteinte de la flore digestive (responsable de la synthèse endogène de la vitamine K)
- Administration concomitante de médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques ou capables de modifier la liaison aux protéines plasmatiques

I.5.2) Gestion des accidents hémorragiques

I.5.2.a) Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique ^{(24) (26)}

En cas de surdosage, il convient de rechercher la cause et d'adapter la posologie de l'AVK selon les règles présentées dans le tableau suivant :

INR mesuré	PROTOCOLE	
	INR cible 2,5	INR cible ≥ 3
INR < 4	<ul style="list-style-type: none">- pas de saut de prise- pas d'apport de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none">- saut d'une prise- pas d'apport de vitamine K	<ul style="list-style-type: none">- pas de saut de prise- pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none">- arrêt du traitement- 1 à 2mg de vitamine K par voie orale	<ul style="list-style-type: none">- saut d'une prise- avis d'un spécialiste
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none">- arrêt du traitement- 5mg de vitamine K par voie orale	<ul style="list-style-type: none">- avis d'un spécialiste ou hospitalisation recommandée

Tableau VI : Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie sans gravité ⁽²⁶⁾

I.5.2.b) Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave chez un patient traité par AVK ^{(24) (26)}

Il faudra identifier les critères de gravité nécessitant une prise en charge hospitalière :

- abondance du saignement
- localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel

- absence de contrôle par des moyens usuels
- nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier

Le but des mesures correctrices mises en œuvre en milieu hospitalier vise à obtenir une hémostase et un INR < 1,5 :

- arrêt immédiat du traitement par AVK et mesure de l'INR en urgence
- administration d'un antidote permettant de rétablir une coagulation normale : **PPSB** ou **CCP** (concentré de complexe prothrombinique). Cet antidote, administré à la posologie de 25UI/kg soit 1ml/kg, correspond à la fraction coagulante extraite du plasma et contient de la **Proconvertine** (facteur VII), de la **Prothrombine** (facteur II), du facteur **Stuart** (facteur X), du facteur antihémophilique **B** (facteur IX) et de la vitamine K per os ou en intraveineuse lente.
- la reprise du traitement par AVK sera fonction du risque thrombotique et de l'indication initiale de l'AVK.

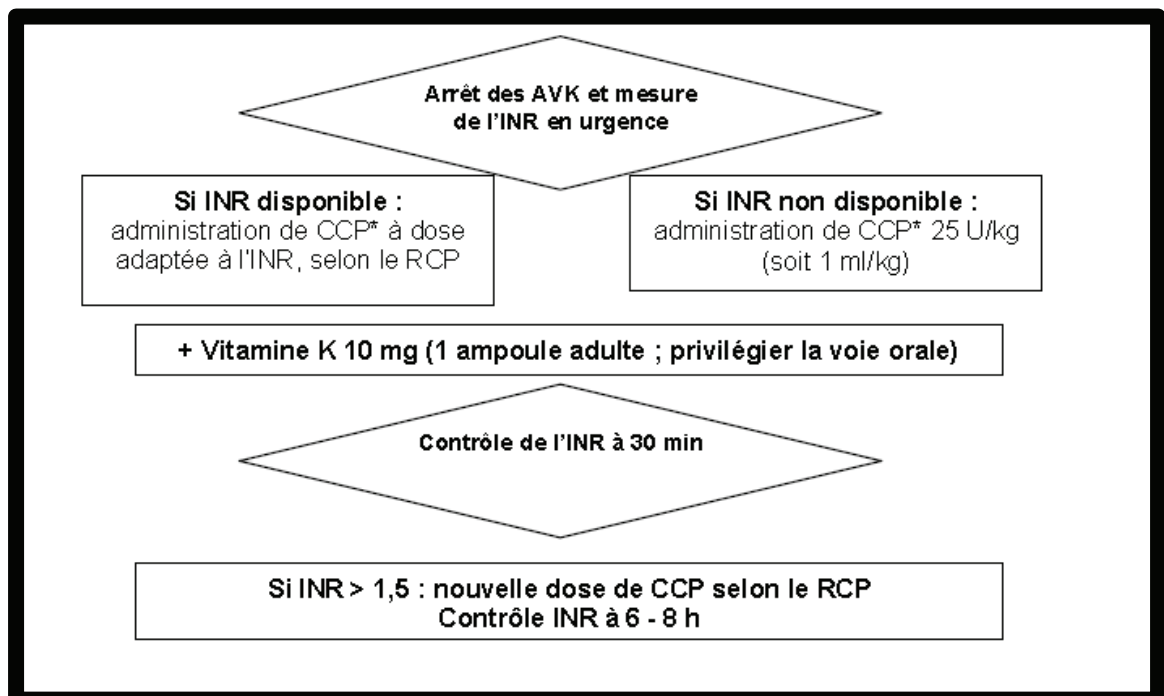


Tableau VII : Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave ⁽²⁶⁾

I.5.3) Autres effets indésirables ⁽¹⁹⁾

Chaque famille appartenant à la classe pharmacologique des AVK possède de propres effets indésirables.

Dérivés coumariniques	Dérivés de l'indane-dione
<ul style="list-style-type: none">- gastralgies- nausées, vomissements, diarrhées- alopecie, nécroses cutanées œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie)- insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique- augmentation des transaminases- eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse; fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolés et constituer chacune le premier signe du développement d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome).	<ul style="list-style-type: none">- diarrhées, manifestations immunoallergiques (éruptions cutanées : prurit, urticaire)

Tableau VIII : Effets indésirables divers des AVK

I.6) Contre-indications ^{(17) (18) (19)}

Les contre-indications à la prescription d'un AVK chez un patient sont liées au risque hémorragique.

I.6.1) Contre-indications absolues

- hypersensibilité connue aux principes actifs
- insuffisance hépatique sévère : déficit de synthèse des facteurs de la coagulation
- grossesse

- l'allaitement pour les dérivés de l'indane-dione

I.6.2) Contre-indications relatives

- lésion susceptible de saigner (ulcère gastro-duodéal, intervention neuro-chirurgicale ou oculaire récente)
- hypertension artérielle maligne
- accident vasculaire cérébral récent
- insuffisance rénale sévère
- allaitement pour les dérivés coumariniques

I.7) Interactions ^{(17) (18) (19)}

Les anticoagulants oraux de la famille des AVK présentent de très nombreuses interactions. De ce fait, chez les patients traités par AVK, le prescripteur et le pharmacien doivent systématiquement s'attacher à rechercher la présence d'une interaction médicamenteuse.

Lorsque le traitement habituel du patient est modifié, il sera alors nécessaire de renforcer le contrôle biologique par l'INR.

I.7.1) Interactions médicamenteuses

On distingue deux types d'interactions médicamenteuses :

- **Les interactions pharmacodynamiques** : addition d'effets de médicaments ou antagonisme pharmacologique.
- **Les interactions pharmacocinétiques** : il s'agit de l'induction ou de l'inhibition du métabolisme des AVK ou encore du déplacement des AVK de leur site de fixation à l'albumine plasmatique (phénomène de compétition avec d'autres médicaments utilisant les mêmes sites de fixation, ce qui entraîne une augmentation de la fraction libre pharmacologiquement active et donc une potentialisation des effets des AVK responsable d'un risque hémorragique).

Il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite avec une différence minimale entre la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

1.7.1.a) Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

Niveau d'interaction		
Contre-indiquées	Déconseillées	Précaution d'emploi
-l'acide acétylsalicylique (aspirine) à dose anti-inflammatoire (≥ 3 g/jour) -l'acide acétylsalicylique à dose antalgique ou antipyrétique (≥ 500 mg/prise ou < 3 g/jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal -le miconazole (voie générale et gel buccal) -les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) pyrazolés : phénylbutazone	-l'acide acétylsalicylique à dose antalgique ou antipyrétique (≥ 500 mg/prise ou < 3 g/jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal -l'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante (de 50 à 375 mg/jour) -les AINS non pyrazolés -le 5-fluoro-uracile -le chloramphénicol	-allopurinol, amiodarone, anabolisants stéroïdiens, fluoroquinolones, fibrates, statines, antifongiques azolés, macrolides, cyclines, céphalosporines, corticoïdes, sulfamides ...

Tableau IX : Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

1.7.1.b) Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

Ce type d'interaction médicamenteuse, liée à la prise concomitante de médicaments agissant sur le métabolisme des AVK, est responsable d'une modification de la concentration plasmatique des médicaments. Il peut s'agir d'une augmentation de la concentration en présence d'un inducteur enzymatique ou au contraire d'une diminution lors de l'association avec un inhibiteur enzymatique.

Inducteurs enzymatiques : Risque hémorragique

Contre-indiquées	Déconseillées	Précaution d'emploi
-millepertuis	-anticonvulsivants (carbamazépine, primidone, phénytoïne, rifampicine, phénobarbital) -griséofulvine -antirétroviraux : efavirenz, névirapine -bosentan, aprépitant	-alcool -cranberry

Contre-indiquées	Déconseillées
-miconazole	-amiodarone, allopurinol, disulfirame, propafénone, cimétidine, 5-nitroimidazolés

Déplacement de la liaison des AVK à l'albumine plasmatique : Risque hémorragique

- fibrates : fénofibrate, ciprofibrate
- AINS : aspirine, naproxène
- sulfamides hypoglycémiantes : gliclazide, glimépiride, glibenclamide
- androgènes
- valproate de sodium

Tableau X : Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

I.7.2) Interactions alimentaires

Certains aliments présentent une teneur plus ou moins importante en vitamine K. Dans certains cas, une consommation inhabituelle ou excessive de ces aliments peut déséquilibrer le traitement (perturbation de l'INR) du patient en diminuant son efficacité thérapeutique.

Aucun aliment n'est strictement interdit, il convient simplement de les consommer avec modération et de les répartir régulièrement afin de ne pas modifier l'efficacité du traitement.

Teneur en $\mu\text{g}/100\text{ g}$	Aliments
100 à 1000 μg (teneur forte)	Thym, persil, pissenlits crus, basilic frais, épinards cuits, huile de soja, bettes cuites, chicorée frisée, épinards crus, cresson, brocolis cuits, choux de Bruxelles cuits, laitue crue, endive
10 à 100 μg (teneur moyenne)	Chou rouge cuit, cru, huile de colza, céleri rave cru, asperges cuites, chou blanc cru, pruneau, petits pois, huile d'olive, poireau cru, asperges, concombre, kiwi, pomme de terre, foie, abats
5 à 50 μg (teneur faible)	Edam, jaune d'oeuf, beurre, salami, steak haché, crème fraîche, emmental, chou de choucroute.

Tableau XI : Teneur en vitamine K des aliments ⁽²⁷⁾

I.8) Pharmacocinétique ^{(17) (18) (19) (23)}

- absorption digestive complète et rapide du fait de la liposolubilité des molécules (biodisponibilité supérieure à 75%)
- molécules commercialisées sous forme de mélange racémique
- liaison aux protéines plasmatiques élevée (albumine) : 99%

- métabolisme hépatique essentiellement réalisé par le CYP P450 2C9
- élimination rénale sous forme de métabolites inactifs
- passage transplacentaire et dans le lait maternel
- le délai d'action dépend de la demi-vie des facteurs inhibés, il varie de 6 heures (facteur VII et protéine C) à 2 ou 3 jours (facteur II et X). L'équilibre d'un traitement par AVK ne sera atteint qu'au bout d'environ 8 jours et ne correspond donc pas à un traitement d'urgence.

Molécules	Demi-vie	Délai d'action	Durée d'action
Acénocoumarol*	8-9h	24-48h	2-3 jours
Warfarine**	35-45h	36-72h	3-5 jours
Fluindione**	31h	36-72h	3-4 jours

Tableau XII : Demi-vie, délai et durée d'action des AVK ⁽²³⁾

**molécule ayant une demi-vie courte : effet anticoagulant rapidement réversible mais nécessite un fractionnement quotidien des doses.*

***molécule ayant une demi-vie longue : effet anticoagulant plus long mais permet une prise unique quotidienne.*

I.9) Conseils aux patients ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾

Tout patient traité par AVK doit être informé du risque hémorragique engendré par la prise de ces anticoagulants oraux mais également du risque thrombotique lié à un éventuel arrêt du traitement. L'équilibre de ce traitement étant difficile à obtenir, il est indispensable de réaliser une éducation thérapeutique du patient afin qu'il prenne connaissance des facteurs (alimentaires, pathologiques, et médicamenteux) susceptibles de déséquilibrer le traitement et d'être ainsi à l'origine de iatrogénie. L'indiscipline, le manque de compréhension ou encore certains handicaps mentaux représentent des contre-indications à la mise en place d'un traitement. En règle générale, l'introduction d'un nouveau médicament nécessite une

surveillance renforcée de l'INR 48 à 72 heures plus tard. Le suivi biologique du patient peut être conservé dans un « carnet de surveillance » qui lui sera remis à la pharmacie en début de traitement afin de noter la dose d'AVK prescrite ainsi que le résultat de l'INR.

Il est indispensable que le malade connaisse la conduite à tenir en cas d'accident.

I.10) Suivi biologique (23) (25) (28) (29) (30) (31)

I.10.1) Définition

La surveillance biologique d'un traitement par AVK s'effectue par la mesure de l'**INR** (**I**nternational **N**ormalized **R**atio) qui se calcule par le rapport suivant :

$$INR = \left(\frac{TQ \text{ patient}}{TQ \text{ témoin}} \right)^{ISI}$$

Figure 14 : Formule de calcul de l'INR

**TQ patient : temps de Quick mesuré chez le patient*

**TQ témoin : temps de Quick mesuré chez le témoin*

**isi : index de sensibilité internationale défini par le fabricant de thromboplastine (réactif nécessaire à la mesure du temps de Quick).*

L'INR correspond à une mesure du Temps de Quick (TQ). Ce test hématologique explore la voie extrinsèque de la coagulation et correspond au temps de coagulation d'un plasma sanguin, citraté, déplaqueté en présence d'un réactif appelé la thromboplastine.

Cette méthode de mesure standardisée est réalisée le matin chez les patients traités par AVK dont les résultats ne dépendent pas du réactif utilisé par le laboratoire. Ainsi, l'interprétation du suivi biologique du patient par les cliniciens est facilitée. Selon l'indication du traitement, on définit des valeurs cibles d'INR à atteindre.

I.10.2) Valeurs cibles

Pour la majorité des indications des AVK, la valeur de l'INR doit être comprise entre 2 et 3 avec un INR cible égal à 2,5. Dans le cas des embolies systémiques récidivantes ou encore des prothèses valvulaires mécaniques, cette valeur cible doit se situer entre 3,5 et 4,5.

I.10.3) Rythme des contrôles biologiques

Avant l'instauration d'un traitement AVK chez un patient, il est recommandé d'effectuer un bilan d'hémostase complet afin de détecter d'éventuels troubles de ce mécanisme physiologique. La première mesure de l'INR sera effectuée environ 2 jours après l'instauration du traitement. On répétera cette mesure tous les 2 jours jusqu'à l'état d'équilibre qui se définit par l'obtention de 2 valeurs d'INR séparées de 48 heures comprises dans la zone cible. Cet état d'équilibre n'est parfois obtenu qu'au bout de plusieurs semaines. Ensuite, le patient sera tenu de contrôler son INR au moins une fois par mois et aussi souvent que nécessaire en cas de modification de posologie, d'introduction de nouveaux médicaments, de maladies intercurrentes ou encore de modification de l'alimentation. Généralement, la dose d'équilibre n'est obtenue qu'au bout d'une semaine.

On peut rencontrer différentes situations :

- *L'INR est dans la zone thérapeutique* : la posologie de l'AVK doit être maintenue.
- *L'INR est en dessous de la zone thérapeutique* : cela correspond à un sous-dosage en AVK exposant le patient à des complications thrombotiques.
- *L'INR est en dessus de la zone thérapeutique* : cela correspond à une anticoagulation trop importante exposant le patient à un risque hémorragique important.

Lorsque l'INR n'est pas situé dans la zone thérapeutique, il convient d'en rechercher la cause afin de modifier la posologie de l'AVK jusqu'à l'obtention d'une valeur d'INR correcte.

I.11) Relais AVK-héparine ^{(23) (25) (26) (28)}

I.11.1) Actes chirurgicaux programmés pouvant être réalisés sans interrompre le traitement par AVK

Certains actes chirurgicaux (chirurgie cutanée, chirurgie de la cataracte, certains actes de chirurgie dentaire) présentent un risque hémorragique faible ou susceptible d'être facilement contrôlé. La réalisation de ce type de chirurgie pourra être envisagée sans interrompre le traitement des patients traités par AVK à condition que l'INR soit compris dans la zone thérapeutique (entre 2 et 3) et qu'il n'y ait aucun signe de surdosage ou de facteurs de risques.

Un INR de 1,5 correspond à la valeur seuil en dessous de laquelle on considère qu'il n'y a pas d'augmentation des complications hémorragiques périopératoires.

I.11.2) Actes chirurgicaux programmés nécessitant un arrêt des AVK et la mise en place d'un traitement relais par héparine

La réalisation de certains actes de chirurgie nécessite chez les patients sous AVK l'arrêt du traitement et la mise en place d'une procédure relais par héparinothérapie (HNF OU HBPM sous réserve de leurs contre-indications) dont les modalités dépendront du risque thromboembolique présenté par le patient.

Si le risque thromboembolique est faible (arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire sans antécédent embolique, maladie thromboembolique veineuse à risque modéré), il est nécessaire d'instaurer seulement un traitement relais post-opératoire par une héparine.

En revanche, si le risque thromboembolique présenté par le patient est important (arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire avec antécédent embolique, porteur de valves mécaniques, maladie thromboembolique veineuse à risque élevé), il convient alors de réaliser un traitement relais pré et post-opératoire par une héparine.

Les héparines seront administrées aux patients à doses curatives. Trois options sont possibles :

- HNF à la seringue électrique
- HNF en sous-cutanée
- HBMP en sous-cutanée

I.11.3) Modalités du traitement relais par une héparine (HNF ou HBPM)

I.11.3.a) Relais pré-opératoire

▪ Arrêt des AVK et héparinothérapie

Préalablement, il est recommandé de mesurer l'INR du patient 7 à 10 jours avant l'intervention chirurgicale.

- Si l'INR se situe dans la zone thérapeutique, il convient d'arrêter le traitement par AVK 4 à 5 jours après la dernière prise de fluindione (PREVISCAN®) ou de warfarine (COUMADINE®) ou 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol (SINTROM®).

- Si l'INR ne se situe pas dans la zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris en compte pour évaluer la stratégie thérapeutique.

L'INR du patient doit être mesuré la veille de l'intervention. Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 devront recevoir 5 mg de vitamine K per os. Un INR de contrôle est effectué le matin de l'intervention. Il est préférable que cette dernière ait lieu le matin.

- Arrêt de l'héparinothérapie

L'arrêt de l'héparinothérapie s'effectue de la manière suivante :

- HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 h avant la chirurgie
- HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 h avant la chirurgie
- HBPM : dernière dose 24 h avant l'intervention

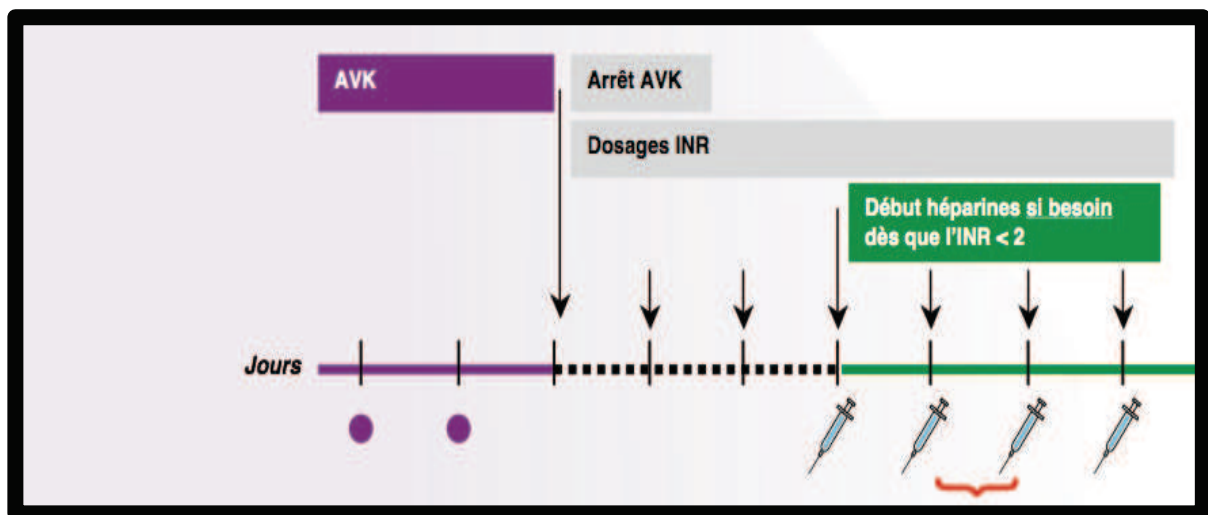


Figure 15 : Protocole du relais pré-opératoire AVK-héparines ⁽²⁵⁾

1.11.3.b) Relais post-opératoire

- Reprise des héparines après l'intervention chirurgicale

En fonction du risque hémorragique et du risque thromboembolique présenté par le patient, les héparines doivent être administrées 6 à 48 heures après l'intervention. Il est recommandé de ne pas prendre les héparines à dose curative avant la 6^{ème} heure. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris dès la 6^{ème} heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention

post-opératoire de la maladie thromboembolique veineuse doit être réalisée dans les modalités habituelles.

- Reprise des AVK et arrêt de l'héparinothérapie

Il est recommandé de reprendre le traitement par AVK dans les 24 premières heures en l'absence de risque hémorragique majeur. La posologie habituelle reçue par le patient est maintenue lors de la réintroduction du traitement AVK. Lorsque la voie entérale n'est pas disponible pendant plus de 24 à 48 heures, et en l'absence de risque hémorragique majeur et persistant, il est conseillé de poursuivre en postopératoire l'anticoagulation par l'héparine à dose curative, introduite dans les délais préconisés ci-avant jusqu'à ce que la reprise de l'AVK devienne possible. Le traitement par héparine est interrompu après 2 mesures d'INR successives situées dans la zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle.

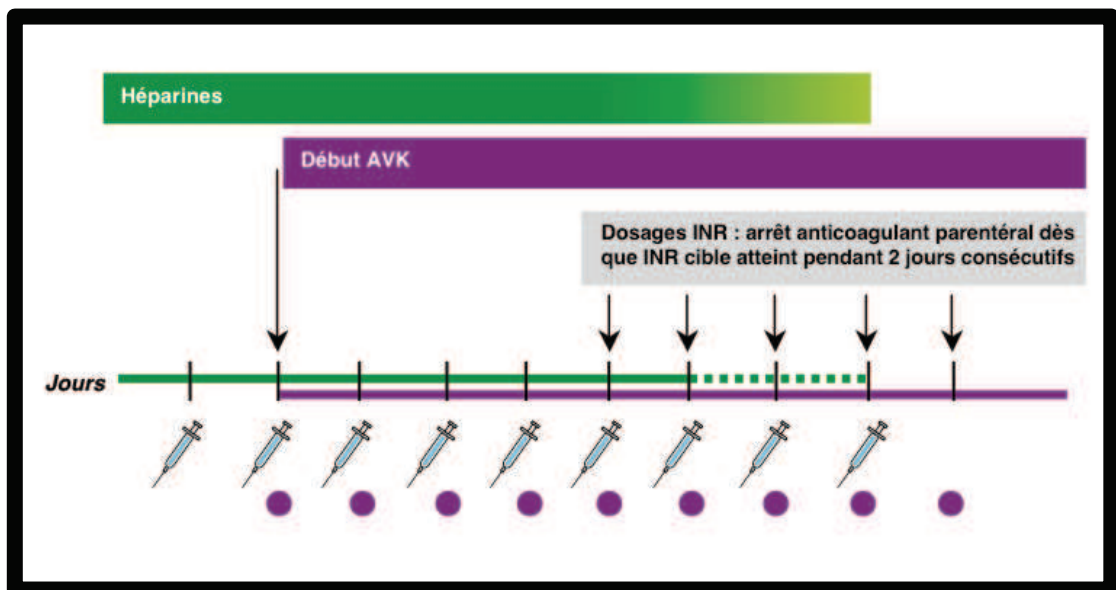


Figure 16 : Protocole du relais post-opératoire du relais AVK-héparines ⁽²⁵⁾

I.11.4) Actes chirurgicaux non programmés : situation d'urgence

Un acte chirurgical urgent se caractérise par sa réalisation indispensable dans un délai qui ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (INR du patient < 1,5) par la seule administration de vitamine K. Dès l'admission du patient, la mesure de l'INR doit être effectuée. Il est recommandé d'associer 5 mg de vitamine K à l'administration de CCP, sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures si possible par voie entérale.

Une mesure d'INR est souhaitable dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou de l'acte invasif. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est nécessaire d'administrer un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant les recommandations des RCP du médicament.

Lorsque l'acte chirurgical peut être réalisé dans un délai compatible avec la réversion par la seule vitamine K (6 à 24 heures suivant le niveau de l'INR) :

- *l'administration de CCP n'est pas nécessaire.*
- *la vitamine K est administrée à la dose de 5 à 10 mg, si possible par voie entérale.*
- *la mesure de l'INR est répétée toutes les 6 à 8 heures jusqu'à l'intervention.*

Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 h après l'intervention et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés.

II) Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACOs) ou Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

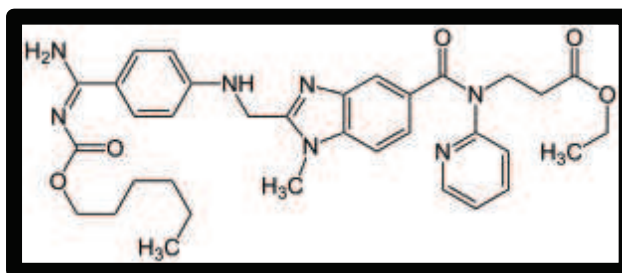
II.1) Présentation des molécules ^{(17) (18) (19) (32) (33) (34)}

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) ou anticoagulants oraux directs (AOD) constituent la dernière famille de médicaments anticoagulants mise sur le marché (depuis 2009). Ces derniers ont été développés afin de remplacer progressivement la prescription des AVK. En effet, les AOD présentent de nombreux avantages par rapport aux AVK : délai d'action très rapide, pas d'adaptation de la posologie selon le poids, la taille, le sexe ou l'âge, plus de nécessité d'examen de suivi biologique mensuel. Cependant, l'absence d'antidote pour chacun des AOD représente un inconvénient majeur à leur utilisation, ce qui suscite de nombreuses recherches dans le but d'élaborer un antidote spécifique en cas d'accidents hémorragiques permettant ainsi de sécuriser les traitements par AOD.

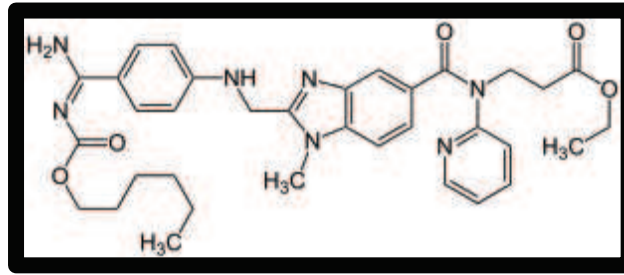
On distingue trois molécules :

DCI	Princeps	Forme galénique
<i>Rivaroxaban</i>	XARELTO®	Comprimé 10, 15 ou 20mg
<i>Apixaban</i>	ELIQUIS®	Comprimé 2,5 ou 5mg
<i>Dabigatran</i>	PRADAXA®	Gélule 75, 110 ou 150mg

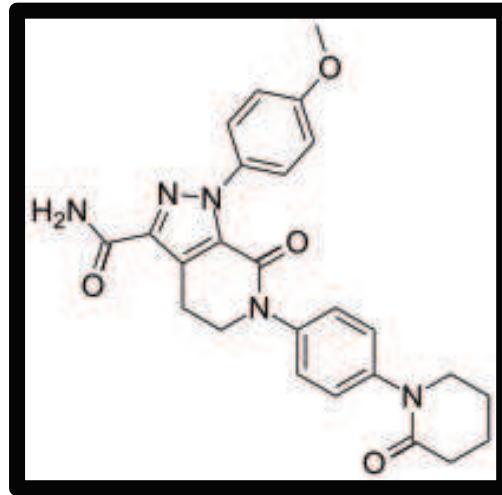
Tableau XIII : Les AOD : formes et dosages disponibles ^{(17) (18) (19) (32) (33) (34)}



Dabigatran ⁽³²⁾



Rivaroxaban ⁽³³⁾



Apixaban ⁽³⁴⁾

Figure 17 : Structures chimiques des AOD

II.2) Mécanisme d'action ^{(17) (18) (19) (32) (33) (34)}

Les AOD sont des inhibiteurs directs, sélectifs, et réversibles d'un facteur de la coagulation.

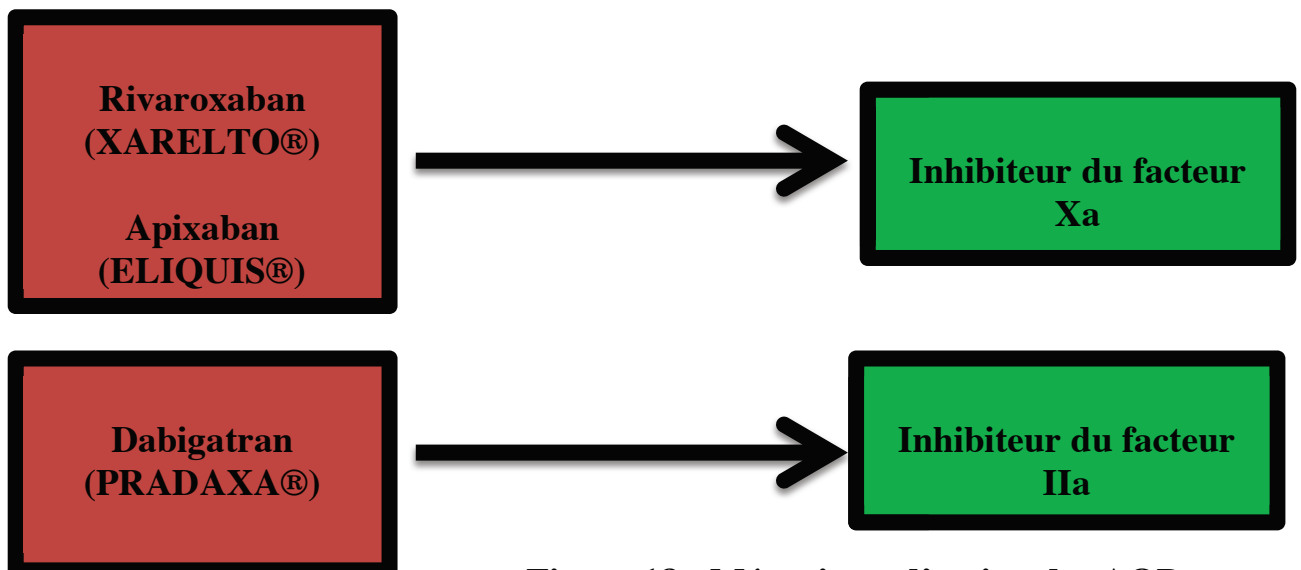


Figure 18 : Mécanisme d'action des AOD

II.3) Indications

II.3.1) Pradaxa®

PRADAXA®	
75mg/110mg	110mg/150mg
Prévention primaire des évènements thrombo-emboliques veineux chez l'adulte ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de la hanche ou du genou AMM obtenue en 2008	Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une arythmie cardiaque avec fibrillation auriculaire sans valvulopathie associée à un ou plusieurs facteurs de risque AMM obtenue en 2011

Tableau XIV : Indications du PRADAXA® (17) (18) (19) (24)

II.3.2) Xarelto®

XARELTO®	
10mg	15mg/20mg
Prévention primaire des évènements thrombo-emboliques veineux chez l'adulte ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de la hanche ou du genou AMM obtenue en 2008	Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une arythmie cardiaque avec fibrillation auriculaire sans valvulopathie associée à un ou plusieurs facteurs de risque AMM obtenue en 2012

Tableau XV : Indications du XARELTO® (17) (18) (19) (24)

II.3.3) Eliquis®

ELIQUIS®	
2,5mg	5mg
Thrombophylaxie en cas de prothèse totale de la hanche ou du genou	Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une arythmie cardiaque avec fibrillation auriculaire sans valvulopathie associée à un ou plusieurs facteurs de risque

Tableau XVI : Indications de l'ELIQUIS® (17) (18) (19) (24)

II.4) Posologie

AOD	Posologie
<ul style="list-style-type: none">• PRADAXA®	<p>- <i>patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou</i> : La dose recommandée est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours.</p> <p>- <i>patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche</i> : La dose recommandée est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 28</p>

- **XARELTO®**

à 35 jours. Pour les patients suivants : insuffisant rénal modéré, âge > 75 ans ou en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P, la dose recommandée est de 150 mg soit 2 gélules de 75 mg en une seule prise. Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 75 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours (chirurgie programmée pour prothèse totale de genou) ou 28-35 jours (chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche)

- *prévention des embolies* : la dose recommandée est de 300mg/jour soit 2 gélules de 150mg.

-*comprimé à 10mg* : 10mg/jour à débiter 6 à 10 heures après l'intervention pendant 2 semaines pour la prothèse du genou et 5 semaines pour la prothèse totale de la hanche

-*comprimé à 15 ou 20mg* : 20mg/jour en une seule prise

- **ELIQUIS®**

-*comprimé à 2,5mg* : la dose recommandée est de 2 prises quotidiennes de 2,5mg 12 à 24 heures après l'intervention pendant :

- 32 à 38 jours pour les patients bénéficiant d'une chirurgie pour une prothèse totale de hanche
- 10 à 14 jours pour les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale du genou

-*comprimé à 5mg* : la dose recommandée est de 2 prises quotidiennes de 5mg au long cours

Tableau XVII : Posologie des AOD ^{(19) (32) (33) (34)}

II.5) Effets indésirables

	XARELTO®	ELIQUIS®	PRADAXA®
EI fréquents	<p><u>Troubles hématologiques</u> :</p> épistaxis, saignements digestif, conjonctival, uro-génital <p><u>Troubles digestif</u> :</p> nausées, diarrhée, dyspepsie, constipation <p><u>Troubles neurologiques</u> :</p> céphalées, vertiges, hypotension <p><u>Troubles de la fonction hépatique</u> :</p> Augmentation des enzymes hépatiques ALAT et ASAT	<p><u>Troubles hématologiques</u> :</p> anémie, saignements aux points de ponction, hémorragies <p><u>Troubles digestifs</u> :</p> nausées	<p><u>Troubles hématologiques</u> :</p> hémorragies gastro-intestinales et du tractus uro-génital, épistaxis <p><u>Troubles digestifs</u> :</p> nausées, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales
EI rares	sécheresse buccale, prurit, anomalie de la fonction hépatique	hypotension, anomalie de fonction hépatique	réactions allergiques, sur-risque coronarien

Tableau XVIII : Effets indésirables des AOD ^{(17) (18) (19) (32) (33) (34)}

II.6) Contre-indications ^{(17) (18) (19) (32) (33) (34)}

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- saignements évolutifs ou risque de saignements graves (exemple : ulcère)
- atteinte hépatique
- grossesse
- allaitement
- trouble de l'hémostase
- insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 30ml/min pour le rivaroxaban et le dabigatran / clairance de la créatinine < 15ml/min pour l'apixaban

II.7) Interactions médicamenteuses

	Associations déconseillées	Associations contre- indiquées
XARELTO®	-AINS, acide acétylsalicylique, antiplaquettaires → augmentation du risque hémorragique et interférence avec la fonction rénale -glucocorticoïdes et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, duloxétine) → augmentation du risque hémorragique	-inhibiteurs et inducteurs du CYP P450 3A4 et de la PgP - porteurs de valves artificielles
ELIQUIS®	-inhibiteurs et inducteurs du CYP P450 3A4 et de la PgP - AINS, acide acétylsalicylique, antiplaquettaires → augmentation du risque hémorragique et interférence avec la fonction rénale	-ponction lombaire ou anesthésie péridurale
PRADAXA®	-inhibiteurs et inducteurs de la PgP - AINS, acide acétylsalicylique, antiplaquettaires → augmentation du risque hémorragique et interférence avec la fonction rénale	-porteurs de prothèse valvulaire

Tableau XIX : Interactions pharmacocinétiques des AOD ^{(17) (18) (19) (32) (33)}

(34)

RAPPEL

Inducteurs CYP P450 3A4	Inhibiteurs CYP P450 3A4
<i>anti-épileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), antirétroviraux, millepertuis, tabac, alcool, rifamycine (rifampicine, rifabutine)</i>	<i>antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole), jus de pamplemousse, antiprotéase (ritonavir, saquinavir)s, macrolides (érythromycine, josamycine, clarithromycine), inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem)</i>
Inducteurs de la Pgp	Inhibiteurs de la Pgp
<i>rifamycine (rifampicine, rifabutine), millepertuis, anti-épileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), antirétroviraux</i>	<i>inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem), antiarythmiques (amiodarone), statines (atorvastatine), macrolides (érythromycine, josamycine, clarithromycine), antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole) inhibiteurs de la protéase (ritonavir, saquinavir), immunodépresseur (ciclosporine)</i>

Tableau XX : Inducteurs et inhibiteurs du CYP P450 3A4 et de la Pgp ⁽²³⁾

II.8) Pharmacocinétique

		XARELTO®	ELIQUIS®	PRADAXA®
Prodrogue		non	non	Dabigatran étexilate
Biodisponibilité		> 80%	50%	7%
Concentration maximale		2-4 h	3-4 h	2 h
Demi-vie		7-11 h	12-15 h	12-17 h
Métabolisme		CYP3A4, substrat de la Pgp	CYP3A4, substrat de la Pgp	substrat de la Pgp
Elimination	rénale	70%	25%	80%
	hépatique	30%	55%	20%

Tableau XXI : Pharmacocinétiques des AOD ^{(17) (18) (19) (23)}

II.9) Antidote spécifique du dabigatran (PRADAXA®) :

l'idarucizumab (PRAXBIND®) ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾

Malgré les nombreux avantages présentés par les AOD, leur prescription est principalement freinée par l'absence d'antidote spécifique capable de reverser les effets anticoagulants de ces médicaments, entraînant ainsi l'impossibilité de maîtriser un éventuel accident hémorragique présenté par le patient. Le laboratoire Boehringer Ingelheim, responsable de la production du PRADAXA®, a obtenu depuis la fin de l'année 2015 l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de l'antidote spécifique du PRADAXA® : *l'idarucizumab (PRAXBIND®)*.

Ce médicament, réservé à l'usage hospitalier, se présente sous forme d'un soluté injectable pour perfusion (flacon de 50ml contenant 2,5mg d'idarucizumab). Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé capable de se lier au dabigatran. L'affinité du dabigatran pour l'idarucizumab est plus importante (affinité 300 fois supérieure) que celle pour le facteur II de la coagulation (thrombine). Ainsi, l'antidote est capable de former avec le dabigatran un complexe stable dans le but de neutraliser ses effets anticoagulants en cas d'urgence chirurgicale, de procédures urgentes ne pouvant pas être différées de plus de 8 heures ou encore de saignements engageant le pronostic vital du patient.

Le PRAXBIND® est administré par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune ou sous forme de bolus. La dose recommandée est de 5g (2 x 2,5g/50ml). Cependant, une deuxième dose peut parfois être envisagée (réapparition de saignements, nécessité de réaliser une deuxième intervention chirurgicale ou apparition de saignements engageant le pronostic vital du patient). Le traitement par PRADAXA® peut être réintroduit 24 heures après l'administration de l'antidote si le bilan d'hémostase est correct. Après l'injection de l'antidote, un autre traitement antithrombotique peut être instauré immédiatement en fonction de l'état clinique ainsi que des résultats des analyses biologiques du patient.

II.10) Relais AVK-AOD ⁽²⁵⁾

Lorsqu'il est nécessaire d'effectuer un relais AVK-AOD chez un patient traité par AVK, il convient tout d'abord d'arrêter le traitement par AVK. La mesure de l'INR sera le critère décisif pour connaître le moment où le traitement par AOD pourra être débuté. En fonction de l'AOD choisi pour le patient, la valeur de l'INR cible ne sera pas identique. L'instauration de l'AOD sera permise lorsque l'INR sera :

- < 2 pour Eliquis® et Pradaxa® dans la prévention des AVC et des embolies systémiques.
- $\leq 2,5$ pour Xarelto® dans le traitement des TVP, EP et en prévention des récurrences
- $\leq 3,0$ pour Xarelto® dans la prévention des AVC et des embolies systémiques

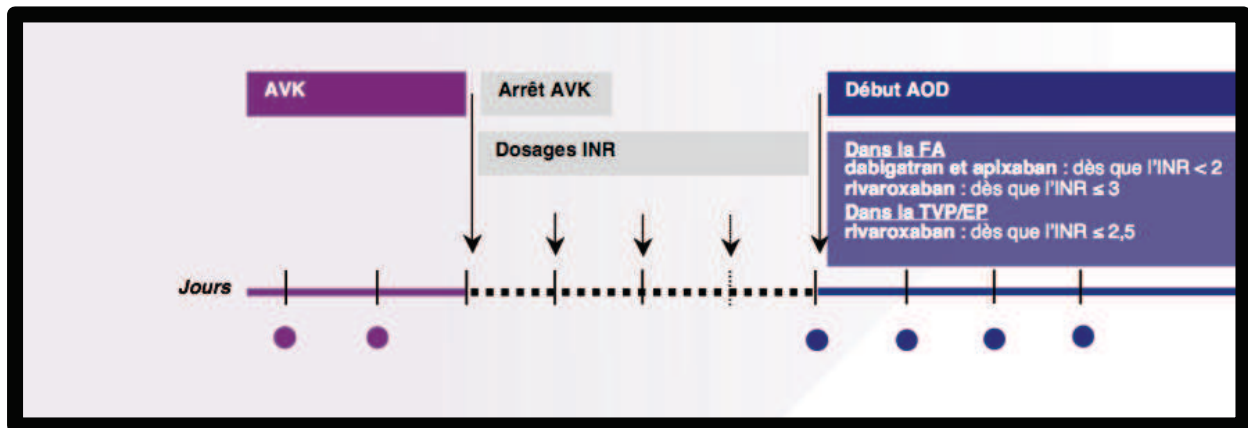


Figure 19 : Protocole du relais AVK-AOD ⁽²⁵⁾

II.11) Relais AOD-AVK ⁽²⁵⁾

II.11.1) Xarelto® et Eliquis®

Pour le XARELTO® et l'ELIQUIS®, le relais AOD-AVK chez un patient traité par AOD nécessite la poursuite de son traitement actuel pendant au moins 2 jours après l'introduction du traitement par AVK. Au cours de ces 2 jours, l'AVK doit être administré à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée en fonction des mesures de l'INR. Au bout de ces 2 jours, une mesure de l'INR du patient doit être effectuée. Sachant que la co-administration de l'AOD peut être responsable d'une perturbation de la valeur de l'INR, il est recommandé de réaliser la mesure de ce paramètre biologique à distance de la prise de l'AOD (soit quelques heures après la dernière prise de l'AOD soit juste avant la prise suivante). La prise de l'AOD pourra cesser dès lors que l'INR du patient sera supérieur ou égal à 2.

II.11.2) Pradaxa®

Concernant les malades traités par PRADAXA®, le relais AOD-AVK doit tenir compte de la clairance de la créatinine (ClCr) du patient avant d'introduire le traitement par AVK.

- Si la ClCr ≥ 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du PRADAXA®.
- Si $30 \leq \text{ClCr} < 50$ mL/min, les AVK seront alors débutés 2 jours avant l'arrêt du PRADAXA®.

Comme l'ensemble des AOD, le PRADAXA® est susceptible de modifier l'INR du patient, il faut donc respecter un délai d'au moins 2 jours après la dernière prise de l'AOD avant d'effectuer une mesure de l'INR.

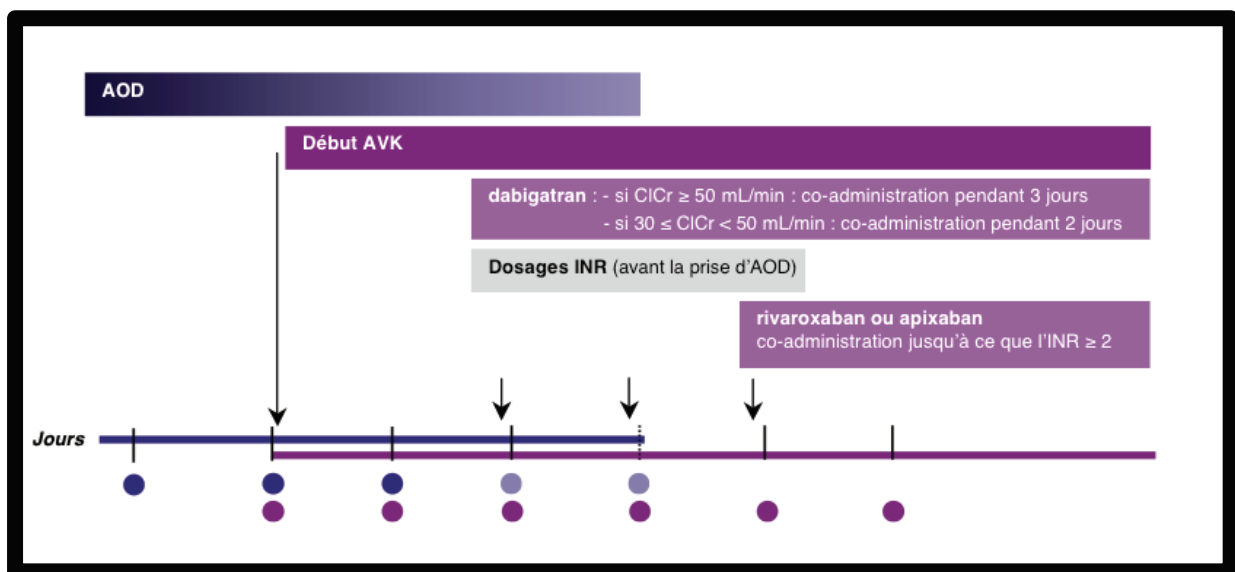


Figure 20 : Protocole du relais AOD-AVK ⁽²⁵⁾

III) Héparines

III.1) Présentation des molécules ^{(17) (18) (19) (37-43)}

Les héparines sont des médicaments d'origine naturelle administrées uniquement par voie parentérale. Ces dernières, isolées du foie du chien en 1916 par deux médecins ⁽²⁸⁾ américains, ont été utilisées en médecine à partir de 1937 pour le traitement préventif des thromboses. Ce sont des glycosaminoglycanes (GAG) sulfatés hétérogènes qui se caractérisent par un enchainement linéaire d'unités disaccharidiques (acide uronique et D glucosamine). La séquence pentasaccharidique correspondant au site de liaison à l'antithrombine (AT) est présente sur environ un tiers des chaînes d'héparines.

On distingue deux types de molécules : les Héparines Non Fractionnées (HNF) et les Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM)

Héparine non fractionnée (HNF) ou Héparine standard (HS)	Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
extraite de la muqueuse intestinale de porc ou du poumon de boeuf	dépolymérisation contrôlée de l'HNF par voie chimique (acide nitreux) ou par voie enzymatique (héparinase)
plus de 18 unités saccharidiques	moins de 18 unités saccharidiques
PM ≈ 15 000 Da	PM ≈ 5000 Da
<i>Héparine calcique</i> (CALCIPARINE®) <i>Héparine sodique</i> (HEPARINE CHOAY®)	<i>Daltéparine sodique</i> (FRAGMINE®) <i>Enoxaparine sodique</i> (LOVENOX®) <i>Tinzaparine sodique</i> (INNOHEP®) <i>Nadroparine calcique</i> (FRAXIPARINE®) <i>Nadroparine calcique</i> (FRAXODI®)

Tableau XXII : Les héparines : formes et dosages disponibles ^{(17) (18) (19) (37-43)}

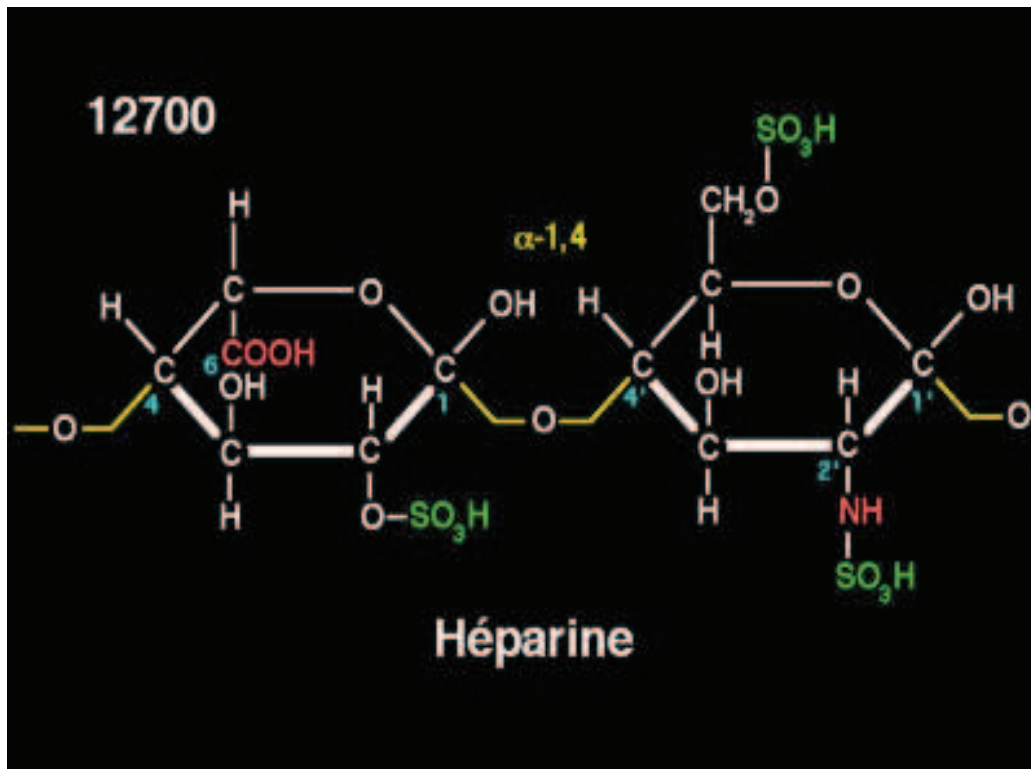


Figure 21 : Structure chimique des héparines ⁽¹⁸⁾

III.2) Mécanisme d'action ^{(17) (18) (19)}

Les héparines inhibent le système d'activation de la coagulation en catalysant l'activité d'un inhibiteur physiologique de la coagulation : l'antithrombine (AT). L'AT va se fixer au niveau de la séquence pentasaccharidique des héparines afin de bloquer le facteur Stuart (Xa) ainsi que la thrombine (IIa).

	Héparine non fractionnée (HNF) ou Héparine standard (HS)	Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
<u>Nombre de séquences pentasaccharidiques</u>	aléatoire	défini
<u>Longueurs des chaînes</u>	longueur hétérogène : mélange de chaînes courtes (< 5400 Da), chaînes moyennes et chaînes longues (> 10 000 Da)	longueur homogène mais plus courte que celle des HBPM (< 5400 Da)
<u>Activité biologique</u>	non reproductible d'un flacon d'HNF à l'autre → action anticoagulante non prévisible ne permettant pas d'établir une posologie standard. Celle-ci sera adaptée pour chaque patient en fonction des résultats des tests de coagulation.	reproductible d'un flacon HBPM à l'autre → action anticoagulante prévisible permettant la mise en place d'une posologie standard (pas d'adaptation de posologie en fonction des résultats des tests de coagulation).

Tableau XXIII : Mécanisme d'action des héparines ^{(17) (18) (19)}

L'activité anti-IIa nécessite la formation d'un complexe ternaire résultant de la fixation de l'héparine, du facteur IIa ainsi que de l'AT. Ceci peut se produire uniquement avec de longues chaînes d'héparines, ce qui explique que l'activité anti-IIa des HNF est supérieure à celle des HBPM. Quant à l'activité anti-Xa, elle résulte seulement de la fixation de l'héparine avec l'AT. Ainsi, les HNF auront une activité anti-IIa et anti Xa équivalente, alors que les HBPM présenteront une activité Xa supérieure à l'activité IIa.

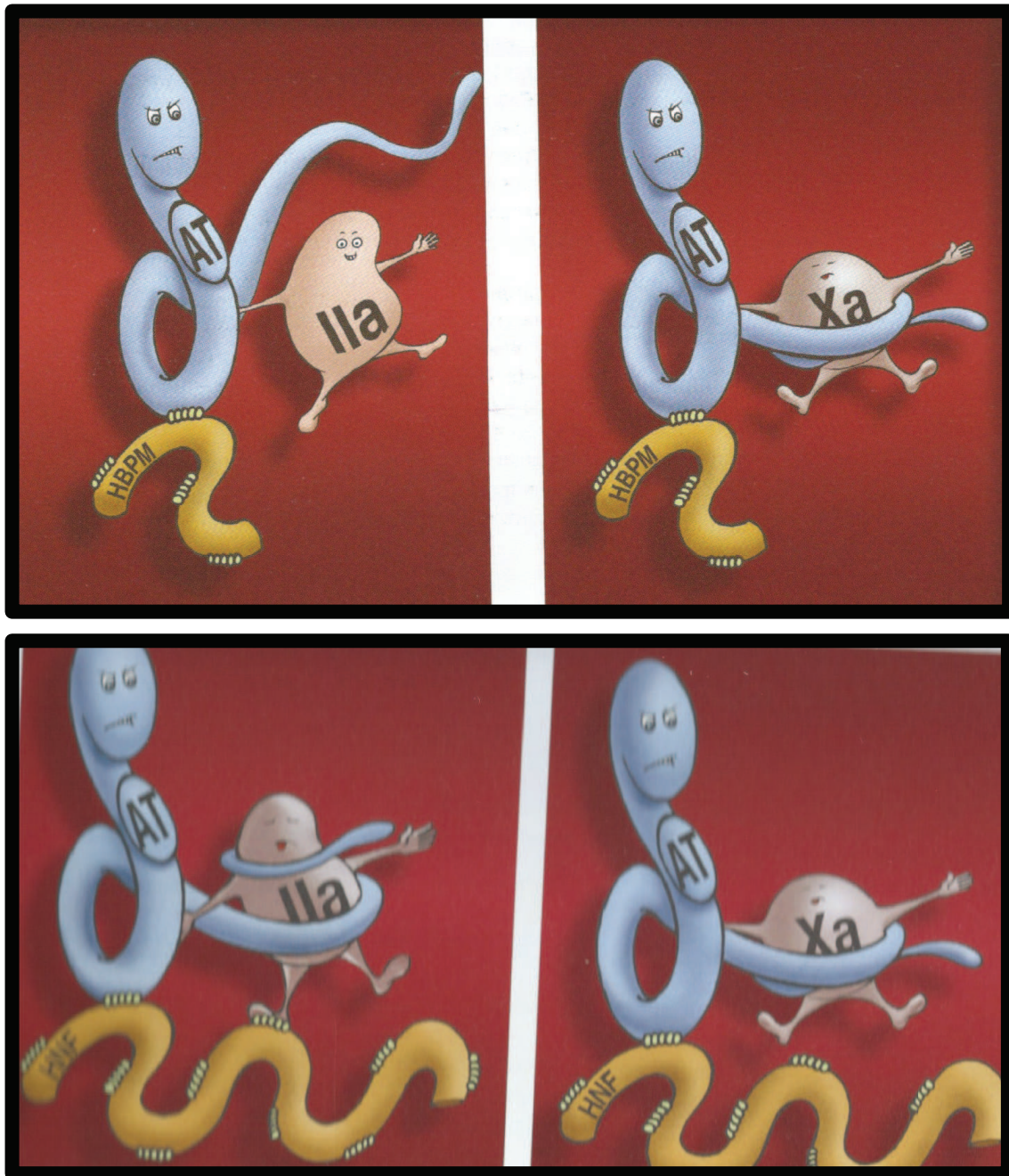


Figure 22 : Mécanisme d'action des héparines ⁽⁹⁾

III.3) Indications

Héparine non fractionnée (HNF) / Héparine standard (HS)	Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
<ul style="list-style-type: none"> - traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse lors de la phase aiguë, de l'oblitération artérielle aiguë par embolie et de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë - traitement préventif de la maladie thrombo-embolique veineuse et des thromboses artérielles 	<ul style="list-style-type: none"> - traitement préventif de la maladie thrombo-embolique en médecine et en chirurgie - traitement curatif des thromboses veineuses profondes et/ou des embolies pulmonaires - syndrome coronarien aigu - prévention de la thrombose chez le sujet hémodialysé

Tableau XXIV : Indications des héparines ^{(17) (18) (19) (24)}

III.4) Posologie

HNF	Traitement préventif	Traitement curatif
Héparine calcique (CALCIPARINE®) Voie sous-cutanée	5000 UI à renouveler toutes les 8 à 12 heures	500 UI/kg/jour en 2 ou 3 injections
Héparine sodique (HEPARINE CHOAY®) Voie intraveineuse en continue réalisée à la seringue électrique	<i>pas d'indication dans le traitement préventif</i>	bolus IV 5000 UI puis 1300 UI/h

HBPM	Traitement préventif	Traitement curatif
Daltéparine sodique (FRAGMINE®)	<i>risque modéré</i> : 2500 UI/jour <i>risque élevé</i> : 5000 UI/jour	100 UI/kg 2 fois par jour
Enoxaparine sodique (LOVENOX®)	<i>risque modéré</i> : 2000 UI/jour <i>risque élevé</i> : 4000 UI/jour	100 UI/kg 2 fois par jour
Tinzaparine sodique (INNOHEP®)	<i>risque modéré</i> : 2500 UI/jour <i>risque élevé</i> : 4500 UI/jour	175 UI/kg/jour
Nadroparine calcique (FRAXIPARINE®)	<i>risque modéré</i> : 2850 UI/jour <i>risque élevé</i> : 38 UI/jour pendant 3 jours puis 57 UI/jour	85 UI/kg 2 fois par jour
Nadroparine calcique (FRAXODI®)	<i>pas d'indication dans le traitement préventif</i>	170 UI/kg/jour

Tableau XXV : Posologie des héparines ^{(19) (37-43)}

III.5) Effets indésirables ^{(17) (18) (19) (25)}

III.5.1) Risque hémorragique

Entre 2% et 5% des patients recevant une héparinothérapie seront susceptibles de présenter un risque de saignement au cours du traitement.

On note l'existence de différents facteurs augmentant le risque hémorragique :

- âge > 75 ans
- durée de traitement > 10 jours
- usage à dose curative
- insuffisance rénale
- obésité
- associations médicamenteuses avec l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), Plavix® (clopidogrel)

Les accidents hémorragiques modérés (hématomes, épistaxis, hématuries ...) nécessitent l'arrêt du traitement pendant 12 à 14 heures. La reprise du traitement demande une adaptation de posologie en fonction de l'importance des saignements.

Pour les accidents hémorragiques graves mettant en jeu le pronostic vital, un arrêt immédiat du traitement est indispensable et peut parfois être associé à l'administration d'un antidote correspondant au sulfate de protamine qui est un polypeptide basique présentant des propriétés hémostatiques, administré par voie IV lente, jouant le rôle d'antidote utilisé en cas d'évènements hémorragiques majeurs liés à un surdosage en héparine. Cette molécule sera capable d'interagir avec les fonctions sulfatées de l'héparine afin de former du sulfate de protamine dans le but de libérer les complexes héparine-AT et former les complexes héparine-protamine et ainsi neutraliser l'action anticoagulante de l'héparine.

Un milligramme de protamine neutralise 100 UI d'héparine. La dose de protamine sera adaptée en tenant compte de la dose d'héparine administrée ainsi que du temps écoulé depuis l'injection. L'activité anticoagulante des HNF sera complètement neutralisée contrairement à celle des HBPM qui sera neutralisée de façon incomplète.

En raison des effets indésirables et notamment du risque de choc anaphylactique suite à l'administration de sulfate de protamine, son utilisation devra obligatoirement tenir compte du rapport bénéfice/risque pour le patient.

III.5.2) Risque d'ostéoporose

Cet effet indésirable s'observe plus fréquemment au cours d'un traitement prolongé par HNF. Il résulte d'une augmentation de l'activité ostéoclastique.

III.5.3) Risque de thrombocytose

Celle-ci réversible dès l'arrêt du traitement, est très rarement observée dans les quelques jours suivant l'instauration d'une héparinothérapie (HNF ou HBPM).

III.5.4) Risque de thrombopénie

On distingue deux types de thrombopénies.

○ **Thrombopénie de type I (TIH 1)**

La TIH de type I, bénigne, d'origine non immunologique est fréquente au cours de l'héparinothérapie. Elle est complètement asymptomatique et survient généralement entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour de traitement. Spontanément réversible malgré la poursuite du traitement, on note une thrombopénie modérée (numération plaquettaire > 100 G/L).

○ **Thrombopénie de type II (TIH 2)**

La TIH de type II est un effet indésirable rare (0,3% à 0,7% selon le type de chirurgie et le type de traitement) mais grave, qui s'observe essentiellement au cours d'un traitement par HNF. Elle apparaît entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour après le début de l'héparinothérapie (on note un pic de fréquence vers le 10^{ème} jour de traitement). Ce délai peut être raccourci si le patient a déjà été traité par héparine dans les 3 mois précédents.

Cet effet indésirable doit être suspecté devant :

- une thrombopénie majeure (plaquettes < 150 G/L)
- et/ou une chute relative du nombre de plaquettes de plus de 40% par rapport à la numération plaquettaire réalisée avant la mise en place du traitement

La TIH de type II, d'origine immunologique, expose le patient à un risque thrombotique important (thromboses veineuses et artérielles).

Elle est due à la présence d'anticorps, le plus souvent d'isotypes IgG, qui vont reconnaître le facteur 4 plaquettaire (PF4) modifié par l'héparine. En l'absence d'héparine, le PF4 est fixé au niveau de l'endothélium. Lors de l'administration d'héparine, il va se former un complexe antigénique entre l'héparine et le PF4 aboutissant à la synthèse d'anticorps dirigés contre ce complexe.

Une aggravation ou une suspicion d'évènements thrombo-emboliques veineux ou artériels ou encore la survenue d'une lésion douloureuse au point d'injection de l'héparine constituent des signes cliniques évocateurs d'une TIH de type II.

Le diagnostic clinique d'une TIH de type II est difficile, il est donc utile de réaliser des tests biologiques pour la confirmer.

- **Test immuno-enzymatique** : de type ELISA, il permet de mettre en évidence des anticorps dirigés contre le complexe antigénique héparine-PF4.
- **Test fonctionnel d'activation plaquettaire** : consiste à mesurer l'activité proagrégante de l'héparine en présence de plaquettes témoins et du plasma du patient.
- **Cinétique des plaquettes** : il permet de suivre la remontée des plaquettes suite à l'arrêt du traitement par héparine.

Face à une TIH de type II, il est indispensable d'arrêter immédiatement le traitement par héparine et de mettre en place un traitement de substitution par le Danaparoiide ou l'Argatroban. Il faudra ensuite attendre la normalisation de la formule plaquettaire pour effectuer un relai par un AVK.

Il est nécessaire de déclarer cet effet indésirable au centre régional de pharmacovigilance. Le patient devra être en possession d'une carte mentionnant l'antécédent de TIH de type II.

En cas d'antécédent de TIH de type II, un traitement par héparine est formellement contre-indiqué à vie.

III.6) Contre-indications ^{(17) (18) (19)}

- hypersensibilité aux principes actifs
- syndrome hémorragique : toute lésion susceptible d'être à l'origine d'un saignement
- antécédent de TIH de type II : tout antécédent de TIH de type 2 contre-indique une nouvelle administration d'héparine. Seul le danaparoiide (Orgaran®) et l'argatroban (Arganova®) peuvent être utilisés
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min) pour les HBPM (dans ce cas, il est recommandé d'avoir recours à une HNF)
- injection par voie intramusculaire (IM) : risque d'hématome
- période post-opératoire après une chirurgie cérébrale
- accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique

III.7) Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées	Associations déconseillées	Associations à utiliser avec précaution
injection par voie IM, ponction et injection intra-artérielle ou intra-articulaire	AINS, aspirine et salicylés, clopidogrel, ticlopidine	AVK, corticoïdes

Tableau XXVI : Interactions médicamenteuses des héparines ^{(17) (18) (19) (37-43)}

III.8) Précaution d'emploi ⁽¹⁸⁾

En raison de leur cinétique, les héparines sont des médicaments adaptés à l'urgence. Leur utilisation se limite généralement à une quinzaine de jours maximums. Passé ce délai, l'héparinothérapie est soit interrompue, soit poursuivie par un traitement anticoagulant oral.

Il est nécessaire de rappeler au patient d'être très prudent vis à vis de l'automédication (exemple : les AINS ou l'aspirine à dose anti-inflammatoire sont contre-indiqués en raison de l'augmentation du risque hémorragique).

III.9) Pharmacocinétique

	Héparine non fractionnée (HNF) / Héparine standard (HS)	Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
Biodisponibilité	30%	90%
Demi-vie	1 à 1,5 h → nécessité de répéter les injections de façon plus fréquente qu'avec les HBPM	3 à 4 h
Clairance	phagocytose par les macrophages → molécule de choix en cas d'insuffisance rénale sévère	rénale
Liaison aux protéines plasmatiques (PP)	liaison non spécifique importante à de nombreuses PP et neutralisation par le PF4	liaison faible aux PP et absence de neutralisation par le PF4
Cinétique	non linéaire	linéaire
Passage transplacentaire et dans le lait maternel	non	non
	<u>molécule de choix pour la grossesse et l'allaitement</u>	

Tableau XXVII : Pharmacocinétique des héparines ^{(17) (18) (19) (23)}

III.10) Suivi biologique ^{(18) (28)}

Un bilan pré-thérapeutique doit obligatoirement précéder la mise en place d'un traitement par n'importe quel type d'héparine afin d'éliminer un éventuel trouble de l'hémostase entraînant ainsi un risque hémorragique.

III.10.1) Le temps de céphaline activé (TCA)

Il existe une excellente corrélation entre l'allongement de ce test de coagulation et l'activité anticoagulante de l'héparine. Comme dit précédemment, l'activité anticoagulante obtenue suite à l'administration d'une HNF n'étant pas prévisible, il est indispensable d'effectuer une surveillance par ce test simple, rapide et automatisable au cours d'un traitement par HNF afin de mettre en évidence un éventuel risque hémorragique et ainsi d'adapter pour chaque patient la posologie. Certaines pathologies conduisant à un allongement du TCA indépendamment de la présence d'héparine (déficit en facteur de la coagulation, présence d'un anticoagulant circulant) ne permettront pas l'utilisation de ce test. Ce test n'étant modifié que lors d'un traitement par HNF, il ne sera inutile de le réaliser dans le cadre du suivi biologique d'un patient traité par HBPM.

III.10.2) L'héparinémie

Elle correspond à la mesure spécifique de l'activité anti-IIa et anti-Xa ; elle est le reflet de l'héparine active circulante. Pour mesurer l'activité anti-Xa, il faut réaliser un prélèvement 4 heures après l'injection qui devra ensuite être rapidement acheminé au laboratoire afin d'éviter la neutralisation de l'héparine par le PF4.

L'activité anti-Xa est mesurée par une méthode indirecte nécessitant tout d'abord la dilution du plasma du patient à doser, puis l'ajout en excès de facteur Xa. En présence d'un substrat chromogène sensible au facteur Xa, on mesure le facteur Xa résiduel. La coloration obtenue avec cette méthode sera inversement proportionnelle à la quantité d'héparine présente dans le plasma du patient.

III.10.3) La numération plaquettaire

Compte tenu du risque de TIH au cours de l'héparinothérapie, la numération plaquettaire est un examen qui devra être réalisé de façon systématique dans un contexte chirurgical ou traumatique, actuel, récent (moins de trois mois) ou médical chez les patients présentant un

risque particulier (antécédent de traitement par une HNF ou une HBPM au cours des six derniers mois, comorbidité importante).

Cette surveillance biologique consiste à réaliser une numération plaquettaire avant la mise en place du traitement ou au plus tard 24 heures après le début du traitement puis deux fois par semaine pendant un mois et enfin une fois par semaine pendant toute la durée de l'héparinothérapie.

En l'absence de contexte chirurgical ou traumatique, il sera nécessaire d'effectuer une numération plaquettaire avant de débuter le traitement ou au maximum dans les 24 heures qui suivent puis uniquement en cas de signes cliniques évocateurs d'une TIH.

	Héparine non fractionnée (HNF) / Héparine standard (HS)		Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
Traitement préventif	<i>risque thrombotique faible</i>	<i>risque thrombotique élevé</i>	- numération plaquettaire - héparinémie** uniquement chez le patient insuffisant rénal (risque d'accumulation)
	- numération plaquettaire	- TCA - héparinémie* - numération plaquettaire	
Traitement curatif	- TCA - héparinémie* - numération plaquettaire		- TCA inutile - héparinémie** - numération plaquettaire

* pour les HNF, la zone thérapeutique pour l'héparinémie est comprise entre 0,3 et 0,7 UI anti Xa/ml.

** pour les HBPM, la zone thérapeutique pour l'héparinémie est comprise entre 0,5 et 1 UI anti Xa/ml si l'héparine est administrée 2 fois par jour et entre 0,5 et 1,5 UI anti Xa/ml si l'injection d'héparine est quotidienne.

Tableau XXVIII : Suivi biologique des héparines ⁽²⁸⁾

IV) Antiplaquettaires

IV.1) Présentation des molécules

Les molécules présentant des propriétés antiplaquettaires appartiennent à différentes familles chimiques.

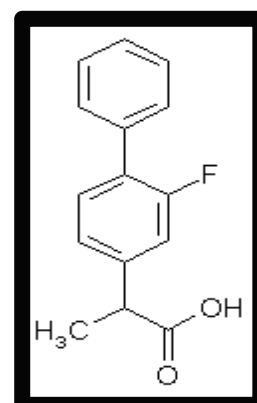
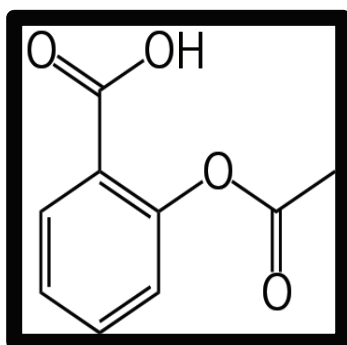
IV.1.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX)

Molécules (DCI)	Principes	Forme galénique
<i>Acide acétylsalicylique</i> <i>ou Aspirine</i>	ASPIRINE PROTECT® ASPIRINE UPSA®	Comprimé 300mg gastro-résistants Gélule 325mg
<i>Acétylsalicylate de lysine</i>	KARDEGIC®	Sachet 75, 160 ou 300mg
<i>Flurbiprofène</i>	CEBUTID®	Comprimé 50mg

Tableau XXIX : Les inhibiteurs des COX : formes et dosages disponibles

(17) (18) (19) (44) (45) (46)

Acide acétylsalicylique



Flurbiprofène

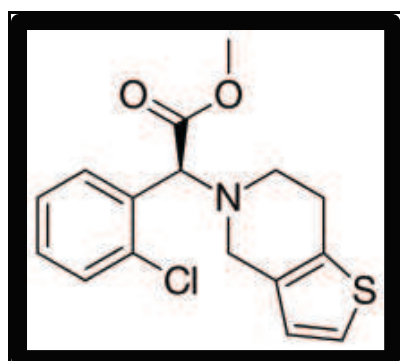
Figure 23 : Structures chimiques des inhibiteurs des COX (44) (45) (46)

IV.1.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine di-phosphate (ADP) : Thiénopyridines et Dipyridamole

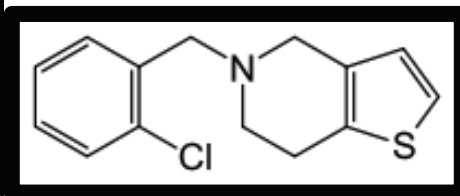
Molécules (DCI)	Principes	Forme galénique
<i>Clpidogrel</i>	PLAVIX®	Comprimé 75 ou 300mg
<i>Clpidogrel et acide acétylsalicylique</i>	DUOPLAVIN®	Comprimé composé de 75mg de chaque principe actif
<i>Ticlopidine</i>	TICLID®	Comprimé 250mg
<i>Ticagrelor</i>	BRILIQUE®	Comprimé 90mg
<i>Prasugrel</i>	EFIENT®	Comprimé 10mg
<i>Dipyridamole</i>	ASASANTINE®, PERSANTINE®	Comprimé 75mg

Tableau XXX : Les inhibiteurs de l'ADP : formes et dosages disponibles

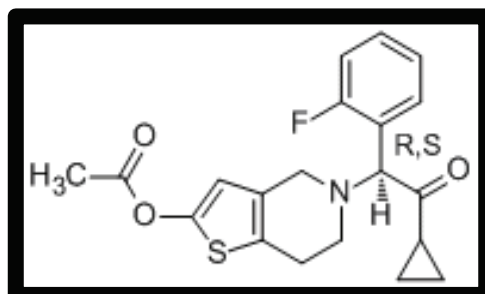
(17) (18) (19) (47) (48) (49) (50) (51) (52)



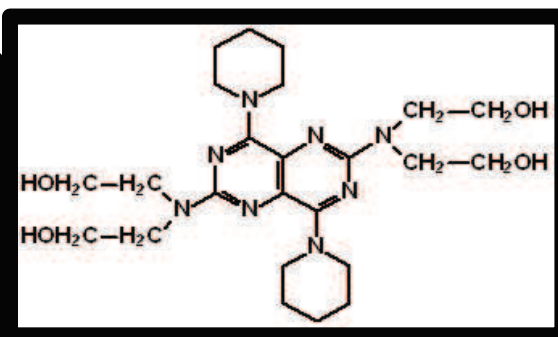
Clpidogrel



Ticlopidine



Ticagrelor



Dipyridamole

Figure 24 : Structures chimiques des inhibiteurs de l'ADP (47) (48) (49) (50) (51) (52)

IV.1.3) Les inhibiteurs des récepteurs GpIIb/IIIa

Molécules (DCI)	Princeps
<i>Eptifibatide*</i> <i>Tirofiban*</i> <i>Abciximab*</i>	INTEGRELIN® AGRASTAT® REOPRO®

*Tous ces médicaments sont réservés à l'usage hospitalier

Tableau XXXI : Les inhibiteurs des récepteurs GpIIb/IIIa : molécules disponibles ⁽¹⁹⁾

IV.2) Mécanisme d'action

IV.2.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) ^{(17) (18) (19) (44)} ^{(45) (46)}

Il existe trois types de cyclo-oxygénases : ⁽⁵³⁾

- Cyclo-oxygénase 1 (COX-1) : enzyme ubiquitaire de l'organisme exprimée de façon constante au niveau des plaquettes, de l'endothélium, du rein et des muscles lisses. Elle permet l'homéostasie d'un grand nombre de tissus et assure la synthèse des prostaglandines cytoprotectrices gastriques, du tromboxane A2 (TXA2) proagrégant plaquettaire ainsi que des prostaglandines vasodilatatrices rénales.
- Cyclo-oxygénase 2 (COX-2) : enzyme absente ou présente en très faible quantité à l'état basal qui sera induite lors de phénomènes inflammatoires par les cytokines pro-inflammatoires. On la retrouve au niveau des monocytes, macrophages et des cellules endothéliales. Elle est responsable de la synthèse des prostaglandines inflammatoires, prostaglandines vasodilatatrices rénales et des prostacyclines antiagrégantes plaquettaires (PGI2).
- Cylo-oxygénase 3 (COX-3) : variant de la COX-1 jouant un rôle mineur dont le mécanisme d'action est mal établi.

Physiologiquement, l'acide arachidonique (AA) se fixe au niveau du site catalytique des enzymes COX-1 et COX-2 afin de permettre la synthèse des différents composés issus de la cascade de transformation de l'AA par les cyclo-oxygénases.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) entraînent une inhibition compétitive et réversible des enzymes COX-1 et COX-2 en se fixant au niveau des résidus arginines de la poche catalytique de l'enzyme empêchant ainsi l'entrée de l'AA dans la poche.

L'inhibition de la COX-1 est responsable d'un effet antiplaquettaire et explique les effets indésirables au niveau digestif, rénal et hématologique.

Quant à l'inhibition de la COX-2, elle sera à l'origine des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques des AINS.

La durée du blocage des enzymes dépend de la demi-vie de l'AINS.

L'aspirine, chef de file de la famille des antiplaquettaires, se lie de façon covalente au niveau des résidus sérines des COX-1 et 2 dans le but d'entraîner une inhibition irréversible. L'aspirine inhibe de façon plus puissante la COX-1 et ce blocage dépend du turn-over des plaquettes (7 jours en moyenne) car ces dernières ne sont pas capables de synthétiser à nouveau la cyclo-oxygénase du fait de l'absence de noyau.

Pour obtenir des effets antiplaquettaires, c'est à dire inhiber la COX-1, les doses nécessaires sont très faibles (50 mg) par rapport à celles recommandées pour les effets anti-inflammatoires ou antalgiques.

IV.2.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine di-phosphate (ADP) (17) (18) (19) (47) (48) (49) (50) (51) (52)

IV.2.2.a) Thiénopyridines

Les thiénopyridines sont des antagonistes spécifiques de l'adénosine diphosphate ou ADP inhibant de façon irréversible la liaison de l'ADP à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂ en modifiant sa conformation. Ainsi, ces médicaments empêchent l'activation du complexe GpIIb/IIIa et donc par conséquent l'agrégation plaquettaire.

IV.2.2.b) Dipyridamole

Le dipyridamole inhibe de façon spécifique la phosphodiesterase GMPc et potentialise ainsi l'activité antiagrégante de la prostacycline PGI₂ permettant ainsi d'inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP.

IV.2.3) Les inhibiteurs des récepteurs GpIIb/IIIa ^{(18) (19)}

L'abciximab (REOPRO®) correspondant au fragment Fab d'un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de la glycoprotéine GpIIb/IIIa.

L'eptifibatide (INTEGRELIN®) et le tirofiban (AGRASTAT®) vont mimer le rôle de la séquence peptidique minimale normalement reconnue par le récepteur GpIIb/IIIa afin d'empêcher la liaison du fibrinogène aux récepteurs GpIIb/IIIa des plaquettes.

IV.3) Indications

IV.3.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) ^{(17) (18) (19) (24)}

Essentiellement utilisés dans le cadre de la prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral dans le but de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire en cas d'angor stable et instable, après infarctus du myocarde, lors d'angioplastie coronaire, après un accident ischémique transitoire ou constitué et pour réduire le risque d'occlusion des greffons après un pontage aorto-coronaire.

IV.3.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine di-phosphate (ADP)

THIENOPYRIDINES			
Clopidogrel (PLAVIX®)	Ticlopidine (TICLID®)	Prasugrel (EFIENT®)	Ticagrelor (BRILIQUE®)
<p>- réduction des évènements liés à l'athérosclérose (IDM, AVC) chez les patients ayant des antécédents d'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs ou accident vasculaire cérébral ischémique</p> <p>- syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST</p> <p>- infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST en association à l'aspirine</p>	<p>- prévention des complications thrombotiques artérielles (AVC, IDM) après un premier accident cérébral lié à l'athérosclérose.</p> <p>- prévention des accidents ischémiques majeurs (essentiellement coronariens) chez les patients présentant une artériopathie des membres inférieurs au stade de claudication.</p> <p>- prévention de la thrombose sur stent</p>	<p>- prévention, en association avec l'aspirine, des évènements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire</p>	<p>- prévention, en association à l'aspirine, des évènements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, IDM) ainsi que ceux traités médicalement par angioplastie coronaire ou pontage coronaire.</p>

Tableau XXXII : Indications des thiénoopyridines ^{(17) (18) (19) (24)}

IV.3.3) Les inhibiteurs des récepteurs GpIIb/IIIa ^{(18) (19)}

Le REOPRO® est utilisé en complément de l'aspirine et de l'héparine dans le traitement des angioplasties coronaires. Quant à l'AGRASTAT® et l'INTEGRELIN®, ils sont utilisés en association avec l'aspirine et l'héparine dans la prévention de l'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable sans onde Q.

IV.4) Posologie

Antiplaquettaire	Posologie
• ASPIRINE PROTECT®, ASPIRINE UPSA®, KARDEGIC®	75 à 325mg/ jour en une seule prise
• CEBUTID®	50mg 2 fois par jour
• PLAVIX®	75mg par jour en une seule prise
• DUOPLAVIN®	1 comprimé par jour
• TICLID®	250mg 2 fois par jour
• BRILIQUE®	dose de charge de 180mg puis 90mg 2 fois par jour
• EFIENT®	dose de charge 60mg puis 10mg par jour
• ASASANTINE®, PERSANTINE®	300mg/jour en 2 à 3 prises

Tableau XXXIII : Posologie des antiplaquetitaires ^{(19) (44-52)}

IV.5) Effets indésirables

IV.5.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) ^{(17) (18) (19) (44) (45) (46)}

Ils sont principalement digestifs, rénaux, hématologiques, hépatiques, neurologiques ou respiratoires et peuvent provoquer un retard à l'accouchement.

IV.5.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine di-phosphate (ADP) (17) (18) (19) (47) (48) (49) (50) (51) (52)

THIENOPYRIDINES			
Clopidogrel (PLAVIX®)	Ticlopidine (TICLID®)	Prasugrel (EFIENT®)	Ticagrelor (BRILIQUE®)
<p>- hémorragies (au niveau digestif, oculaire, hématomes, épistaxis, hématuries) surtout pendant le premier mois de traitement</p> <p>- troubles digestifs (diarrhées, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, vomissements...)</p> <p>-troubles neurologiques : céphalées, sensation ébrieuse, vertiges, paresthésies</p>	<p>-toxicité hématologique : agranulocytose → surveillance accrue au cours des premiers mois de traitement</p> <p>- troubles digestifs (diarrhées, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, vomissements...)</p> <p>- élévation des transaminases → arrêt</p> <p>- réaction allergique : prurit, urticaire → arrêt</p>	<p>- idem clopidogrel</p>	<p>-hémorragies, dyspnée d'effort ou de repos</p> <p>-douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, prurit</p>

Tableau XXXIV : Effets indésirables des thiénoypyridines

IV.6) Contre-indications

IV.6.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX) (17) (18) (19) (44) (45) (46)

- antécédent d'hypersensibilité (allergie ou asthme) déclenché par la prise d'aspirine ou d'un AINS
- ulcère gastro-duodéal en cours d'évolution
- hémorragie en cours d'évolution
- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique
- insuffisance cardiaque
- 6^{ème} mois de grossesse
- enfant de moins de 15 ans (sauf ceux adaptés à la forme pédiatrique)

IV.6.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine di-phosphate (ADP) (17) (18) (19) (47) (48) (49) (50) (51) (52)

THIENOPYRIDINES			
Clopidogrel (PLAVIX®)	Ticlopidine (TICLID®)	Prasugrel (EFIENT®)	Ticagrelor (BRILIQUE®)
-hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients	-hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients	-hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients	-hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients
-lésion hémorragique évolutive au niveau digestif ou cérébral	-syndromes hémorragiques	-présence de saignements	-saignements
-insuffisance hépatique sévère	-lésions organiques susceptibles de saigner	-antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique	-insuffisance hépatique
-grossesse et allaitement	-hémopathies avec allongement du temps de saignement	-insuffisance hépatique	-co administration avec des inhibiteurs du CYP 3A4
+pour le Duoplavin® contre-indications de l'aspirine	-antécédents de leucopénie,	-grossesse et	-grossesse et allaitement

	thrombopénie, d'agranulocytose -grossesse et allaitement	allaitement	
--	---	-------------	--

Tableau XXXV : Contre-indications des thiénoypyridines

IV.7) Pharmacocinétique ^{(17) (18) (19) (23)}

IV.7.1) Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases (COX)

- bonne résorption digestive
- forte liaison aux protéines plasmatiques responsable de nombreuses interactions médicamenteuses
- hydrolyse rapide par des estérases pour former de l'acide salicylique
- métabolisme hépatique
- élimination rénale
- passage dans le placenta et dans le lait maternel
- demi-vie d'élimination dose dépendante

IV.7.2) Les inhibiteurs de la voie de l'adénosine di-phosphate (ADP)

- absorption digestive rapide
- métabolisme hépatique : pro-drogue métabolisée au niveau hépatique pour former des métabolites actifs responsables des effets thérapeutiques ainsi que des métabolites inactifs éliminés par voie urinaire et biliaire.
- demi-vie : clopidogrel (8h), ticlopidine (30 à 50h), prasugrel et ticagrelor (7h).

V) Autres anticoagulants injectables

V.1) Présentation des molécules

Les héparines constituent la principale famille de médicaments anticoagulants utilisés par voie injectable dans le traitement préventif et curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse et artérielle. Cependant, il existe trois autres sous-familles de médicaments anticoagulants injectables.

V.1.1) Inhibiteurs directs de la thrombine

Inhibiteurs directs de la thrombine

Argatroban (ARGANOVA®) : 1 ou 6 flacons à 2,5 ml

Hirudines → *Bivalirudine (ANGIOX®)* : 2 ou 10 flacons à 250 mg

*Médicaments administrés par voie intraveineuse (IV)

Tableau XXXVI : Les inhibiteurs directs de la thrombine : formes et dosages disponibles ^{(18) (19)}

V.1.2) Pentasaccharide de synthèse

Pentasaccharide de synthèse

Fondaparinux (ARIXTRA®) : 2, 7 ou 10 seringues préremplies de 2,5mg/0,5ml ou 2 seringues préremplies de 5mg/0,4ml, de 7,5mg/0,6ml, de 10mg/0,8ml

*Médicaments administrés par voie sous-cutanée (SC)

Tableau XXXVII : ARIXTRA® : formes et dosages disponibles ^{(18) (19)}

V.1.3) Héparinoïdes

Héparinoïdes

Danaparoïde (ORGARAN®) : ampoule de 0,6 ml correspondant à 750UI anti-Xa

*Médicaments administrés par voie sous-cutanée (SC)

Tableau XXXVIII : ORGARAN® : formes et dosages disponibles ^{(18) (19)}

V.2) L'argatroban (ARGANOVA®) ^{(18) (19)}

V.2.1) Mécanisme d'action

L'argatroban, dérivé synthétique de la L-arginine, est un inhibiteur direct et réversible de la thrombine (facteur II). Il exerce son action anticoagulante indépendamment de l'antithrombine et n'interagit pas avec les anticorps induits par l'héparine.

V.2.2) Indications

Ce médicament est utilisé dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse et artérielle chez les patients adultes ayant développés une thrombopénie induite par l'héparine de type II.

V.2.3) Pharmacocinétique

- distribution dans le liquide extracellulaire
- liaison à 54% aux protéines plasmatiques
- métabolisme hépatique par le CYP P450
- effet anticoagulant atteint au bout de 1 à 3 heures
- demi-vie d'élimination de 45 à 50 minutes → élimination très rapide permettant un effet rapidement réversible
- élimination hépatique → utilisation possible chez l'insuffisant rénal

V.2.4) Effets indésirables

- risque hémorragique

- fréquents : nausées, purpura, thrombose veineuse, anémie
- rares : infection, anorexie, céphalée, vertige, trouble du rythme cardiaque, leucopénie, hypoglycémie

V.2.5) Contre-indications

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- hémorragie non contrôlée
- insuffisance hépatique sévère (en cas de pathologie hépatique, la posologie initiale doit être réduite).

V.2.6) Surveillance biologique

Un traitement par argatroban impose un suivi biologique par le temps de céphaline avec activateur (TCA).

V.3) La bivalirudine (ANGIOX®) : hirudine recombinante

(18) (19)

V.3.1) Mécanisme d'action

La bivalirudine est un polypeptide analogue de l'hirudine initialement extraite de la salive de la sangsue (*Hirudo medicinalis*). Ce médicament, produit par génie génétique, est un inhibiteur direct et réversible de la thrombine libre ou liée au thrombus en masquant l'accès à son site actif.

V.3.2) Indications

- en tant qu'anticoagulant chez les patients adultes devant subir une intervention coronaire percutanée avec pose d'un stent
- traitement d'un angor instable ou infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST chez un patient devant subir une intervention urgente ou précoce

La bivalirudine doit être administrée avec de l'aspirine et du clopidogrel

V.3.3) Pharmacocinétique

- demi-vie d'élimination de 15 à 40 minutes → effet rapidement réversible
- élimination par voie urinaire

V.3.4) Effets indésirables

- rares : saignement au point d'injection ou au niveau d'autres sites, céphalée, nausée, vomissement, hypotension, dyspnée, trouble du rythme cardiaque
- très rares : réaction d'hypersensibilité (réaction de type urticaire, sensation d'oppression dans la poitrine, respiration sifflante, anaphylaxie)

V.3.5) Contre-indications

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- saignement actif ou risque accru de saignement en présence de troubles de l'hémostase
- hypertension artérielle sévère non contrôlée
- endocardite bactérienne
- insuffisance rénale sévère

V.3.6) Interactions médicamenteuses

La bivalirudine peut être utilisée 30 minutes après l'arrêt d'une HNF administrée par voie intraveineuse ou 8 heures après l'arrêt d'une HBPM par voie sous-cutanée.

V.4) Fondaparinux (ARIXTRA®) ^{(18) (19)}

V.4.1) Mécanisme d'action

Le fondaparinux est un pentasaccharide de synthèse correspondant au plus petit motif structural de l'héparine capable d'inhiber sélectivement le facteur Xa en se liant uniquement à l'antithrombine sans agir sur le facteur IIa (thrombine).

V.4.2) Indications

Traitement préventif et curatif utilisé en ambulatoire et en milieu hospitalier	Traitement utilisé uniquement en milieu hospitalier
<ul style="list-style-type: none">- prévention des évènements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (fracture de hanche, prothèse de hanche, chirurgie du genou)- prévention des évènements thromboemboliques veineux chez le sujet âgé à haut risque d'évènements thromboemboliques veineux aigus pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque, trouble respiratoire, maladie infectieuse ou inflammatoire)- prévention des évènements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients à haut risque (cancers)- traitement des thromboses veineuses profondes aiguës et des embolies pulmonaires aiguës	<ul style="list-style-type: none">- traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST- traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST chez les patients recevant un traitement thrombolytique ou ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion

Tableau XXXIX : Indications de l'ARIXTRA® ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾

V.4.3) Pharmacocinétique

- absorption rapide et complète : pic plasmatique obtenu 2 heures après l'administration par voie sous-cutanée
- demi-vie d'élimination de 17 heures → administration unique quotidienne
- pas de métabolisation
- élimination urinaire sous forme inchangée : risque de surdosage chez le patient insuffisant rénal sévère ou âgé
- passage transplacentaire et dans le lait maternel → pas d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante

V.4.4) Effets indésirables

- PAS DE RISQUE DE THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE DE TYPE II : le fondaparinux ne se lie pas au facteur 4 plaquettaire
- fréquents : saignement (post-opératoire, digestif, urinaire, pulmonaire), anémie, thrombopénie, anomalies du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques), réactions allergiques
- rares : vertiges, étourdissements, céphalées, hypotension, nausées, vomissements, prurit, réaction au point d'injection, fièvre, hypotension, thrombose sur cathéter

V.4.5) Contre-indications

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- saignement évolutif
- endocardite bactérienne aiguë
- insuffisance rénale sévère

V.4.6) Interactions médicamenteuses

Contre-indiquées	Déconseillées	A utiliser avec précaution
<ul style="list-style-type: none">- injections intramusculaires- ponctions et injections intra-articulaires- infiltrations	<ul style="list-style-type: none">- aspirine- AINS- antiagrégants plaquettaires (clopidogrel, ticlopidine)	<ul style="list-style-type: none">- AVK- corticoïdes- thrombolytiques

Tableau XL : Interactions médicamenteuses de l'ARIXTRA®^{(18) (19)}

V.5) Danaparoïde (ORGARAN®) : Héparinoïdes^{(18) (19) (54)}

V.5.1) Mécanisme d'action

Le danaparoïde (ORGARAN®) correspond à un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire extrait de la muqueuse intestinale de porc et renfermant du sulfate d'héparane, du sulfate de dermatane et une faible quantité de sulfate de chondroïtine. Il exerce une action anti Xa supérieure à celle décrite avec les héparines de bas poids moléculaire.

V.5.2) Indications

- traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique et oncologique
- traitement prophylactique de la maladie thromboembolique chez les patients :
 - présentant une thrombopénie induite par l'héparine de type II sans complications thromboemboliques
 - ayant des antécédents documentés de TIH de type II nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale
- traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients :
 - atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë

- ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale

V.5.3) Pharmacocinétique

- biodisponibilité quasiment égale à 100%
- pic d'activité obtenu 4 à 5 heures après l'administration sous-cutanée
- élimination rénale prédominante → pas d'utilisation possible chez le sujet insuffisant rénal sévère

V.5.4) Effets indésirables

- majoration des saignements ou des hématomes au niveau du site opératoire
- ecchymoses, hématomes, douleurs aux points d'injection
- réactions d'hypersensibilité locale
- rares cas de thrombopénie similaire à celle induite par l'héparine, du fait de sa capacité à se lier au facteur 4 plaquettaire par analogie de structure. Ces réactions croisées concernent 5 à 10% des patients traités → nécessité de réaliser un test d'agrégation plaquettaire avant l'instauration du traitement par danaparoïde.
- présence de sulfite de sodium susceptible d'entraîner un choc anaphylactique ou un bronchospasme

V.5.5) Contre-indications

- injection par voie intramusculaire
- affection hémorragique grave, par exemple hémophilie et purpura thrombopénique idiopathique, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique
- accident vasculaire cérébral hémorragique à la phase aiguë
- situation hémorragique non contrôlable
- insuffisance rénale ou hépatique sévère, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique
- hypertension artérielle sévère, avec notamment rétinopathie grave,
- ulcère gastroduodéal évolutif, sauf si cet ulcère est la cause de l'intervention chirurgicale
- rétinopathie diabétique

- endocardite bactérienne aiguë
- hypersensibilité au danaparoïde ou à l'un des excipients
- test d'agrégation plaquettaire in vitro positif en présence de danaparoïde chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine ou par un anticoagulant apparenté
- hypersensibilité aux sulfites

V.5.6) Interactions médicamenteuses

- le danaparoïde peut être co-administré avec d'autres médicaments antithrombotiques (anti-plaquettaires, anticoagulants oraux) mais il convient d'effectuer une surveillance rigoureuse du traitement du fait de l'augmentation du risque hémorragique chez le patient.
- le danaparoïde doit être utilisé avec prudence chez les patients:
 - présentant une insuffisance rénale ou hépatique
 - présentant des troubles de l'hémostase
 - souffrant d'ulcère digestif
 - présentant une affection susceptible d'entraîner une augmentation du potentiel hémorragique
 - devant subir une chirurgie cardiopulmonaire

Partie III :

Gestion des anti-

thrombotiques en

odontostomatologie

I) Rappels anatomiques

I.1) La cavité buccale ^{(55) (56) (57)}

Les dents sont enfermées au sein de la cavité buccale qui forme la première cavité du tube digestif.

La cavité buccale est *limitée* :

<i>Position</i>	<i>Organe</i>
En avant	Lèvres inférieures et supérieures
Latéralement	Joue: muqueuse alvéolaire rosée constituée de nombreux vaisseaux sanguins et de glandes salivaires accessoires.
En bas	Langue et région sublinguale: organe large et plat reposant sur le plancher de la bouche. Elle est constituée de fibres musculaires et de glandes. On distingue 2 parties: le corps de la langue (sur les deux tiers antérieurs) et la base de la langue (sur le tiers postérieur restant). Le dos de la langue (face dorsale ou supérieure), organe principal du goût, est responsable de la parole, de la mastication et de la déglutition. La face ventrale de la langue (face inférieure) présente de nombreux vaisseaux sanguins.
En haut	Le palais: le palais dur, partie antérieure de la voûte buccale, est recouvert d'un tissu constitué de kératine de couleur rouge grisâtre à rosée. Quant au palais mou, il est situé postérieurement au palais dur et est séparé de ce dernier par la ligne de vibration. Sa couleur rouge témoigne d'une vascularisation plus importante que le palais dur.

Tableau XLI : Rappels anatomiques sur la cavité buccale ^{(55) (56) (57)}

De forme ovale, la cavité buccale possède des faces et deux orifices :

- L'orifice antérieur, buccal, assurant la communication entre la cavité buccale et l'extérieur.
- L'orifice postérieur responsable de la communication entre la cavité buccale et la portion

buccale du pharynx.

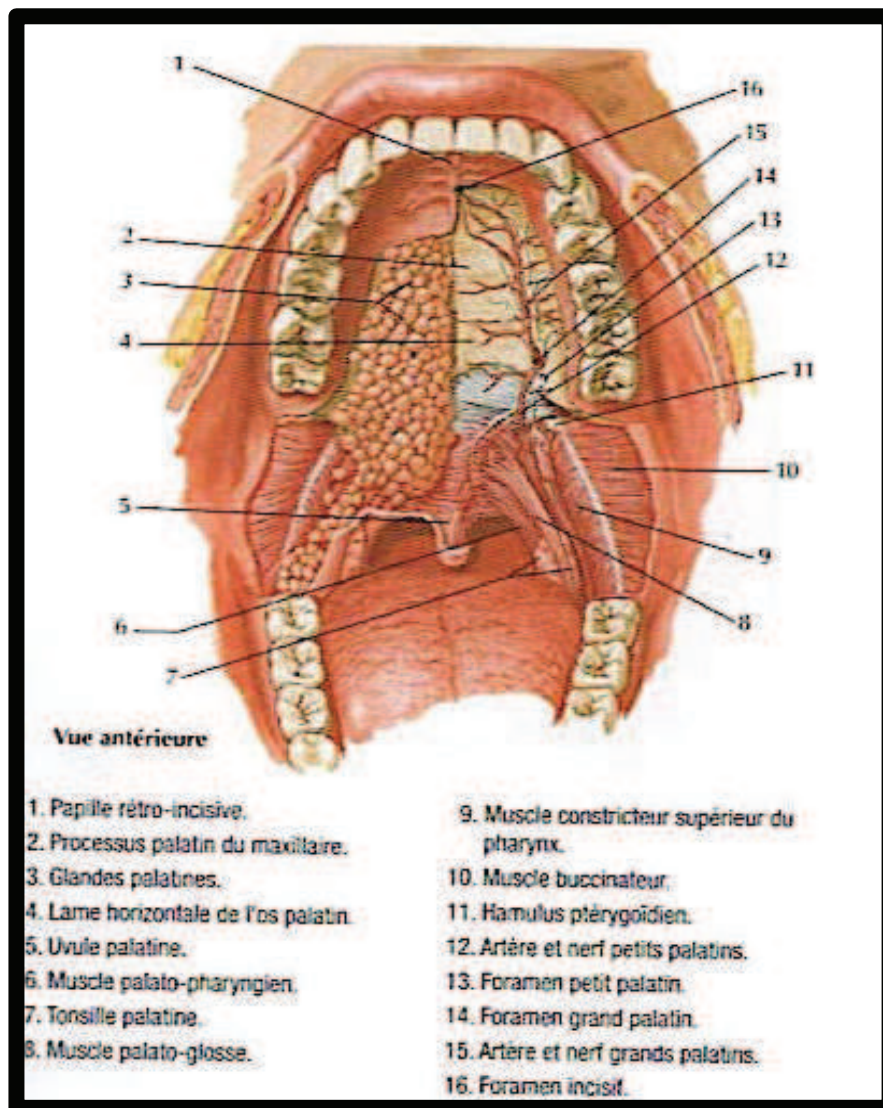


Figure 25 : La cavité buccale ⁽⁵⁵⁾

I.1.1) La dent ^{(55) (56) (57)}

Chez l'Homme, les dents sont scindées en une couronne (partie recouverte d'émail) et une racine (partie recouverte par le cément) dont le collet ou jonction amélo-cémentaire forme la séparation anatomique.

La dent est constituée de trois principaux tissus essentiellement inorganiques ou calcifiés : *l'émail*, la *dentine* et le *cément* et d'un tissu conjonctif mou spécialisé : la *pulpe*. Ces quatre tissus constituent *l'odonte*.

1.1.1.a) L'émail

L'émail est produit par des cellules épithéliales appelées améloblastes avant l'éruption de la dent. Ce tissu, hautement minéralisé (formé à 95% de cristaux d'hydroxyapatite de calcium), constitue la substance la plus dure du corps humain. Il se présente sous forme d'une couche blanche recouvrant et protégeant la couronne. Sa trame organique est essentiellement composée de kératine. L'atteinte de l'émail dentaire impose nécessairement une consultation médicale du fait de l'absence d'un potentiel de réparation de ce tissu.

1.1.1.b) Le ciment

Le ciment, produit par les cémentoblastes est un tissu jaunâtre qui recouvre la partie externe de la racine de la dent constitué de matières organiques et minérales (65% de cristaux d'hydroxyapatite de calcium). Il est aussi solide que l'os et possède un pouvoir réparateur très important.

1.1.1.c) La dentine

La dentine est un tissu jaunâtre, dur, situé sous l'émail et le ciment. Il est produit par les odontoblastes. Elle constitue le corps principal de la partie interne de chaque couronne et de chaque racine. Elle est fortement composée de substances minérales (70% de cristaux d'hydroxyapatite de calcium) mais également dans une moindre mesure de matières organiques. Il s'agit d'un tissu plus solide que le ciment mais moins résistant que l'émail.

1.1.1.d) La pulpe

La pulpe est un tissu conjonctif mou non minéralisé situé dans la cavité pulpaire. Les trois tissus minéralisés et calcifiés décrits précédemment recouvrent le tissu pulpaire qui renferment les vaisseaux sanguins, les nerfs et les fibroblastes. Elle assure différentes fonctions :

Anabolique : production des odontoblastes (cellules responsables de la production de la dentine)

Sensorielle : les extrémités des nerfs véhiculent les douleurs provoquées par la chaleur, le froid, le sucre...

Nutritive : la pulpe achemine les nutriments véhiculés par le sang

Protectrice : assure la production d'une dentine de réparation en cas d'agression par une

lésion carieuse.

C'est le seul tissu réellement vascularisé de la dent.

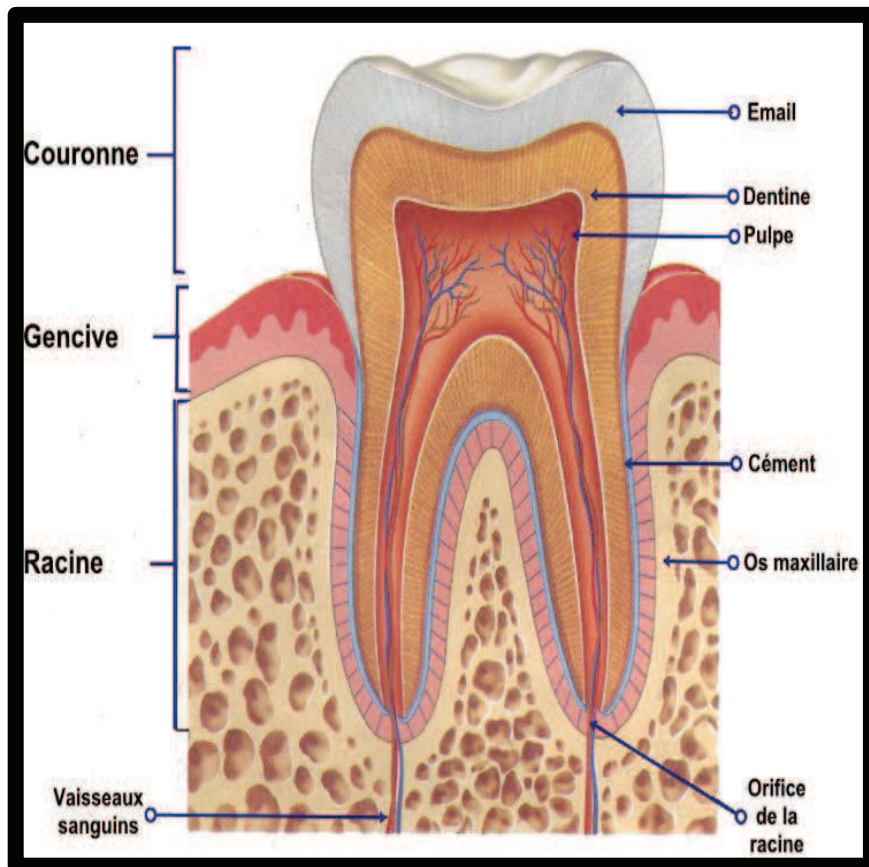


Figure 26 : Anatomie d'une dent ⁽⁵⁵⁾

I.1.2) Le parodonte ^{(58) (59) (60) (61)}

Le parodonte comprend l'ensemble des tissus qui assurent la fixation et le soutien des dents au sein de la cavité buccale.

I.1.2.a) L'os alvéolaire

Il s'agit d'un os spongieux recouvert d'un périoste sur lequel s'attache la gencive. Sa hauteur peut diminuer avec l'âge et/ou avec certaines pathologies.

I.1.2.b) Le desmodonte ou ligament alvéolo-dentaire (LAD)

Ce ligament très fin est constitué de nombreuses fibres permettant d'assurer la connexion de la couche externe de la racine de la dent (recouverte de cément) à la fine couche d'os dense de l'alvéole osseuse. Cet élément est en perpétuel remaniement afin de répondre aux différentes

sollicitations fonctionnelles.

I.1.2.c) La gencive

La gencive est une muqueuse masticatoire, recouverte de kératine fermement accrochée aux dents et à l'os environnant. Elle correspond à la partie visible du parodonte. Une gencive saine apparaît rose (aspect peau d'orange) alors qu'une gencive pathologique présente une couleur rouge et saigne facilement. On la sépare généralement en deux zones :

- la *gencive libre* ou *marginale* formant une collerette autour de chaque dent sans être directement rattachée à l'os alvéolaire dont elle est séparée par un étroit espace appelé sillon gingivo-dentaire ou sulcus.
- la *gencive attachée* correspond à une bande muqueuse masticatoire kératinisée fermement attachée à l'os sous-jacent.

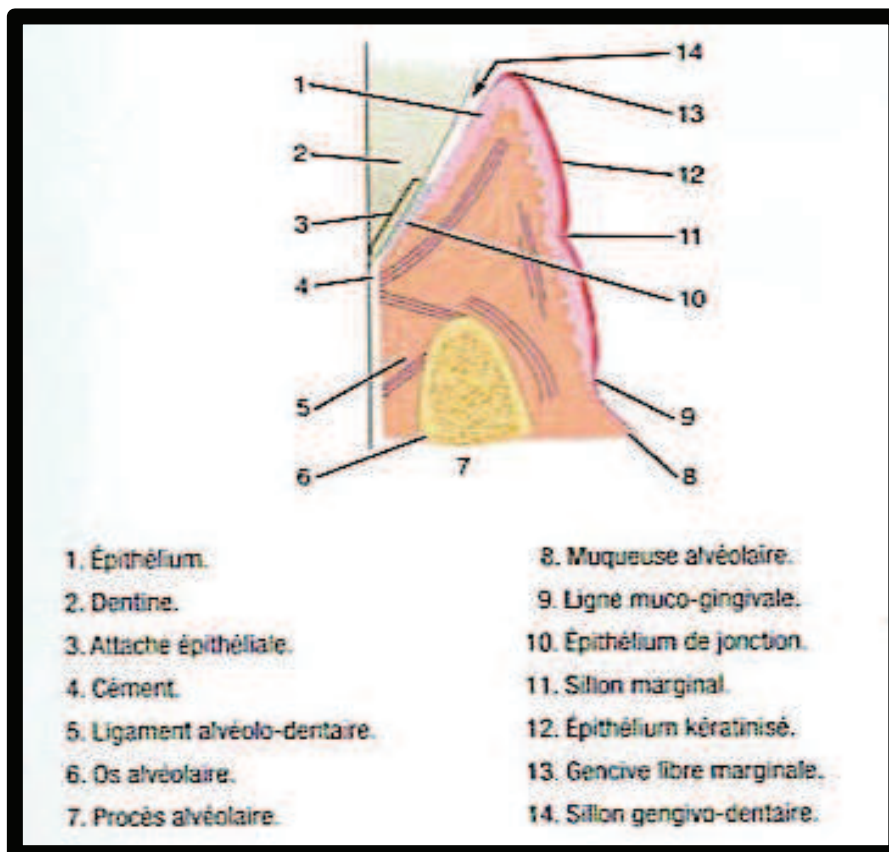


Figure 27 : Anatomie du parodonte ⁽⁵⁵⁾

I.2) La muqueuse endo-buccale ^{(58) (59) (60) (61)}

La description précédente du parodonte a permis de mettre en évidence la gencive et de préciser son rôle de recouvrement de l'os alvéolaire. Cependant, le reste de la cavité buccale est recouvert par la muqueuse endo-buccale (MEB). Celle-ci est en continuité en avant avec le tissu cutané constitué par le versant externe des lèvres, et en arrière avec la muqueuse oro-pharyngée. Elle peut présenter des variations fonctionnelles selon les différents sites buccaux recouverts. Cette MEB est directement accolée à l'os ou au muscle sous-jacent.

Elle assure différentes fonctions :

- protection des tissus profonds contre les forces mécaniques mises en jeu lors de la préhension des aliments et de leur mastication.

- protection contre les micro-organismes saprophytes de la cavité buccale.

- fonction sensorielle assurée par de nombreux récepteurs à la température, au tact, et à la douleur disséminée dans la muqueuse.

- fonction gustative liée aux bourgeons du goût principalement situés dans la muqueuse linguale dorsale.

- fonction de protection immunitaire permanente.

I.3) Le milieu buccal

I.3.1) La salive

La salive présente quatre rôles principaux :

- action antibactérienne assurée par la présence d'immunoglobulines et d'enzymes
- régulation du pH buccal
- reminéralisation de l'émail dentaire
- action digestive permise par l'amylase

I.3.2) La plaque dentaire

La plaque dentaire se présente cliniquement sous la forme d'un enduit blanchâtre. Cette dernière est composée d'une flore bactérienne cariogène (bactéries aérobies et immobiles en

microscopie optique type lactobacillus ou streptococcus mutans) ainsi que d'une flore parodontale (bactéries anaérobies et mobiles en microscopie optique telles que les spirochètes, les amibes ou trichomonas).

I.3.3) Le tartre

Formé par la sédimentation de la plaque dentaire, il contient 70% d'éléments minéraux et 30% d'éléments organiques. On le retrouve généralement en regard des canaux excréteurs des glandes salivaires (canal de Stenon pour la glande parotide et canal de Wharton pour la glande submandibulaire). Ces dépôts tartriques sont à l'origine de phénomène inflammatoire et de gingivorragies. Sa quantité peut être limitée par une hygiène bucco-dentaire rigoureuse.

II) Vascularisation de la cavité buccale

II.1) Le réseau artériel : importance de l'artère carotide externe (55) (56) (57)

L'artère carotide commune réalise au niveau de la quatrième vertèbre cervicale (C4) une bifurcation qui donne naissance à l'artère carotide interne et à l'artère carotide externe ; cette dernière assure par ses différentes ramifications l'ensemble de la vascularisation des structures qui composent la cavité buccale.

L'artère carotide externe se divise en huit branches principales réparties en quatre groupes : antérieur (rouge), médial (bleu), postérieur (vert) et terminal (jaune).

II.1.1) L'artère maxillaire

Comme le précise le tableau précédent, l'artère maxillaire est une branche terminale de l'artère carotide externe qui va distribuer la quasi totalité des éléments de la cavité orale.

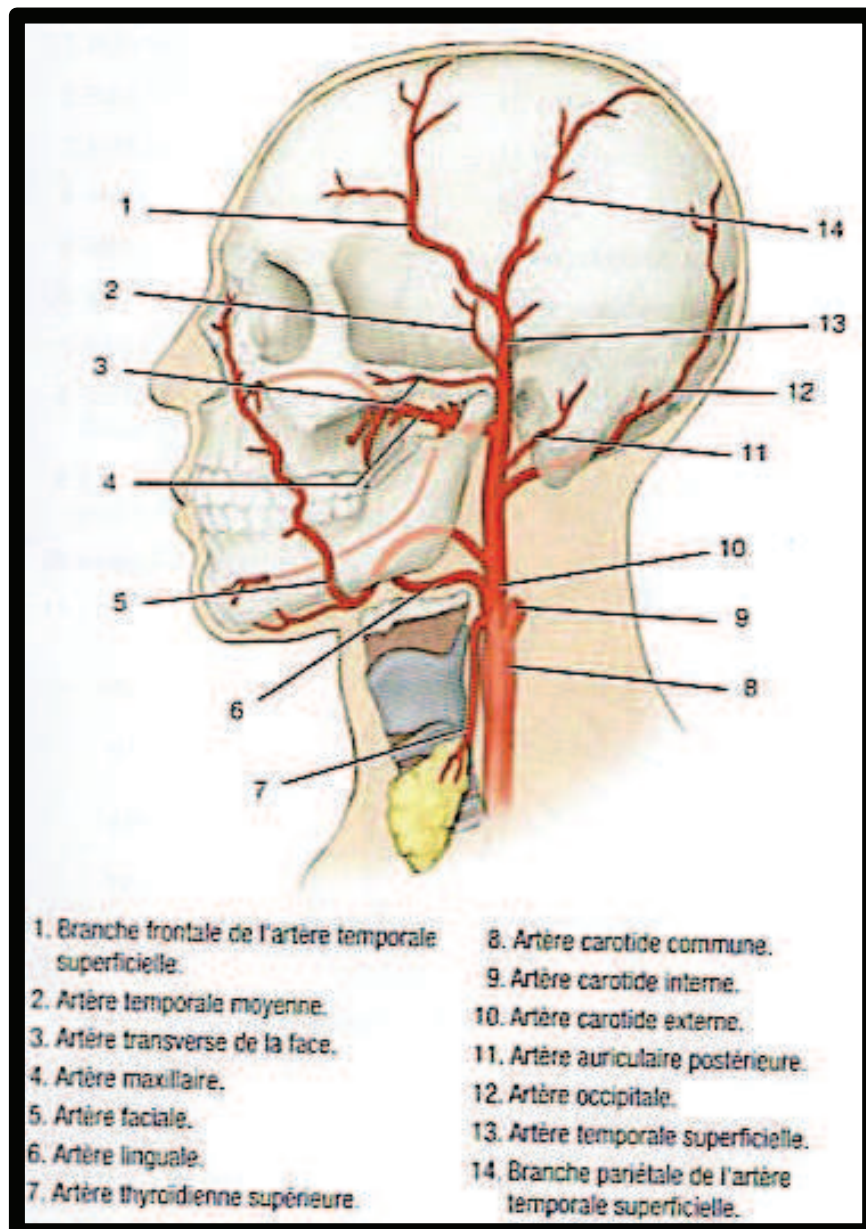
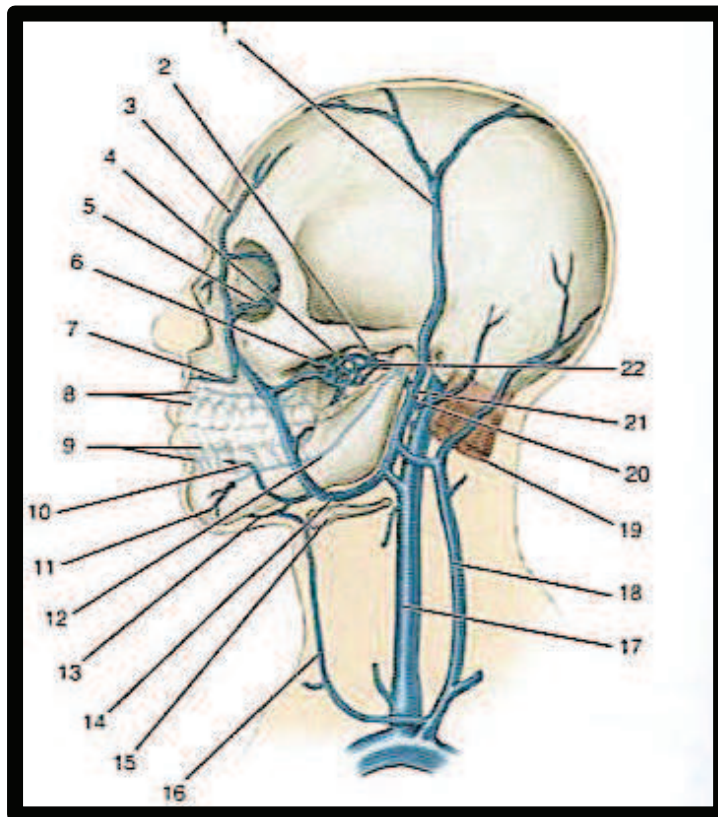


Figure 28 : Vascularisation de la cavité buccale ⁽⁵⁵⁾

II.2) Le réseau veineux ^{(55) (56) (57)}

Le retour veineux de la cavité buccale est assuré par les veines homologues, veines linguales et faciales, qui par l'intermédiaire du tronc thyro-linguo-facial aboutissent à la veine jugulaire interne, veine maxillaire interne qui grâce au confluent intraparotidien aboutit aux veines jugulaires externe et interne.



- | | |
|--|--------------------------------------|
| 1. Veine temporale superficielle. | 12. Veine alvéolaire inférieure. |
| 2. Veine méningée moyenne. | 13. Veine submentale. |
| 3. Veine supra-orbitaire. | 14. Veine faciale. |
| 4. Plexus ptérygoidien. | 15. Os hyoïde. |
| 5. Veine ophtalmique. | 16. Veine jugulaire antérieure. |
| 6. Veine alvéolaire supéro-postérieure. | 17. Veine jugulaire interne. |
| 7. Veine labiale supérieure. | 18. Veine jugulaire externe. |
| 8. Branches dentaires de la veine alvéolaire supéro-postérieure. | 19. Muscle sterno-cléido-mastoidien. |
| 9. Branches dentaires de la veine alvéolaire inférieure. | 20. Veine auriculaire postérieure. |
| 10. Veine labiale inférieure. | 21. Veine rétro-mandibulaire. |
| 11. Veine mentonnière. | 22. Veine maxillaire. |

Figure 29 : Le réseau veineux de la cavité buccale ⁽⁵⁵⁾

II.3) Le système lymphatique

Celui-ci est généralement parallèle au système vasculaire.

III) Le risque hémorragique en chirurgie orale

III.1) Généralités ^{(62) (63) (64)}

Les rappels anatomiques précédents montrent la richesse de la vascularisation de la cavité buccale et des structures anatomiques environnantes (sinus maxillaire, plancher buccal...), ainsi toute chirurgie buccale présente un risque non négligeable d'hémorragie quel que soit le patient envisagé.

Nous avons évoqué dans la première partie de ce travail le nombre élevé de patients traités par des médicaments anti-thrombotiques. Ceux-ci sont également nombreux à devoir subir des interventions de chirurgie buccale. Ce double constat pose le problème de l'attitude thérapeutique du professionnel de santé face au risque hémorragique important en cas de poursuite du traitement. En effet, la littérature scientifique relate de nombreux évènements thrombotiques artériels et/ou veineux suite à l'arrêt du traitement.

Actuellement, trois stratégies thérapeutiques sont envisageables : la poursuite du traitement, l'arrêt complet ou partiel du traitement ou encore la mise en place d'un traitement substitutif. Cette décision sera prise après une évaluation rigoureuse du risque hémorragique par le chirurgien-dentiste ainsi que du risque thrombotique évalué par le médecin prescripteur.

III.2) Evaluation pré-opératoire du risque hémorragique

L'évaluation du risque hémorragique repose essentiellement sur l'interrogatoire médical et l'examen clinique pré-opératoire. La prise d'un ou plusieurs agents antithrombotiques induit inévitablement une augmentation du risque hémorragique. De plus, les patients traités par de tels médicaments peuvent présenter d'autres facteurs de risques susceptibles de majorer la survenue de saignements. L'ensemble de ces critères doit être rigoureusement pris en compte dans le but de proposer au patient une stratégie thérapeutique adaptée.

III.2.1) Recherche d'une anomalie de l'hémostase ^{(62) (63)}

L'interrogatoire médical pré-opératoire a pour objectif d'identifier les traitements chroniques des patients susceptibles d'interférer avec les différentes phases de l'hémostase (traitement

antiplaquettaire ou anticoagulant), de rechercher des antécédents hémorragiques lors de la réalisation d'intervention de chirurgie orale ou encore de mettre en évidence une maladie hémorragique liée à un trouble de l'hémostase primaire (maladie de Willebrand, thrombopénies, thrombopathies) ou de la coagulation (hémophilie A ou B, insuffisance hépatique).

Le pharmacien joue un rôle important en rappelant à son patient de bien indiquer au praticien les divers traitements et pathologies qu'il présente afin d'assurer une sécurité optimale pour la mise en œuvre des soins dentaires.

III.2.2) Compliance du patient vis à vis de son traitement antithrombotique ^{(62) (63)}

En amont de l'intervention chirurgicale, il est indispensable de vérifier la bonne compliance du patient vis à vis de son traitement. Pour cela, le praticien doit demander au patient le nom du ou des médicament(s) antithrombotique(s), la dose, la posologie, l'indication du traitement ainsi que les dernières valeurs biologiques obtenues dans le cadre du suivi du traitement.

III.2.3) Type d'intervention chirurgicale ^{(62) (63)}

En chirurgie orale, le contrôle du saignement post-opératoire par des mesures d'hémostase mécanique (suture et compression) constitue le principal élément permettant d'apprécier le risque hémorragique. Il faut donc distinguer les interventions pour lesquelles les hémorragies sont facilement contrôlables par les méthodes d'hémostase conventionnelle de celles difficilement contrôlables par de tels moyens.

La localisation de l'éventuelle hémorragie représente le second critère pour évaluer le risque de saignement. Les localisations dites « critiques » sont situées au niveau de région anatomique où la survenue de saignement peut être difficile à maîtriser et par conséquent engager le pronostic vital du malade ; il s'agit du plancher buccal, de la langue ou encore du sinus maxillaire. Il existe également d'autres éléments capables d'influencer le risque hémorragique tels que la nature des tissus opérés, la technique chirurgicale, l'expérience du chirurgien, la durée de l'intervention (durée > 1 heure ou ≤ 1 heure) ou encore les modalités de la chirurgie.

III.2.4) Score HAS-BLED ⁽⁶⁵⁾

Le score HAS-BLED a été établi à partir de l'étude EuroHeart Survey regroupant une cohorte de 3978 patients. Ce score permet d'apprécier le risque hémorragique chez les patients ayant une fibrillation auriculaire. Il est composé de sept critères et peut donc avoir une valeur comprise entre 0 et 9.

Chaque lettre composant cet acronyme correspond à l'initiale d'un critère à rechercher chez les patients à partir de données cliniques et biologiques.

- **H** (*pour hypertension*): hypertension artérielle avec composante systolique supérieure à 160 mmHg → 1 point
- **A** (*pour abnormal renal/liver function*): altération de la fonction rénale (créatininémie > 200µmol/L) ou hépatique (bilirubine supérieure à 2 fois la valeur normale en association à des transaminases supérieures à 3 fois la valeur normale) → 1 ou 2 point(s)
- **S** (*pour stroke*): antécédent d'AVC ou d'AIT → 1 point
- **B** (*pour bleeding history or predisposition*): antécédent ou prédisposition d'hémorragie → 1 point
- **L** (*pour labile INR*): difficulté d'obtention d'un INR stable (INR compris dans la zone cible moins de 60% du temps d'exposition aux AVK) → 1 point
- **E** (*pour elderly*): âge > 65 ans → 1 point
- **D** (*pour drugs/alcohol concomitantly*): utilisation concomitante de traitements augmentant le risque hémorragique et/ou d'alcool 1 ou 2 point(s)

Un score supérieur ou égal à 3 est associé à un risque hémorragique relativement important.

III.2.5) Score CHAD2S2-VASc ⁽⁶³⁾

D'après les recommandations datant de 2006, le score CHAD2S2 constituait le principal moyen d'apprécier le risque embolique chez un patient souffrant de fibrillation auriculaire. Cependant, ce dernier ne tenant pas compte de certains facteurs de risques pouvant influencer de

façon significative sur le risque embolique ; une réévaluation a été nécessaire afin de créer un nouveau score dénommé CHA2DS2-VASc. Chaque lettre constituant cet acronyme correspond à un marqueur de risque majeur (ceux suivis d'un 2 dans l'acronyme) ou non majeur.

Les éléments constituant le CHA2DS2-VASc sont les suivants :

- **C** (*pour congestive heart failure*) : insuffisance cardiaque, notamment dysfonction ventriculaire gauche modérée à sévère définie arbitrairement par une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40 % → 1 point
- **H** (*pour hypertension*) : hypertension artérielle → 1 point
- **A₂** (*pour age*) : âge égal ou supérieur à 75 ans → 2 points
- **D** (*pour diabetes*) : diabète → 1 point
- **S₂** (*pour stroke*) : antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique → 2 points
- **V** (*pour vascular disease*) : maladie vasculaire définie par un antécédent d'infarctus du myocarde → 1 point
- **A** (*pour age*) : âge compris entre 65 et 74 ans → 1 point
- **S** (*pour sex*) : sexe féminin → 1 point

Cependant, si le patient présente l'une des caractéristiques ci-dessous, cette classification CHA2DS2-VASc est inutile car le risque embolique est majeur.

- âge égal ou supérieur à 75 ans
- antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique
- maladie valvulaire cardiaque

III.3) Classification des différents actes en chirurgie dentaire en fonction du risque hémorragique ^{(62) (63) (66) (67)}

Les différentes interventions de chirurgie orale sont classées en fonction du risque hémorragique. On distingue :

III.3.1) Les actes sans risque hémorragique

Le risque hémorragique est nul pour ce type d'acte.

III.3.2) Les actes à faible risque hémorragique

Ils concernent des zones non « critiques » généralement situées au niveau du parodonte ou de l'organe dentaire. Ces derniers sont susceptibles d'engendrer des saignements dont la fréquence et /ou la gravité est minime (pertes sanguines faibles < 50 ml) pouvant être contrôlé par des mesures d'hémostase locale efficaces.

III.3.3) Les actes à haut risque hémorragique

Il s'agit de l'ensemble des actes pour lesquels le risque de saignement est significativement établi (durée opératoire > 1 heure, diminution du taux d'hémoglobine). Ils concernent les zones dites « critiques » par leur localisation et/ou difficilement contrôlables par les méthodes classiques d'hémostase locale mises en œuvre en pratique de ville.

ACTES SANS RISQUE HEMORRAGIQUE

- soins conservateurs
- soins prothétiques
- anesthésie para-apicale
- détartrage supragingival
- anesthésie locale

ACTES À FAIBLE RISQUE HEMORRAGIQUE

- avulsion localisée
- pose d'implant unitaire
- détartrage sous-gingival
- surfaçage

ACTES INVASIFS A RISQUE HEMORRAGIQUE ELEVE

- avulsion multiple
- chirurgie parodontale
- enucléation kystique et chirurgie apicale
- désinclusion avec traction chirurgico-orthodontique
- avulsion de dents incluses
- avulsion de dents au parodonte amoindri
- élévation du sinus
- greffe osseuse
- exérèse des pseudotumeurs et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (> 1 cm)
- chirurgie des tissus mous (lithiase salivaire)
- pose d'implants multiples
- biopsie

Tableau XLII : Classification des actes de chirurgie dentaire en fonction du risque hémorragique ⁽⁶²⁾

III.4) Facteurs de comorbidités ^{(62) (63) (64) (66) (67)}

Il existe différents facteurs de comorbidité associés au traitement antithrombotique qui devront être soigneusement évalués lors de l'examen pré-opératoire. En effet, une mauvaise évaluation de ceux-ci peut aggraver le risque hémorragique.

La prise de décision nécessite donc une connaissance parfaite de l'état général du patient et des différents traitements médicamenteux associés.

Une étroite collaboration entre tous les acteurs de santé est donc indispensable.

Facteurs de comorbidités

- 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)
- Hypertension artérielle (HTA) (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 (antibiotique, diarrhée)
- Association avec des médicaments à l'origine d'une potentialisation des molécules antithrombotiques (AINS, millepertuis, antifongiques azolés, vérapamil)
- Consommation excessive d'alcool
- Présence d'une inflammation locale au niveau de la gencive (gingivite, parodontite..) ou de foyers infectieux (kyste...)

Tableau XLIII : Facteurs de comorbidités chez les patients traités par antithrombotiques ⁽⁶²⁾

III.5) Choix de la structure de prise en charge ⁽⁶²⁾ ⁽⁶³⁾

En règle générale, en ce qui concerne les patients traités au long cours par des antithrombotiques devant subir un acte invasif ou une chirurgie à risque faible ou modéré, on pourra s'orienter vers une pratique de ville.

Pour les patients présentant un risque thrombotique élevé et pour la réalisation d'acte chirurgical à haut risque hémorragique, on préférera une prise en charge hospitalière.

IV) Gestion des antithrombotiques en odontostomatologie

Le nombre de médicaments antithrombotiques actuellement sur le marché est considérable et ne cesse d'augmenter avec l'arrivée de nouvelles molécules modifiant les habitudes et la vie des patients. Ces différentes familles médicamenteuses présentent des indications, des contre-indications et des effets indésirables variés et complexes qui par conséquent vont obliger le praticien à adopter une attitude thérapeutique en adéquation avec le traitement du patient. A ce propos, depuis juillet 2015, les principales sociétés scientifiques (société française de chirurgie orale en collaboration avec la société française de cardiologie ainsi que la société française de médecine buccale et chirurgie buccale) ont décidé de mettre en place de nouvelles recommandations conduisant à des stratégies thérapeutiques adaptées à chaque classe médicamenteuse. Le choix entre les différentes stratégies thérapeutiques dépend à la fois du risque hémorragique évalué par le chirurgien-dentiste en fonction de l'acte à réaliser et du risque thromboembolique apprécié par le médecin prescripteur du traitement. Cette évaluation rigoureuse est une condition nécessaire à l'obtention du meilleur rapport bénéfice/risque pour le patient ^{(62) (66) (67)}.

L'interruption d'un traitement à visée antithrombotique dont l'efficacité est reconnue entraîne inévitablement une augmentation significative du nombre d'évènements thrombotiques artériels et/ou veineux durant la période postopératoire. De même, la poursuite de ces médicaments est responsable d'une majoration importante du risque hémorragique. Trois principales stratégies de gestion des antithrombotiques sont envisageables ^{(62) (66) (67)} :

- maintien du traitement
- arrêt complet ou partiel du traitement
- mise en place d'un traitement relais substitutif

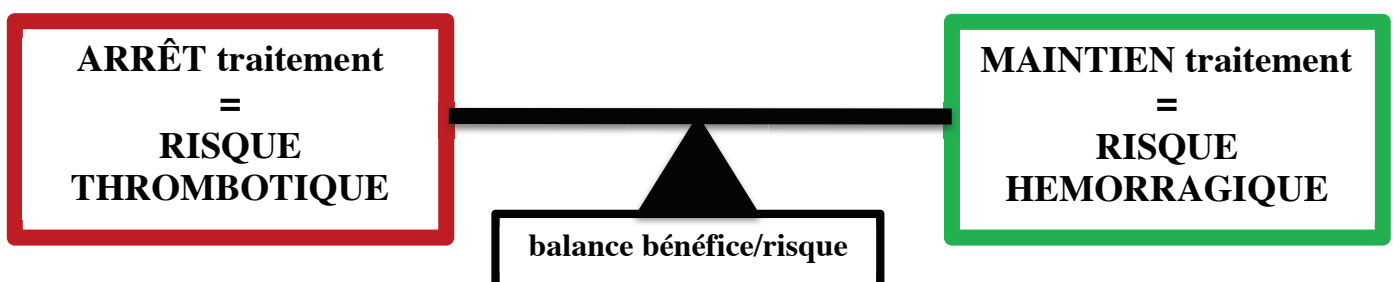


Figure 30 : Poursuite ou arrêt du traitement : balance bénéfice/risque ⁽⁶²⁾

En règle générale, lorsque les actes de chirurgie orale représentent un risque hémorragique faible, la poursuite du traitement antithrombotique est recommandée ^{(62) (66) (67)}. Dès que cela est possible, l'attitude thérapeutique de maintien du traitement est à privilégier. Il est indispensable de rechercher et de prendre en compte d'éventuels facteurs favorisant les accidents hémorragiques afin d'assurer un contrôle optimal du saignement.

Dans le cas de chirurgie orale à risque hémorragique élevé, un contact préalable avec le médecin prescripteur est obligatoire afin que ce dernier évalue de façon rigoureuse le risque thrombotique présenté par le patient. Lorsque ce dernier est faible, il convient habituellement d'arrêter temporairement le traitement du patient et une prise en charge en pratique de ville est souvent possible. Cependant, lorsque le risque thrombotique est élevé, il est conseillé d'orienter le malade vers une prise en charge en milieu hospitalier ⁽⁶⁴⁾.

Chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques, il est fortement conseillé, de prévoir les interventions de chirurgie orale le matin en début de semaine afin de minimiser le risque de saignement et de faciliter la prise en charge d'une éventuelle complication hémorragique ^{(62) (63) (66)}.

La réalisation des soins dentaires en cabinet de ville est possible sous réserve de la coopération du patient ainsi que de la proximité d'une structure hospitalière (<1 heure).

Quelle que soit la nature du médicament antithrombotique, l'ensemble des études scientifiques montrent qu'il est indispensable d'associer systématiquement aux actes de chirurgie orale des mesures d'hémostase locale afin de garantir une sécurité optimale vis à vis de l'apparition de saignements. Il est impératif d'assurer la continuité des soins ; c'est à dire que tous les patients traités par antithrombotiques ayant subi une intervention de chirurgie orale doivent avoir la possibilité de contacter leur praticien en cas de survenue de complications hémorragiques.

Il semble donc intéressant ici, en tant que pharmacien, de préciser les éléments permettant au praticien de choisir la conduite à tenir en fonction du traitement de son patient ^{(62) (63) (66)}.

IV.1) Les antiplaquettaires

IV.1.1) Notion d'épidémiologie ^{(62) (66)}

L'athérosclérose est un phénomène pathologique résultant de la perte d'élasticité des artères due à l'accumulation de corps gras (principalement de LDL-c) au niveau de l'intima (tunique interne du vaisseau) des artères. Ce dépôt est responsable de la formation de la plaque d'athérome. Cette affection touche essentiellement les artères de gros et moyens calibres et se manifeste principalement par un syndrome coronaire (angor, infarctus du myocarde) ou par un accident vasculaire cérébral ischémique (accident ischémique transitoire) ou par une artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (claudication, gangrène).

Le principal risque dû à l'instabilité de la plaque d'athérome est la survenue d'une thrombose provoquée par la rupture de cette plaque. Le thrombus alors formé peut entraîner une occlusion partielle ou totale d'une artère.

Les maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose constituent la première cause de mortalité et de morbidité dans les pays industrialisés et la deuxième cause dans le monde. En France, les syndromes coronariens aigus (SCA) représentent 150 000 hospitalisations et 46 000 décès par an. De la même façon, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les accidents ischémiques transitoires (AIT) sont à l'origine de nombreux décès. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) concerne 800 000 individus. Les antiplaquettaires sont indiqués en prévention secondaire de ces pathologies.

En France, environ 5% de la population est traitée par un agent antiplaquettaire. Les études révèlent que l'aspirine et le clopidogrel sont les deux composés de choix lors de la mise en place d'un traitement antiplaquettaire. Chaque année, entre 200 000 et 300 000 nouveaux patients sont concernés par l'instauration d'un traitement antiplaquettaire. Ces chiffres ne cessent d'augmenter en raison du vieillissement de la population et de l'extension des indications thérapeutiques de ces médicaments. Une monothérapie antiplaquettaire à vie est indiquée chez les patients ayant présenté un SCA, un AVC ischémique ou une AOMI. En cas de risque thrombotique majeur, une bithérapie est alors justifiée durant une période variable selon la pathologie du patient.

L'ensemble des études réalisées dans le but de déterminer la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre lors de la prise en charge des patients traités par des médicaments antiplaquettaires devant subir une intervention de chirurgie orale ne prennent pas en compte les antagonistes des récepteurs de la GpIIb/IIIa indiqués dans la prise en charge initiale des SCA.

IV.1.2) Stratégie thérapeutique ⁽⁶²⁾ ⁽⁶³⁾ ⁽⁶⁶⁾

Les patients traités par un agent antiplaquettaire présentent des modifications de l'hémostase primaire qui interfèrent avec la réalisation de soins chirurgicaux bucco-dentaires. En fonction de l'importance du risque thrombotique présenté par le malade, on distingue la monothérapie et la bithérapie antiplaquettaire. Il existe deux stratégies thérapeutiques pour la prise en charge de ces patients devant bénéficier d'actes chirurgicaux dentaires :

- maintien du traitement antiplaquettaire
- arrêt total ou partiel du traitement antiplaquettaire

L'arrêt du traitement permet de limiter le risque de survenue de saignements péri et post-opératoires. Même si cette attitude thérapeutique semble idéale pour la réalisation de soins dentaires, elle entraîne une absence de prévention du risque thrombotique pendant une période minimum de 8 à 10 jours.

A l'inverse, la poursuite du traitement antiplaquettaire assure au patient une protection maximale vis à vis des événements thromboemboliques mais expose théoriquement le malade à un risque hémorragique plus élevé. Dans le but de limiter les éventuelles hémorragies mais également d'assurer le meilleur contrôle du risque thromboembolique, il est indispensable de proposer au patient la meilleure stratégie thérapeutique.

IV.1.2.a) Monothérapie antiplaquettaire

Les diverses études ayant pour objectif de déterminer chez un patient traité par un médicament antiplaquettaire les conséquences de l'arrêt ou du maintien de son traitement se sont toutes intéressées au cas de l'aspirine et du clopidogrel. Le ticagrelor ainsi que le prasugrel sont deux composés antiplaquetitaires très rarement prescrits en monothérapie. Ainsi, pour ces deux derniers il n'existe pas, à l'heure actuelle, de données scientifiques.

Une méta-analyse ⁽⁶⁸⁾ de l'Antiplatelet trialists's collaboration a permis de mettre en évidence le bénéfice d'un traitement par un agent antiplaquettaire comparé à un placebo. L'étude ⁽⁶⁹⁾ ⁽⁷⁰⁾ ⁽⁷¹⁾ ⁽⁷²⁾, regroupant 70 000 patients, a montré que l'instauration d'une thérapie antiplaquettaire au long cours permet de réduire de 16% la mortalité liée aux événements thromboemboliques, de 31% le risque relatif de survenue d'infarctus du myocarde aiguë et enfin de 18% le risque relatif des accidents ischémiques cérébraux. Cependant, le risque d'hémorragies spontanées est majoré de 0,12%.

Cette analyse met en valeur le bénéfice clairement établi par l'utilisation de ces médicaments dans la prévention des accidents thromboemboliques liés à l'athérosclérose. Ainsi, la stratégie thérapeutique reposant sur l'arrêt momentané du médicament à visée antiplaquettaire entraîne inévitablement une augmentation du risque de récurrence de thrombose.

Chez des patients ayant interrompu leur monothérapie antiplaquettaire par aspirine ou clopidogrel, des études relatent la survenue de troubles thromboemboliques (SCA, IDM, AVC, AOMI) pendant la période postopératoire et ceci dans le mois suivant l'intervention chirurgicale.

Dans une première étude rétrospective ⁽⁷³⁾ ⁽⁷⁴⁾ composée de 475 malades hospitalisés en soins intensifs pour un infarctus de myocarde, on note 11 patients qui ont arrêté depuis environ 15 jours leur traitement par aspirine au long cours pour une insuffisance coronaire. Parmi ces 11 patients, 9 ont stoppé leur traitement en vue de la réalisation d'une intervention chirurgicale.

Une seconde étude rétrospective ⁽⁷⁵⁾ ⁽⁷⁶⁾ s'est attachée à l'observation de 1236 patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu. Parmi eux, 51 patients (4,1%) ont interrompu leur thérapie antiplaquettaire environ 10 jours avant la survenue de cet accident coronaire. L'arrêt du traitement a été effectué pour la réalisation de divers actes chirurgicaux dont la chirurgie dentaire (13 patients de la cohorte). Ces deux études rétrospectives confirment l'augmentation significative du risque de survenue d'évènements thromboemboliques lors de l'interruption même momentanée du traitement antiplaquettaire.

Des études similaires concernant la survenue d'accidents ischémiques cérébraux ont été réalisées. Les travaux de Bachman ⁽⁷⁷⁾ rapportent 12 patients qui ont présenté un AIC dans le mois qui a suivi l'arrêt de l'aspirine.

Le risque thrombotique induit par l'arrêt de l'aspirine ou du clopidogrel est considérable chez les patients coronariens ou ceux présentant une pathologie vasculaire cérébrale. Suite à l'arrêt du traitement antiplaquettaire, il faudra compter environ 8 à 25 jours avant l'apparition d'éventuelles complications thrombotiques résultant d'une perte des propriétés antiplaquettaires de ces médicaments et d'un effet rebond ⁽⁷⁸⁾ de l'activité plaquettaire lié à l'arrêt de ces composés dont le mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé. Toutes ces études scientifiques mettent en évidence l'impossibilité d'arrêt du traitement antiplaquettaire chez un patient coronarien ou vasculaire cérébral parfaitement stable en raison d'une importante augmentation de la gravité de l'accident thromboembolique en cas de récurrence. Comme dit précédemment, le maintien du traitement antiplaquettaire avant une intervention

chirurgicale permet d'assurer la prévention des évènements thromboemboliques mais majore le risque hémorragique per et post-opératoire. Ce dernier est très mal évalué que ce soit en termes de fréquence ou de gravité. Certaines études estiment celui-ci à environ 2% dans la cas d'une intervention chirurgicale réalisée chez un patient qui a poursuivi son traitement par aspirine ou clopidogrel. Il faut bien distinguer les hémorragies sévères, exceptionnelles dans le domaine de l'odontostomatologie, engageant le pronostic fonctionnel et/ou vital du patient nécessitant donc une prise en charge hospitalière des hémorragies mineures qui peuvent être facilement contrôlées par la mise en place de mesures d'hémostase locale efficaces. La littérature rapporte un patient âgé de 30 ans, transplanté rénal, traité par immunosuppresseurs, antihypertenseurs et aspirine à raison de 150mg/jour victime d'une hémorragie sévère et majeure dont la prise en charge n'a pas été permise par la reprise de l'hémostase locale et à nécessité le recours à une transfusion de plaquettes ⁽⁷⁹⁾.

Des essais scientifiques ⁽⁸⁰⁾ ⁽⁸¹⁾ comparatifs, randomisés, en simple aveugle se sont attachés à comparer le volume et la fréquence des pertes sanguines consécutives à une avulsion dentaire sur des patients ayant maintenu leur monothérapie antiplaquettaire par l'aspirine et sur des patients ayant interrompu leur traitement au moins 7 jours avant l'acte chirurgical. Pour cela, deux groupes de patients ont été constitués ; le premier composé de 20 individus a stoppé le traitement antiplaquettaire reposant sur la prise de 100 mg d'aspirine par jour et le second formé par 19 patients a poursuivi la monothérapie à visée antiplaquettaire. Des mesures d'hémostase locale ont été réalisées pour l'ensemble de tous les patients inclus dans cette étude. Même si les résultats de cette enquête montrent des pertes sanguines plus importantes dans le groupe de patients n'ayant pas arrêté leur traitement, il n'existe pas de différence significative avec le groupe témoin.

En conclusion, la poursuite du traitement antiplaquettaire est responsable d'une faible augmentation du risque hémorragique post-opératoire ; cependant il n'existe pas à l'heure actuelle d'études scientifiques mettant en évidence une majoration significative des accidents hémorragiques ou de nécessité de reprise chirurgicale de l'hémostase après une intervention de chirurgie orale. De plus, on ne retrouve pas d'essais rapportant une majoration significative de la fréquence ou de la gravité des saignements susceptibles de survenir en cas de poursuite de la monothérapie. Enfin, certaines études rétrospectives relatent la survenue d'évènements thromboemboliques suite à l'interruption du traitement antiplaquettaire.

Jusque dans les années 2000, la plupart des sociétés scientifiques étaient favorables à la suspension temporaire de l'agent antiplaquettaire avant une intervention chirurgicale dans le

but de réduire au maximum les complications hémorragiques post-opératoires. En contrepartie, les résultats issus de plusieurs enquêtes montrent une augmentation non négligeable d'effets indésirables thrombotiques pendant la période post-opératoire liés à l'arrêt du traitement.

Ainsi, à l'heure actuelle la stratégie thérapeutique recommandée pour tous les patients devant bénéficier d'actes chirurgicaux bucco-dentaires a été modifiée et repose désormais en première intention dès que cela est possible sur le maintien du traitement antiplaquettaire associé au respect de certaines précautions telles que la mise en œuvre systématique de mesures d'hémostase locale efficaces, la surveillance du patient quelques jours après l'acte chirurgical ainsi que le respect strict des différents conseils post-opératoires.

Figure 31 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par monothérapie antiplaquettaire ⁽⁶²⁾

MONOTHERAPIE ANTIPLAQUETTAIRE

Pour tout acte de chirurgie orale

* Importance de l'hémostase locale

**Pas d'arrêt du traitement
Prise en charge du patient en ville**

IV.1.2.b) Bithérapie antiplaquettaire

Lorsque le risque thromboembolique présenté par le patient est très important, il est recommandé d'instaurer une bithérapie antiplaquettaire reposant généralement sur l'association entre l'aspirine à raison d'au moins 75 mg/jour et d'une autre molécule antiplaquettaire appartenant à la famille des thiénoxydines (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor). L'utilisation concomitante d'aspirine et de dipyridamole est également parfois décrite dans les protocoles thérapeutiques.

L'interruption d'une bithérapie aspirine + dipyridamole n'occasionne pas de saignements supplémentaires par rapport à l'arrêt d'une monothérapie par l'aspirine. En revanche, l'association aspirine + clopidogrel génère un risque hémorragique beaucoup plus conséquent en comparaison à l'aspirine ou au clopidogrel seul ^{(82) (83)}. Dans tous les cas, les auteurs de ces études mettent en évidence l'efficacité quasi constante de l'hémostase locale et rapportent peu de cas d'hémorragies sévères ou tardives ^{(84) (85) (86)}.

Les diverses études scientifiques se sont attachées à évaluer le bénéfice/risque de l'arrêt ou du maintien de la bithérapie uniquement lors de la réalisation de soins dentaires à risque hémorragique faible ou modéré. Cependant, les actes bucco-dentaires responsables de saignements importants et donc plus difficilement contrôlables impose la mise en œuvre d'autres attitudes thérapeutiques. Tout d'abord, il est essentiel que le praticien ainsi que le médecin prescripteur évaluent de façon rigoureuse les risques hémorragiques et thrombotiques présentés par le patient afin d'apprécier au cas par cas la meilleure stratégie à adopter. Ainsi, deux attitudes vis à vis de la bithérapie peuvent être proposées : maintien ou arrêt partiel du traitement reposant sur l'arrêt du clopidogrel, du prasugrel ou du ticagrelor tout en poursuivant l'aspirine. L'arrêt partiel de la bithérapie présente un double objectif, d'une part la diminution du risque hémorragique permis par la suppression de la thiénoxydine et d'autre part l'assurance d'une protection vis-à-vis du risque thrombotique grâce à la poursuite de l'aspirine. L'intervalle de temps séparant l'arrêt de la thiénoxydine antiplaquettaire et le geste chirurgical dépend de la molécule médicamenteuse utilisée par le patient. Il conviendra d'interrompre le clopidogrel 5 jours avant l'intervention de chirurgie dentaire, 7 jours avant pour le prasugrel et enfin 3 à 7 jours pour le ticagrelor ^{(87) (88)}.

La reprise de la bithérapie doit être réalisée le plus tôt possible (le jour même de l'intervention voire le lendemain) après le geste invasif en l'absence de complications hémorragiques majeures (réintervention avec reprise de l'hémostase locale ou nécessité d'une transfusion

sanguine) et que les paramètres de l'hémostase soient corrects. Concernant les patients traités par clopidogrel, la dose administrée lors de la reprise de l'agent antiplaquettaire devra tenir compte du risque thrombotique. Lorsque le risque thrombotique sera minime, une dose identique à celle retrouvée dans le traitement d'entretien habituel du patient sera suffisante ; en revanche un risque thrombotique majeur nécessitera le recours à une dose de charge de 600 mg afin de retrouver en moins de 24 heures l'effet biologique du médicament. Quant aux patients sous ticagrelor ou prasugrel, une reprise de la dose d'entretien sera réalisée quel que soit le risque thrombotique.

La durée de la bithérapie varie en fonction de la pathologie présentée par le patient. Elle dure généralement au minimum 6 mois et peut parfois être prolongée pendant un an.

Ainsi, elle permet éventuellement au chirurgien de pratiquer son intervention après l'arrêt de cette bithérapie lorsque bien entendu l'état du patient le permet.

En 2015, Branislav et son équipe se sont intéressés au sein d'une même étude à comparer les effets d'une mono et d'une bithérapie antiplaquettaire en terme de survenue de complications hémorragiques post-opératoires chez des patients devant subir un acte de chirurgie bucco-dentaire à faible risque hémorragique, type extraction simple unitaire ou multiple.

Pour cela, trois groupes d'individus ont été constitués de la manière suivante.

		<u>Groupe 1</u>	<u>Groupe 2</u>	<u>Groupe 3</u>
		<u>Bithérapie</u>	<u>Monothérapie</u>	<u>Contrôle</u>
<u>n</u>	homme	32	66	61
	femme	11	51	44
<u>Age</u>		61,1	63,4	61,2
<u>Traitement</u>	aspirine + clopidogrel	39		
	aspirine + ticlopidine	2		
	aspirine + prasugrel	2		
	aspirine		84	
	ticlopidine		20	
	prasugrel		13	

Suite aux diverses extractions réalisées au sein de cette cohorte de patients, des mesures d'hémostase locale ont été mises en place reposant sur l'utilisation d'éponges de collagène résorbables éventuellement associées à une suture au niveau de la plaie afin d'obtenir une hémostase locale correcte et efficace assurant une sécurité hémorragique optimale aux patients. Tous les patients ont été surveillés au cours des 2 heures suivant l'intervention afin de vérifier l'absence de saignements avant le retour à leur domicile. De plus un contrôle post-opératoire à été prévu à J1, J3 et J5 ou au minimum un contact téléphonique avec le chirurgien dans le but de vérifier l'état de santé du patient.

Certains auteurs ont établi les critères permettant de considérer la survenue de saignement comme une complication majeure suite à l'intervention chirurgicale : poursuite du saignement pendant plus de 12 heures, nécessité pour le patient d'appeler ou de consulter à nouveau le chirurgien, développement d'un hématome ou d'ecchymose, recours à une transfusion sanguine.

Dans le but de rechercher l'existence d'une éventuelle différence significative en terme de survenue de complications hémorragiques suite à la réalisation d'une ou plusieurs extractions dentaires chez des patients traités par mono ou bithérapie antiplaquettaire, les scientifiques ont utilisé le test statistique du chi deux.

Le tableau suivant présente pour chaque groupe de patients le nombre de dents extraites ainsi que le nombre de complications hémorragiques rencontrées.

		<u>Groupe 1</u>	<u>Groupe 2</u>	<u>Groupe 3</u>
		<u>Bithérapie</u>	<u>Monothérapie</u>	<u>Contrôle</u>
<u>Nombre d'extractions</u>		59	128	127
<u>Nombre de dents extraites</u>	<i>extraction unique</i>	23	62	49
	<i>extractions multiples</i>	36	66	78
<u>Nombre d'hémorragies post-opératoires</u>		1	0	0
<u>Nombre de sutures</u>		4	2	0

Aucun des patients inclus dans le groupe contrôle ou traité par une monothérapie antiplaquettaire n'a présenté de saignements post-opératoires. On note seulement un cas de complication hémorragique chez un malade appartenant à la cohorte de patient ayant une bithérapie antiplaquettaire. Ce saignement a facilement pu être contrôlé par une reprise de l'hémostase locale et de sutures au niveau de la plaie.

Enfin, on constate que le nombre d'individus ayant eu recours à des sutures complémentaires aux mesures classiques d'hémostase locale est relativement faible. Devant l'ensemble de ces constatations, les auteurs de cette étude concluent qu'il n'existe pas de différence significative concernant la survenue éventuelle d'effets indésirables hémorragiques suite à une intervention chirurgicale responsable d'un faible risque de saignement entre les patients traités par un ou plusieurs agents antiplaquetitaires.

Figure 32 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par bithérapie antiplaquettaire ⁽⁶²⁾

BITHERAPIE ANTIPLAQUETTAIRE

Chirurgie à faible risque hémorragique

Chirurgie à haut risque hémorragique

Avis obligatoire du médecin prescripteur

Risque thrombotique faible

Risque thrombotique élevé

**Pas d'arrêt du traitement
Prise en charge du patient en ville**

Monothérapie : maintien de l'aspirine et interruption de l'autre agent antiplaquettaire : 5 J pour le clopidogrel, 7J pour le prasugrel et 3 à 5 J pour le ticagrelor

Bithérapie et prise en charge hospitalière

Abstention thérapeutique

IV.1.3) Evaluation du risque hémorragique ^{(62) (66) (89)}

Pendant de nombreuses années, le temps de saignement (TS) constituait le principal test biologique capable d'évaluer le retentissement des antiplaquettaires sur l'hémostase. Il s'agissait d'un élément essentiel lors de la réalisation d'un bilan d'hémostase pré-opératoire.

En effet, certaines études mettent en évidence un allongement du TS chez les patients traités par des médicaments antiplaquettaires. On note un allongement du TS plus important chez les patients traités par les thiéno-pyridines qu'avec l'aspirine et plus important avec l'association aspirine + clopidogrel qu'avec chacun des antiplaquettaires pris isolément. Le dipyridamole, quant à lui, ne modifie pas le TS. Un allongement de ce test ne signifie pas forcément une augmentation du risque hémorragique. A l'inverse, un TS normal ne permet pas d'exclure un risque hémorragique.

Depuis les années 1990, des recherches ont montré que le TS avait une valeur prédictive positive et négative du risque hémorragique très faible rendant caduque son utilité pré-opératoire.

Actuellement, il existe deux types de tests permettant de suivre les traitements antiplaquettaires afin d'identifier des patients « mauvais répondeur » ou « résistant au traitement antiplaquettaire » :

- Test d'agrégation plaquettaire : mesure de la réactivité des plaquettes après stimulation par un agoniste.
- Test spécifique pour mesurer l'effet d'un médicament sur sa cible (taux de thromboxane B2 pour l'aspirine et test VASP pour le clopidogrel).

Cependant, ces tests de pratique courante ne sont pas recommandés pour l'évaluation du risque hémorragique. Aujourd'hui, il n'existe donc pas de test biologique validé en routine permettant d'identifier les patients traités par antiplaquettaires susceptibles de présenter une majoration du risque hémorragique.

L'évaluation du risque hémorragique repose donc essentiellement sur l'interrogatoire médical et l'examen clinique du patient. Il convient alors de rechercher de façon rigoureuse des facteurs de risque pouvant favoriser la survenue de complications hémorragiques : présence d'une inflammation locale ou d'une infection, expérience du praticien insuffisante, décollement de la muqueuse linguale, troubles de l'hémostase, interactions médicamenteuses.

IV.1.4) Gestion du risque hémorragique ⁽⁶²⁾ ⁽⁶⁶⁾

Suite à une intervention de chirurgie buccale, les complications hémorragiques susceptibles de survenir chez des patients traités par antiplaquettaires sont dans la majorité des cas d'origine locale et de bon pronostic. Une mauvaise technique chirurgicale, l'absence d'une hémostase adaptée ou encore le non respect des conseils post-opératoires constituent les principales causes de survenue de complications hémorragiques. Les hospitalisations en urgence suite à la survenue d'hémorragies post-opératoires graves restent exceptionnelles. Pour illustrer ce propos, la littérature scientifique rapporte seulement deux cas dont celui d'un homme de 30 ans, ayant subi il y a quelques années une transplantation rénale. Ce dernier, traité quotidiennement par une faible dose d'aspirine (150mg/j), a été pris en charge pour une gingivectomie dans le but d'éliminer une croissance excessive de tissu gingival. Suite à l'intervention bucco-dentaire, un protocole d'hémostase locale a été réalisé par une compression à l'aide de gazes dans le but d'éviter l'apparition de complications hémorragiques. Cependant, une heure après l'intervention, le patient a présenté un saignement très important au niveau de la plaie révélant la présence d'un caillot sanguin de grande taille. Des mesures d'hémostase locale identiques à celle mise en œuvre initialement ont été immédiatement réalisées mais n'ont pas permis l'arrêt du saignement. Ainsi, une injection d'un composé anesthésique local contenant un dérivé adrénaliné afin d'induire une vasoconstriction associée à une compression locale ont été effectués conduisant tout de même à un échec de la maîtrise du saignement. Les auteurs associent cette hémorragie grave et non contrôlée par les mesures d'hémostase locale à la prise d'aspirine à faible dose responsable d'une inhibition irréversible des fonctions plaquettaires ⁽⁹⁰⁾.

Par conséquent, le patient a dû être transféré dans un centre spécialisé afin de recevoir une transfusion plaquettaire.

La prise en charge de ces complications repose sur la reprise de l'hémostase locale associée à l'utilisation d'hémostatiques chirurgicaux. En cas d'échec, le patient doit être pris en charge dans une structure hospitalière où des examens biologiques complémentaires seront effectués (rechercher d'une affection hépatique, troubles de la coagulation). Contrairement aux AVK, il n'existe pas d'antidote permettant de reverser les effets pharmacologiques des antiplaquettaires. Certains auteurs relatent dans leurs études la possibilité d'avoir recours à la desmopressine ou à une transfusion plaquettaire. Cependant, aucune étude scientifique ne permet à l'heure actuelle de valider un tel procédé.

IV.1.5) Cas particulier de l'aspirine à forte dose ⁽⁶⁶⁾

L'aspirine est un composé chimique possédant des propriétés antiplaquettaires à faible dose (dès 75 mg/jour) et antalgiques, anti-inflammatoires ou antipyrétiques à forte dose (dès 500 mg/jour). Dans le cadre de ces dernières indications, l'objectif thérapeutique n'est plus la prévention des complications thromboemboliques. Ainsi, la prise en charge de ces patients traités par aspirine à fortes doses et devant bénéficier de soins bucco-dentaires est largement facilitée. En effet, les nombreuses alternatives thérapeutiques assurant le contrôle de la douleur et de l'inflammation permettent alors un arrêt de l'aspirine avant la réalisation d'actes de chirurgie dentaire afin de limiter le risque hémorragique. Deux essais croisés en double aveugle se sont attachés à comparer le risque de saignement per et post-opératoire suite à la prise d'aspirine, d'un placebo ou encore de paracétamol.

Le premier essai, aspirine versus placebo, regroupant 23 patients permet de mettre en évidence un saignement faible suite à la prise d'1 g d'aspirine la veille de l'intervention chirurgicale et de 2 g au cours des 3 jours suivants. Le second essai, aspirine versus paracétamol, inclut 32 patients. Il montre que le saignement n'est pas significativement différent entre les deux groupes après la prise de 500 mg d'aspirine la veille de l'intervention et dans les 3 jours qui suivent. En conclusion, la réalisation de soins dentaires conservateurs (endodontie, soins prothétiques) est possible chez un patient traité par aspirine à fortes doses. Quant aux interventions chirurgicales programmées (extraction, pose d'implant), il est recommandé d'arrêter l'aspirine environ 5 jours avant le geste chirurgical et de réintroduire le traitement dans les 48 heures suivant l'intervention.

IV.2) Les AVK

IV.2.1) Notion d'épidémiologie ⁽⁶²⁾ ⁽⁶⁷⁾

Parmi les 4% de la population française sous traitement anticoagulant, plus d'un million bénéficie d'un traitement par AVK. Ces médicaments historiques sont indiqués dans le traitement préventif de la maladie thromboembolique dans le but d'empêcher un thrombus déjà formé de grossir et d'entraîner des complications thromboemboliques graves voire mortelles.

Deux tiers des prescriptions d'AVK relèvent de la cardiologie (valvulopathies, troubles du rythme...) tandis que moins de 20% concernent la pathologie veineuse thrombo-embolique (MTEV).

Dans les indications propres à la cardiologie, le traitement est en général prescrit à vie, en revanche dans le cas des pathologies veineuses le traitement peut être plus court et varie de 3 mois à un an. Dans ce dernier cas, l'opportunité de réaliser la chirurgie après arrêt du traitement peut être une option intéressante.

La MTEV regroupe différentes pathologies telles que la thrombose veineuse superficielle (TVS), la thrombose veineuse profonde (TVP) ainsi que l'embolie pulmonaire (EP).

En France, l'incidence de la TVP et de l'EP est respectivement de 1,24/1000 habitants/an et de 0,6/1000 habitants/an. Elle est responsable de 10 000 décès par an. Un grand nombre de chirurgie (orthopédique, abdominale, urologie, gynécologie) est corrélé à un risque important de survenue de TVP, d'où la nécessité absolue d'instaurer chez le patient un traitement prophylactique.

Les principales causes de cardiopathies emboligènes sont l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA), les cardiopathies valvulaires et l'infarctus du myocarde (IDM) compliqué. Ces dernières sont associées à un risque de 20% de développer un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Entre 750 000 et 1 000 000 de patients souffrent d'ACFA (forme d'arythmie cardiaque la plus fréquente).

La prévalence des cardiopathies valvulaires s'élève à moins de 2% et augmente avec l'âge. Parmi les 100 000 patients développant un IDM chaque année, on note un taux de mortalité égal à 13% au cours de la première année.

La plupart des ordonnances émanent d'un médecin spécialiste en étroite collaboration avec le praticien traitant et le laboratoire d'analyse médicale.

L'équilibre thérapeutique de ces traitements est souvent difficile à obtenir et la dose d'AVK pour chaque patient est loin d'être standardisée car la sensibilité du malade au médicament est

imprévisible. Cette posologie devra être ajustée en fonction des résultats de l'INR, sans pour autant négliger les interactions médicamenteuses et les habitudes alimentaires. Pour faciliter l'observance vis à vis du traitement, le pharmacien joue un rôle majeur dans l'éducation thérapeutique de son patient.

IV.2.2) Stratégie thérapeutique ⁽⁶²⁾ ⁽⁶⁷⁾

Environ 10% des patients traités par AVK subissent chaque année une intervention chirurgicale. On distingue trois attitudes cliniques possibles :

- Maintien du traitement anticoagulant avec ou sans modification de la posologie
- Arrêt du traitement sans relais héparinique
- Arrêt du traitement avec relais héparinique

En chirurgie orale, la gestion des patients sous AVK dépend en premier lieu de l'importance de la chirurgie envisagée (chirurgie à faible ou haut risque hémorragique). Dans le cadre d'une chirurgie buccale à haut risque hémorragique, l'importance du risque thrombotique sera déterminante dans le choix de la stratégie thérapeutique.

Ces différents paramètres doivent être rigoureusement évalués chez le patient afin de garantir le meilleur rapport bénéfice/risque.

IV.2.2.a) Chirurgie à faible risque hémorragique

Pendant de nombreuses années, l'arrêt du traitement AVK et la mise en place d'un traitement relais héparinique correspondaient à l'option thérapeutique de choix pour permettre la réalisation d'actes chirurgicaux chez les patients traités par de tels médicaments. Les dernières recommandations préconisent désormais en première intention la poursuite de la thérapie anticoagulante efficace pour les actes de chirurgie orale responsables d'un risque hémorragique faible.

Cette nouvelle attitude thérapeutique a été établie à partir des résultats issus de diverses études scientifiques.

En 2011, Karsh et coll ⁽⁹¹⁾ publient une étude regroupant 40 patients porteurs de prothèses valvulaires traités par warfarine avec un INR compris entre 3 et 4 dont le but est d'évaluer la sécurité hémorragique lors d'extraction dentaire tout en poursuivant le traitement AVK sans mise en place d'un traitement relais héparinique. Les malades incluent dans cette étude sont répartis en quatre groupes selon l'attitude thérapeutique choisie. Pour chacun d'eux, la perte sanguine est appréciée en mesurant la quantité de sang imbibée au niveau de compresses

pendant les 20 premières minutes. Les résultats de cette mesure figurent dans le tableau suivant.

<u>GROUPE</u>	<u>RESULTAT</u>
Warfarine seule	2486 ± 1408 mg
Relais warfarine- HBPM	999 ± 425 mg
Relais warfarine- HNF	1288 ± 982 mg
Contrôle	1736 ± 876 mg

Des mesures d'hémostase locale reposant sur une compression à l'aide d'une mèche d'oxycellulose ainsi que des points de sutures sont mises en place pour chacun des patients afin de prévenir la survenue de complications hémorragiques. Aucun patient n'a présenté de saignement grave et le nombre de compresses utilisées ne diffère pas significativement selon les groupes.

Les patients ayant poursuivi leur traitement par warfarine durant l'extraction dentaire présentent une perte sanguine certes plus importante que l'ensemble des autres patients mais de faible intensité et aisément contrôlable grâce à la mise en place de mesures d'hémostase conventionnelle. Ainsi, les auteurs recommandent le maintien du traitement par AVK lors de la réalisation d'actes bucco-dentaires entraînant un faible risque hémorragique chez les patients ayant un INR < 4.

Ces résultats sont confortés par les conclusions issues d'une étude française. Cette dernière regroupant 2389 patients ayant subi une ou plusieurs extractions dentaires sans interrompre le traitement par AVK montre uniquement la survenue de complications hémorragiques majeures chez 2 patients.

Une revue de littérature scientifique relate un article publié par Wahl en 1998 ⁽⁹²⁾ où il s'est intéressé à comparer l'incidence et la morbidité des complications hémorragiques suite à des interventions de chirurgie orale réalisées chez des patients qui ont poursuivi leur traitement par anticoagulant oral à celles des complications thromboemboliques retrouvées chez des patients ayant interrompu leur traitement.

Cette étude rapporte la réalisation de 2014 procédures dentaires dont 1964 actes à faible risque hémorragique type extraction dentaire. L'ensemble des 774 patients qui ont poursuivi

leur traitement anticoagulant oral avaient un INR<4. La plupart des individus ayant poursuivi leur traitement anticoagulant n'ont pas présenté de saignements sévères après l'intervention chirurgicale. La survenue de complications hémorragiques a concerné seulement 12 individus (<2%) inclus dans cette étude. Pour 5 d'entre eux, le saignement était lié à une anticoagulation excessive et a largement pu être maîtrisé par la mise en œuvre de nouvelles mesures d'hémostase locale. 3 patients ont présenté des effets indésirables hémorragiques suite à l'introduction concomitante d'une antibioprofylaxie (500 mg d'amoxicilline 3 fois par jour pendant 7 jours) dans le but de prévenir une éventuelle infection postopératoire. L'INR préopératoire de ces patients était situé dans la zone thérapeutique (entre 2,01 et 3,51), cependant la prise d'antibiotique à haute dose assurant une protection efficace vis-à-vis de potentiels agents infectieux a été responsable d'une augmentation importante de la valeur de l'INR (environ 9) entraînant ainsi la survenue de saignements plus ou moins importants. On notera tout de même pour un patient la nécessité d'une transfusion de plasma frais congelé et de globules rouges ainsi que l'administration de vitamine K.

Concernant les 493 patients ayant arrêté leur traitement AVK avant l'acte dentaire, 5 patients ont été victimes de complications thrombotiques graves dont 4 mortelles. Cette constatation renforce l'augmentation non négligeable du risque thrombotique induite par un arrêt même temporaire du traitement anticoagulant oral par AVK et renforce la nécessité absolue d'une évaluation rigoureuse par les différents professionnels de santé de la balance bénéfice/risque.

En 2005, Akopov et coll⁽⁹³⁾ sont à l'origine d'une étude rétrospective réalisée sur une période de douze mois portant sur l'incidence des AVC ischémiques d'origine cardiaque. Ce travail montre que sur les 197 cas AVC ischémique d'origine cardiaque, 14 (7,1%) se sont manifestés au cours d'une période d'interruption du traitement par warfarine en vue d'une intervention chirurgicale programmée. L'ensemble de ces 14 malades (8 hommes et 6 femmes) âgés de 54 à 91 ans présentait un traitement chronique anticoagulant par warfarine depuis plus d'un an et avaient stoppé ce dernier en moyenne 5,4 jours avant l'acte chirurgical.

Une étude randomisée⁽⁹⁴⁾ et ouverte a été réalisée chez 70 patients dans le but d'étudier l'influence de la poursuite ou de l'arrêt du traitement par warfarine sur le risque de saignement suite à une intervention responsable d'un risque hémorragique mineur (exemple des extractions dentaires).

Les patients inclus dans cet essai sont répartis de la manière suivante :

	<u>Population</u>	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>	<u>Age moyen</u>
<u>GROUPE 1</u> <u>« contrôle »</u>	35	23	12	64,2 ans
<u>GROUPE 2</u> <u>« étude »</u>	35	17	18	62,4 ans

Tous les malades participant à cette étude présentent un INR compris en 2 et 4 avec une moyenne évaluée à 3,4.

Les patients appartenant au groupe 1 ont arrêté leur traitement AVK deux jours avant la réalisation de la procédure dentaire. Un INR pré-opératoire a été effectué, le matin de l'intervention, chez tous les patients afin de vérifier que ce dernier était bien inférieur à 2 (condition nécessaire pour la réalisation de l'acte chirurgical). Dans le cas où le patient ne présente pas la valeur d'INR requise, l'intervention devra être reportée ultérieurement. Les malades du groupe 2 ont quant à eux poursuivi leur traitement par warfarine.

La procédure chirurgicale ainsi que les mesures d'hémostase locale mises en place (compression avec des gazes et sutures) sont identiques pour les deux groupes.

Aucun patient de l'étude n'a présenté de saignement dans les 30 minutes qui ont suivi l'opération. On note quelques hémorragies de très faibles intensités dans les 24 heures post-opératoires chez 3 patients du groupe « contrôle » et chez 2 patients du groupe « étude ». Ces complications hémorragiques mineures ont été maîtrisé grâce à une compression mécanique réalisée à l'aide de gazes. Il ressort de cette étude que pour des patients traités par AVK et ayant un INR situé entre 2 et 4, le taux de saignement post-opératoire n'est pas significativement différent entre le groupe « contrôle » et le groupe « étude ».

La vulgarisation de l'implantologie dentaire a conduit certains auteurs à évaluer ce risque hémorragique pour la pose d'implant chez des patients sous AVK sans risque médical associé. A ce titre, l'étude cas-témoin de Bacci et coll ⁽⁹⁵⁾ en 2011, permet de comparer les complications hémorragiques post-opératoires sur deux populations. Le premier échantillon formé par 451 patients correspond à des patients sous AVK avec un INR compris entre 1,8 et 4 mesuré une heure avant la chirurgie. Le deuxième échantillon comprend 449 personnes ne

bénéficiant pas d'un traitement anticoagulant. Les mesures d'hémostase locale sont strictement identiques pour les deux groupes (gaze d'oxycellulose, compression avec une compresse imbibée d'acide tranexamique pendant 30 minutes et sutures). Les résultats obtenus à l'issu de cette enquête sont présentés dans le tableau qui suit.

	<u>Population</u>	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>	<u>Age</u> <u>moyen</u>	<u>Nombre de complications</u> <u>hémorragiques</u>
<u>GROUPE 1</u> « poursuite de l'AVK »	451	246	205	63,5 ans	7 → 2 cas 2 jours après l'intervention → 1 cas 6 jours après l'intervention
<u>GROUPE 2</u> « contrôle »	449	202	247	66,4 ans	4 → 2 jours après l'intervention
<u>Incidence</u>	<i>GROUPE 1 : 1,55%</i>		<i>GROUPE 2 : 0,89 %</i>		

L'ensemble des complications hémorragiques a été traité avec succès par une pression mécanique avec de l'acide tranexamique. Aucun cas de saignement majeurs mettant en jeu le pronostic vital du patient n'a été rapporté.

Les auteurs précisent que l'incidence des saignements post-opératoires dans le cadre de la chirurgie implantaire n'est pas significativement différente entre les deux groupes de patients ayant participé à cette étude.

La modification de la posologie ou la mise en place d'un traitement substitutif n'apportent aucune amélioration significative pour des interventions de chirurgie orale de routine à faible risque hémorragique et ce quelle que soit la valeur de l'INR et du risque thrombo-embolique.

De nombreux articles scientifiques se sont attachés à étudier les conséquences du maintien ou de l'arrêt d'un traitement AVK chez des patients ayant besoin de soins dentaires.

Les différentes enquêtes ont mis en évidence que le risque de saignement suite à une intervention de chirurgie orale à faible risque hémorragique est minime chez les patients présentant une thérapie anticoagulante ; l'incidence de ces complications n'étant pas significativement différentes avec celle des patients non traités par de tels médicaments. De plus, l'ensemble des saignements post-opératoires ont pu aisément être pris en charge par la

mise en œuvre de mesures d'hémostase locales conventionnelles (gazes ou éponges, sutures et compresses d'acide tranexamique). La littérature scientifique rapporte un très faible nombre de cas de saignements majeurs nécessitant une hospitalisation, mettant en jeu le pronostic vital du patient ou nécessitant le recours à une transfusion. Enfin, on note un nombre non négligeable d'évènements thromboemboliques survenus pendant ou après l'arrêt du traitement anticoagulant en vue de la réalisation de l'intervention de chirurgie orale. Ainsi, on considère aujourd'hui, que quel que soit le risque thrombo-embolique, la chirurgie dento-alvéolaire ne nécessite pas la suspension du traitement AVK et la mise en place d'un traitement de substitution héparinique.

A partir de ces conclusions, un consensus entre les sociétés scientifiques a permis l'élaboration d'une stratégie thérapeutique afin d'assurer aux patients une sécurité hémorragique acceptable et prévenir ainsi l'apparition de complications indésirables. Pour cela, une mesure pré-opératoire de l'INR est indispensable idéalement 24 heures et au maximum 72 heures avant l'intervention afin de vérifier que la valeur de ce paramètre est stable et inférieure à 4. Dans ces conditions et en association à la mise en œuvre systématique de mesures d'hémostase locale efficaces, le saignement post-opératoire devrait être parfaitement maîtrisé en pratique de ville.

Si l'INR du patient est supérieur ou égal à 4 ou encore instable, l'intervention chirurgicale devra être reportée. Il sera alors nécessaire que le médecin prescripteur mette en place des mesures correctrices (saut d'une prise, prise de vitamine K, hospitalisation) dans le but de ramener la valeur de l'INR dans la zone thérapeutique.

Al-Mubarak et al. ^{(96) (97)} réalisent une étude contrôlée randomisée dans le but d'évaluer les conséquences hémorragiques et thrombotiques suite à l'arrêt d'un traitement au long cours par AVK en vue de la réalisation d'extractions dentaires. Cette étude comprend 168 patients traités quotidiennement par 2 à 10 mg de warfarine depuis plus d'un an. Ces derniers ont été réparti dans 4 groupes différents.

<u>Groupe</u>	<u>Age moyen</u>
1 : pas de sutures et arrêt warfarine	53,6 ± 15,3
2 : pas de sutures et maintien warfarine	51,2 ± 14
3 : sutures et arrêt warfarine	49,3 ± 12,3
4 : sutures et maintien warfarine	54,5 ± 14,6

Les patients concernés par un arrêt temporaire de la warfarine ont dû interrompre leur traitement 2 jours avant l'intervention chirurgicale et reprendre ce dernier 72 heures après l'acte. Pour chacun des patients de la cohorte, une mesure d'INR a été réalisée le jour de l'extraction, puis à J1, J3 et J7 (jour du contrôle de l'état de cicatrisation de plaie).

<u>Groupe</u>	<u>INR</u>			
	<u>J0</u>	<u>J1</u>	<u>J3</u>	<u>J7</u>
1 : pas de sutures et arrêt warfarine	1,7 ± 0,6	1,5 ± 0,5	2 ± 0,8	2,2 ± 0,7
2 : pas de sutures et maintien warfarine	2,3 ± 0,7	2,4 ± 0,7	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,6
3 : sutures et arrêt warfarine	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,5	1,9 ± 0,7	2,2 ± 0,7
4 : sutures et maintien warfarine	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,8	2,5 ± 0,6	2,6 ± 0,8

Les patients appartenant au groupe 2 et 4 présentent une valeur d'INR à J0 et J1 significativement plus élevée que celle des patients inclus dans les groupes 1 et 3. La réintroduction de la warfarine chez les patients ayant stoppé temporairement leur traitement a permis une augmentation progressive de la valeur de l'INR entre J3 et J7. Il n'existe pas de différence significative concernant la valeur de l'INR entre les 4 groupes à J7.

<u>Groupe</u>	<u>% de patients sans saignement</u>			<u>% de patients avec saignement</u>		
	<u>J1</u>	<u>J3</u>	<u>J7</u>	<u>J1</u>	<u>J3</u>	<u>J7</u>
1	27	50	71	12	4	0
2	26	50	72	23	3	0
3	45	65	76	18	3	4
4	36	59	69	31	6	0

Les auteurs rapportent un pourcentage de saignements postopératoires plus faible chez les patients ayant un INR compris entre 1 et 2 (12,9%) ou 2 et 3 (18,9%) par rapport à ceux présentant une valeur d'INR supérieure à 3 (52,4%). Aucun cas de saignements graves nécessitant une reprise chirurgicale n'a été rapporté au cours de cette étude.

Le niveau de l'anticoagulation ne constitue pas un facteur de risque de survenue de saignement grave ; ainsi des interventions telles que des extractions dentaires peuvent être aisément pratiquées en toute sécurité tout en poursuivant le traitement habituel par warfarine à condition que le patient présente un $INR \leq 3$ et que des mesures conventionnelles d'hémostase locale soient mises en place à la fin de l'intervention chirurgicale.

Une étude prospective proposée par Sacco et al. ⁽⁹⁸⁾ a permis d'étudier la nécessité de stopper un traitement par AVK. Cette enquête regroupe 131 patients traités depuis au moins 1 mois par un anticoagulant oral pour diverses raisons (valves prothétiques, fibrillation auriculaire, thrombose veineuse, valvulopathie). Au cours de cet essai, 511 extractions dentaires et 6 exérèses de kystes ont été réalisés par le même chirurgien chez l'ensemble de ces patients. Les auteurs ont choisi de former deux groupes de malades. Les patients inclus dans le premier groupe, dénommé groupe A ont diminué la posologie de leur AVK au cours des 72 heures précédant la chirurgie dans le but d'obtenir un INR compris entre 1,5 et 2 le jour de l'intervention. Les malades formant le second groupe, appelé groupe B, n'ont pas réduit le dosage de leur AVK mais des mesures d'hémostase locale ont été mises en œuvre dès la fin de l'opération (acide tranexamique, gaze d'oxycellulose ou éponge de collagène).

	<u>Groupe A</u>	<u>Groupe B</u>
<u>Age</u>	64 ± 11	61 ± 12
<u>INR</u>	1,77 ± 0,26	2,89 ± 0,42

Il a été demandé à l'ensemble de la cohorte de patients de surveiller la survenue éventuelle d'hémorragies et de noter la sévérité ainsi que la durée de celles-ci. Après la procédure, les patients du groupe A reprennent leur traitement à la dose habituelle afin de retrouver leur valeur d'INR classique.

Tous les patients ont été convoqués 7 jours après l'opération pour un contrôle de la cicatrisation de la plaie.

Seuls certains patients du groupe B ont eu recours à un lavage buccal à l'aide d'acide tranexamique pendant 6 jours après la procédure chirurgicale. Cependant, les auteurs rappellent que cet événement ne doit pas être considéré comme un effet indésirable hémorragique postopératoire car il n'a pas été nécessaire d'effectuer une reprise chirurgicale

au niveau de la plaie avec mise en place de nouveaux agents hémostatiques locaux. L'utilisation d'agents hémostatiques supplémentaires a été retrouvée 10 fois (15,1%) dans le groupe A et 6 fois (9,2%) dans le groupe B. Aucun événement thromboembolique postopératoire ou dans les mois suivants n'a été rapporté. Cette étude confirme qu'il n'est pas nécessaire de modifier le dosage d'un traitement chronique par un AVK lorsque ce dernier doit subir une intervention de chirurgie orale.

Les diverses études scientifiques citées précédemment présentent la valeur de l'INR du patient traité au long cours par un AVK comme un critère majeur et déterminant dans la prise en charge de ces malades lors de la mise en œuvre de soins ou de chirurgie bucco-dentaire. Ainsi en 2011, Blinder et al⁽⁹⁹⁾ se sont intéressés à évaluer le lien entre la survenue de saignements postopératoires et la valeur de l'INR.

Pour cela, une cohorte composée de 249 patients (144 hommes et 105 femmes) âgés de 33 à 93 ans a été constituée. Ces derniers, traités par warfarine pour valvulopathie, prothèse valvulaire ou encore fibrillation atriale, ont consulté un chirurgien-dentiste en vue de la réalisation d'une ou plusieurs extractions dentaires. Dans le cadre de cette étude, 543 extractions ont été pratiquées par deux chirurgiens différents sans interruption du traitement AVK des patients. Dès la fin de l'intervention, les mesures conventionnelles d'hémostase locale ont été mises en place afin de maîtriser le saignement postopératoire. Les malades participant à cette analyse ont été répartis en 5 groupes en fonction de la valeur de leur INR. Les résultats obtenus pour chacun des groupes de malades en termes de complications hémorragiques postopératoires sont présentés au sein du tableau ci-dessous.

Groupe	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>INR</u>	1,55-1,99	2-2,49	2,5-2,99	3-3,49	>3,5
<u>INR moyen</u>	1,74	2,25	2,63	3,28	3,8
<u>Nombre de patients</u>	59	78	59	30	23
<u>Nombre d'hommes</u>	33	41	35	23	13
<u>Nombre de femmes</u>	26	37	24	7	10
<u>Nombre d'extractions</u>	40-93	37-81	41-90	40-78	39-86
<u>Parodontites</u>	116	134	91	44	38
<u>Caries</u>	33	33	36	11	5
<u>Nombre de complications</u>	3	10	9	5	3
<u>INR moyen lorsque hémorragies</u>	1,66	2,24	2,77	3,22	4,01

Les résultats montrent la survenue de complications hémorragique chez 30 patients inclus dans cette étude. Les tests statistiques effectués par les auteurs ne révèlent pas de différence significative entre la valeur moyenne de l'INR chez les patients ayant présenté des complications hémorragiques et celle des malades n'ayant pas eu de saignements postopératoires. Cet article conforte l'attitude thérapeutique des praticiens de santé reposant désormais sur la poursuite du traitement par AVK chez les patients devant subir des actes de chirurgie dentaire et non plus sur l'arrêt temporaire du traitement avec mise en place d'un traitement substitutif par une héparine. Comme le rappelle les auteurs, ce protocole de soins peut être envisagé seulement dans le cas où des mesures d'hémostase locale sont mises en place afin de contrôler efficacement les saignements postopératoires et de prévenir ainsi l'apparition d'effets indésirables hémorragiques.

En 1996, Souto et al. ⁽¹⁰⁰⁾ proposent une étude prospective randomisée, dans le but de comparer les différences entre plusieurs protocoles préopératoires, chez des patients traités au long cours par un anticoagulant oral de la famille des AVK (acénocoumarol) et devant subir une ou plusieurs extractions dentaires. La survenue d'évènements thromboemboliques sous traitement anticoagulant, un antécédent de saignement suite à une extraction dentaire ou encore l'instauration de ce type de traitement depuis moins de 3 mois constituent des critères d'exclusion. Cette étude comprend initialement 64 patients (30 hommes et 34 femmes). Au début de l'enquête, une mesure de l'INR a été effectuée pour chacun des patients dans le but d'évaluer l'effet anticoagulant. Une valeur d'INR comprise entre 2 et 3 pour les patients souffrant d'une valvulopathie ou entre 2,5 et 4 pour les malades présentant une prothèse valvulaire mécanique (mitrale et/ou aortique) était requise pour la participation à cette étude scientifique.

Une nouvelle mesure de ce paramètre biologique a été réalisée juste avant la procédure chirurgicale. Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans les 4 groupes d'étude en fonction du sexe et de l'indication du traitement.

Parmi les 64 participants, 17 d'entre eux présentaient une maladie cardiaque d'origine valvulaire et les 47 autres étaient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique. Une modification des paramètres initiaux d'inclusion des patients dans les différents groupes a été nécessaire au cours de l'étude. Celle-ci a consisté à abaisser l'intervalle thérapeutique de l'INR des patients ayant une prothèse mitrale et/ou aortique entre 2,5 et 3,5. A partir de ce nouveau critère, 28 nouveaux patients ont pu être inclus dans cette enquête formant ainsi le groupe 5.

	<u>Protocole initial</u>	<u>Protocole modifié</u>
<u>Nombre de patients</u>	64	28
<u>Age</u>	59 ± 9,8	56,3 ± 9,4
<u>Femmes</u>	30	12
<u>Hommes</u>	34	16
<u>Prothèse mitrale et/ou aortique</u>	25	14
<u>Prothèse aortique</u>	22	7
<u>valvulopathie</u>	17	7

Les 82 extractions simples ainsi que les 10 extractions de deux dents adjacentes ont été réalisées par 3 chirurgiens différents.

Le tableau suivant présente le protocole thérapeutique mis en œuvre dans chacun des groupes de patients.

<u>Groupe</u>	<u>Jour</u>	<u>Dose</u>	<u>Héparinothérapie</u>	<u>Agent antifibrolytique</u>
<u>G0</u>	J2	½ dose	NON	Administration orale de 4 grammes d'acide aminoprocaïque
	J1	½ dose	7,5 UI/12 h	
	J0	usuelle	7,5 UI/12 h	
<u>G1</u>	J2	½ dose	NON	Bain de bouche d'acide tranexamique
	J1	½ dose	7,5 UI/12 h	
	J0	usuelle	7,5 UI/12 h	
<u>G2</u>	J2	½ dose	NON	Bain de bouche d'acide aminoprocaïque
	J1	½ dose	7,5 UI/12 h	
	J0	usuelle	7,5 UI/12 h	
<u>G3</u>	J0	usuelle		Bain de bouche d'acide tranexamique
<u>G4</u>	J0	usuelle		Bain de bouche d'acide aminoprocaïque
<u>G5</u>	J0	usuelle		Bain de bouche d'acide tranexamique

Les différents chirurgiens ont recommandé pour l'ensemble de la cohorte de patients d'effectuer des bains de bouche avec un agent antifibrinolytique (1 ampoule pendant 2 minutes toutes les 6 heures pendant 2 jours).

La valeur moyenne de l'INR ainsi que le nombre de complications hémorragiques dans chaque groupe ont été évalués.

	<u>G0</u>	<u>G1</u>	<u>G2</u>	<u>G3</u>	<u>G4</u>	<u>G5</u>
<u>n</u>	13	12	14	12	13	28
<u>INR</u>	2,5	2,93	2,5	3,29	3,5	2,82
<u>%</u> <u>d'hémorragiques</u> <u>légères</u>	85	50	64	83	69	96
<u>%</u> <u>d'hémorragiques</u> <u>sévères</u>	15	50	36	17	31	4

Les auteurs rapportent qu'il n'existe pas de différence significative entre les groupes de patients en fonction de l'âge, du sexe, de l'indication du traitement anticoagulant, de l'hypertrophie gingivale ou encore du traumatisme chirurgical. Les malades n'ayant pas diminué en préopératoire leur dose d'anticoagulant (groupe 3 et 4) présentent une valeur d'INR plus élevée que celui des patients des groupes 0, 1, 2 et 3 où la dose d'acénocoumarol a été diminuée. La survenue de complications hémorragiques ne semble pas différer entre les groupes 1 et 2, 3 et 4 ou encore 0 et 1, 2, 3, 4 ou 5. En revanche, il existe une différence significative en terme de complications hémorragiques entre les patients appartenant au groupe 5 et 1, 2, 3 ou 4. Cette étude met en évidence l'importance de l'utilisation par le chirurgien d'un agent antifibrinolytique suite à l'intervention chirurgicale, du fait de la présence dans la salive d'activateurs de la fibrinolyse et d'absence d'inhibiteurs physiologiques, celle-ci afin de prévenir au mieux l'apparition d'évènements indésirables hémorragiques.

Le protocole thérapeutique mis en place dans les groupes 1 et 2 étaient similaires à l'exception de la nature de l'agent antifibrinolytique utilisé. L'absence de différence significative entre ces deux groupes en terme d'accidents hémorragiques montre que le composé antifibrinolytique utilisé n'influence pas la garantie hémostatique.

Figure 33 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par AVK lors d'une chirurgie à faible risque hémorragique ⁽⁶²⁾

Chirurgie à faible risque hémorragique

Contrôle de l'INR

INR < 4

**Pas d'arrêt du traitement
Prise en charge du patient en ville**

INR ≥ 4

Report de l'intervention et contact avec le médecin prescripteur + mesures correctrices

IV.2.2.b) Chirurgie à haut risque hémorragique (62) (67) (87) (88)

Les patients traités par AVK susceptibles de subir une intervention chirurgicale à haut risque hémorragique sont exposés à la survenue de saignements relativement importants. Le choix entre l'arrêt, le maintien ou la mise en place d'un traitement substitutif héparinique est complexe. En effet, l'interruption momentanée du traitement antithrombotique paraît être la meilleure solution pour limiter le saignement postopératoire mais ne permet pas d'assurer la protection maximale pour le patient contre d'éventuelles complications thrombotiques. C'est pourquoi il est indispensable que le médecin prescripteur du traitement évalue de façon rigoureuse le risque thrombotique du patient afin de mieux apprécier les risques liés à un éventuel arrêt de l'AVK. En fonction du risque thrombotique (faible ou élevé) associé à la pathologie présentée par le patient, la stratégie thérapeutique à mettre en place sera différente. Une étude espagnole ⁽¹⁰¹⁾ considère que les patients présentant un risque thromboembolique élevé ont un risque thrombotique artériel annuel d'au moins 10%.

Ce risque est faible pour les patients ayant un risque thrombotique artériel annuel de moins de 5% et un risque thrombotique veineux de moins de 2%.

<u>Risque thrombo-embolique faible</u>	<u>Risque thrombo-embolique élevé</u>
<ul style="list-style-type: none">• arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire sans antécédent thromboembolique• maladie thromboembolique veineuse à risque modéré• thrombose veineuse > 6 mois	<ul style="list-style-type: none">• patient porteur de valves cardiaques mécaniques• arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire avec antécédent thromboembolique• maladie thromboembolique veineuse à haut risque (thrombose veineuse profonde proximale, embolie pulmonaire < 3 mois, malade thromboembolique récidivante idiopathique)• thrombose veineuse < 3 mois• syndrome coronarien récent• accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire récent < 1 mois

Tableau XLIV : Risque thrombo-embolique selon l'HAS (87) (88)

Le risque thromboembolique d'un patient varie en fonction de l'indication du traitement et des éventuels facteurs de comorbidités associés.

Ainsi, en 2012, Douketis et coll. ^{(102) (103) (104)} s'est attaché à estimer le taux de survenue d'évènements thrombotiques des patients traités au long cours par des AVK. Ces évènements thromboemboliques peuvent être responsables de conséquences cliniques graves voire fatales dans certains cas : accident vasculaire cérébral, ischémique cardiaque ou thrombose chez les patients porteurs de valves mécaniques.

Ce taux est de 0,6% chez les patients ayant une maladie thromboembolique veineuse, de 0,57% chez les patients présentant une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire et de 0,8% chez les patients porteurs de valves mécaniques. Cette étude montre également que le pourcentage de récurrences suite à l'interruption du traitement anticoagulant est plus important au cours du premier mois et d'autant plus élevé pour les patients pour lesquels le risque thrombogène est important.

- **Cas des patients à faible risque thrombotique**

Des scientifiques ont réalisé une étude ⁽¹⁰⁵⁾ dont le but était de déterminer la fréquence de survenue d'évènements thrombotiques et hémorragiques dans les 30 jours qui suivent une brève interruption du traitement par warfarine sans mise en place de relais héparinique en vue de la réalisation d'une procédure chirurgicale invasive. Sur les 1293 patients de l'échantillon (dont 43% de sujets de sexe féminin), pour un âge moyen de 71,9 ans, on note 7 individus qui ont présenté des évènements thromboemboliques. Pour cette étude, la durée de l'interruption du traitement par AVK n'a pas été identique pour l'ensemble des patients. Pour 80% d'entre eux, le traitement par AVK a été stoppé moins de 5 jours avant l'intervention. Parmi ceux qui ont rencontré des complications thromboemboliques, on note 3 cas pour lesquels l'arrêt de la warfarine a été initialisé plus de 7 jours avant l'intervention.

Cette étude met également en évidence 23 patients qui ont présenté des complications hémorragiques. Les résultats de cette étude permettent de montrer qu'un arrêt de courte durée (moins de 5 jours) du traitement AVK peut être associé à un faible risque de survenue de complications thromboemboliques. Ces conclusions ont été confirmées par d'autres études similaires.

Ainsi, pour les patients à risque thrombotique faible, lors d'intervention de chirurgie orale à haut risque hémorragique, l'HAS et le groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) recommande de suspendre le traitement par AVK sans mise en place d'un relais pré-

opératoire par héparine. Le protocole d'arrêt des AVK doit être parfaitement respecté. Il convient de suspendre le traitement 3 à 5 jours avant l'intervention chirurgicale et de le reprendre dans les 24 à 48 heures postopératoires. Dans le cas où la reprise des AVK n'est pas envisageable dans les 48 heures, il sera alors nécessaire de mettre en place un relais héparinique par HBPM ou HNF à dose curative ⁽⁶²⁾.

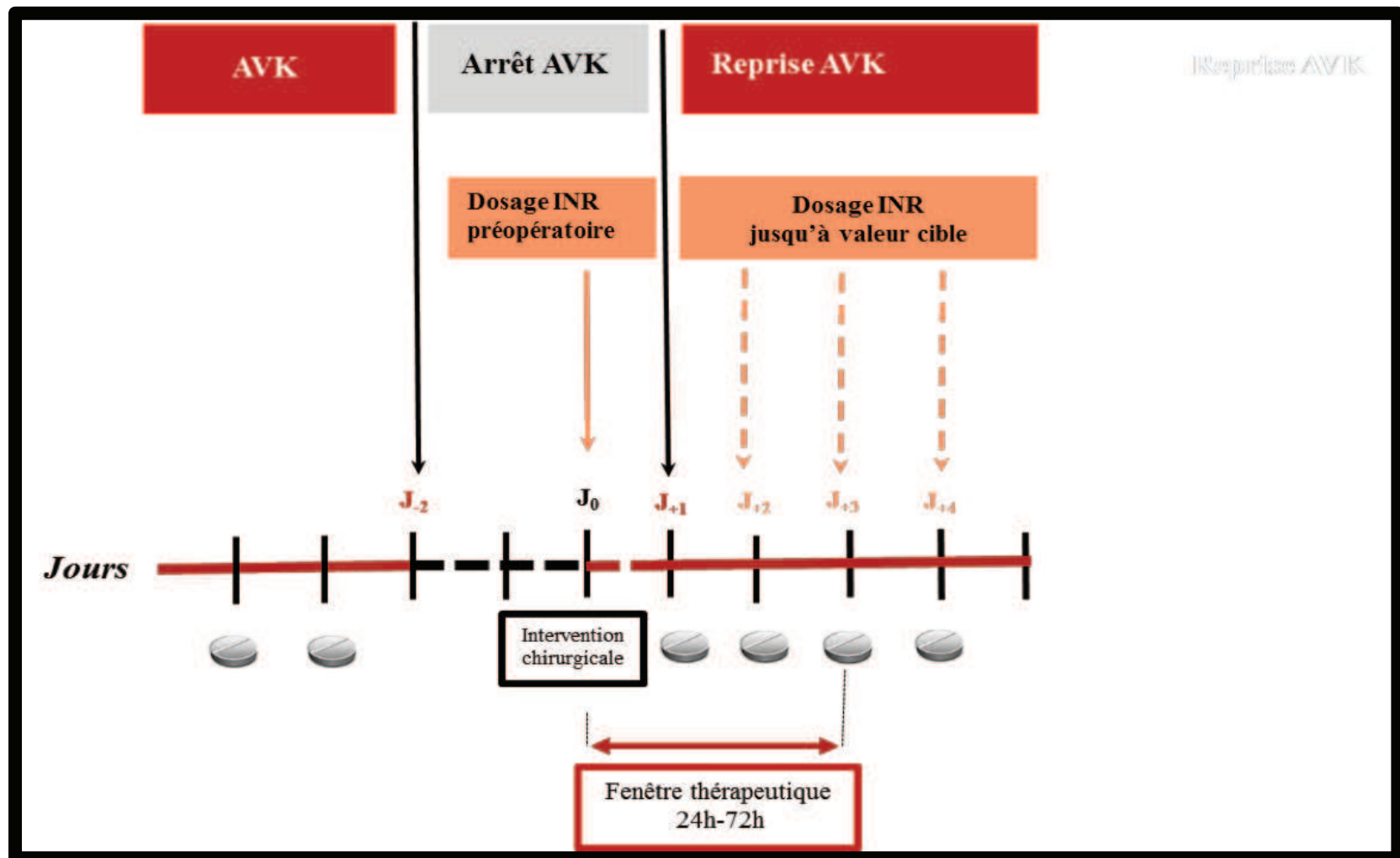


Figure 34 : Protocole d'arrêt et de reprise des AVK en cas de chirurgie à haut risque hémorragique et faible risque thrombotique ⁽⁶²⁾

- **Cas des patients à haut risque thrombotique**

Les patients présentant un risque thrombotique élevé sont susceptibles de présenter des risques de complications thrombotiques graves. Ainsi, pour réduire la fenêtre thérapeutique durant laquelle le patient n'est pas suffisamment anticoagulé, il est indispensable avant la réalisation de toute intervention chirurgicale à haut risque hémorragique, d'instaurer un relais péri-opératoire par héparine à doses curatives.

Une étude réalisée ⁽¹⁰⁶⁾ en mars 2005 s'est intéressée à l'évaluation des complications thrombotiques et hémorragiques suite à la réalisation d'actes de chirurgie orale chez 214 patients traités au long cours par un AVK. Les 109 individus constituant le premier groupe ont poursuivi leur traitement anticoagulant avant et après la chirurgie alors que les 105 malades formant le second groupe ont interrompu leur traitement dans le but de mettre en place un relai péri-opératoire héparinique par une HBPM (nadroparine calcique). L'ensemble de la cohorte de patients présente un $INR \leq 4$ le jour de l'intervention. Des mesures d'hémostase locale reposant sur l'utilisation d'éponges de collagènes ont été mises en œuvre pour l'ensemble des patients ayant poursuivi leur traitement anticoagulant (premier groupe). Les patients inclus dans le second groupe ont stoppé leur traitement 3 à 4 jours avant l'acte chirurgical pour le substituer par une héparine dont la dose varie en fonction du poids et du risque thromboembolique du malade à raison d'une ou deux injections par jour. Le but étant d'obtenir un $INR < 1,5$ le jour de l'intervention. Le relais héparinique est arrêté 12 heures avant la procédure chirurgicale. Ce dernier sera repris le soir même de façon concomitante avec l'AVK jusqu'à l'obtention d'une valeur correcte d'INR. Pour ces patients, aucun agent hémostatique local n'a été utilisé. En revanche, il a été demandé à l'ensemble des 214 patients inclus dans cet essai, durant les 30 minutes qui ont suivi l'acte chirurgical, de réaliser une pression au niveau de la plaie à partir d'une gaze stérile dans le but de prévenir la survenue de saignements. Une surveillance post-opératoire de tous les malades a été réalisée pendant deux heures. Si le saignement n'est pas maîtrisé, il faut alors envisager une reprise des gestes d'hémostase locale (utilisation d'agents hémostatiques). Les résultats de cette étude mettent en évidence la survenue de complications hémorragiques chez 8 patients dans le premier groupe contre seulement 5 dans le second groupe. Ces hémorragies ont pu facilement être stoppées par la mise en œuvre de mesures d'hémostase locale et n'ont pas nécessité l'administration de vitamine K. Les résultats apportés par cette étude montrent que la mise en

place d'un relais héparinique permet d'une part de mieux maîtriser le saignement opératoire et d'autre part de minimiser le risque thromboembolique.

Trois types de produits sont disponibles pour effectuer le traitement relais : *HNF à la seringue électrique, HNF en sous-cutanée ou HBPM en sous-cutanée.*

Le GEHT et la HAS ont établi un protocole bien précis concernant les modalités d'instauration du traitement substitutif. Tout d'abord, il est recommandé de mesurer l'INR du patient 7 à 10 jours avant l'intervention chirurgicale. Si ce dernier se situe dans la zone thérapeutique, le traitement par AVK pourra être interrompu 4 à 5 jours avant l'intervention. Cet INR sera surveillé toutes les 24 à 48 heures. Ainsi, l'héparinothérapie pourra être débutée dès que la valeur de l'INR sera inférieure à 1,5 (on retient une valeur d'INR égale à 1,5 comme seuil en dessous duquel il n'y a pas de majoration des complications thromboemboliques péri-opératoires). Ce traitement substitutif par héparine permet d'assurer une protection pré et post-opératoire contre la survenue d'évènements thrombotiques. Ce dernier repose sur l'injection d'héparine 48 heures après la dernière prise de fluindione ou de warfarine ou 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol. Les patients qui présentent un INR >1,5 la veille de l'intervention recevront 5 milligrammes de vitamine K per os et une mesure de l'INR devra être effectuée le matin de l'acte chirurgical. En pratique, l'arrêt des injections d'héparine s'effectue de la manière suivante :

- 4 à 6 heures avant la chirurgie pour les HNF à la seringue électrique
- 8 à 12 heures avant la chirurgie pour les HNF par voie sous-cutanée
- dernière dose 24 heures avant la chirurgie pour les HBPM par voie sous-cutanée

Après l'intervention, les AVK et les héparines sont à nouveau administrés au patient dès que possible en fonction du risque hémorragique et du risque thromboembolique. En pratique, la reprise s'effectue 1 ou 2 jours après l'intervention. L'arrêt du traitement substitutif sera possible dès l'obtention de deux INR successifs situés dans la zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle.

Ce traitement relais peut être réalisé en ville ou à l'hôpital (hospitalisation du patient au minimum la veille de l'intervention).

Une étude prospective et multicentrique ⁽¹⁰⁷⁾ regroupant 650 patients à haut risque thromboembolique (patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique ou souffrant d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire) dont 108 devant subir un acte de chirurgie orale invasif à haut risque hémorragique a permis d'évaluer les conséquences thromboemboliques et hémorragiques suite à l'arrêt de la warfarine et de l'instauration du

relais héparinique (par daltéparine sodique à dose curative). Le traitement AVK a été suspendu 5 à 6 jours avant l'intervention et la daltéparine a été introduite 3 jours avant la procédure chirurgicale. Pour les patients ayant subi un acte à haut risque hémorragique, la warfarine est réintroduite le soir même alors que la daltéparine est arrêtée. On retrouve parmi ces 108 individus 2 décès, 2 cas de complications hémorragiques majeures mais aucun évènement thromboembolique. En conclusion, l'administration d'un traitement substitutif héparinique en relais du traitement anticoagulant chronique d'un patient ayant un risque thromboembolique élevé est associé à un faible taux d'effets indésirables hémorragiques (saignements majeurs) et thrombotiques, ce qui permet de garantir au malade une sécurité maximale.

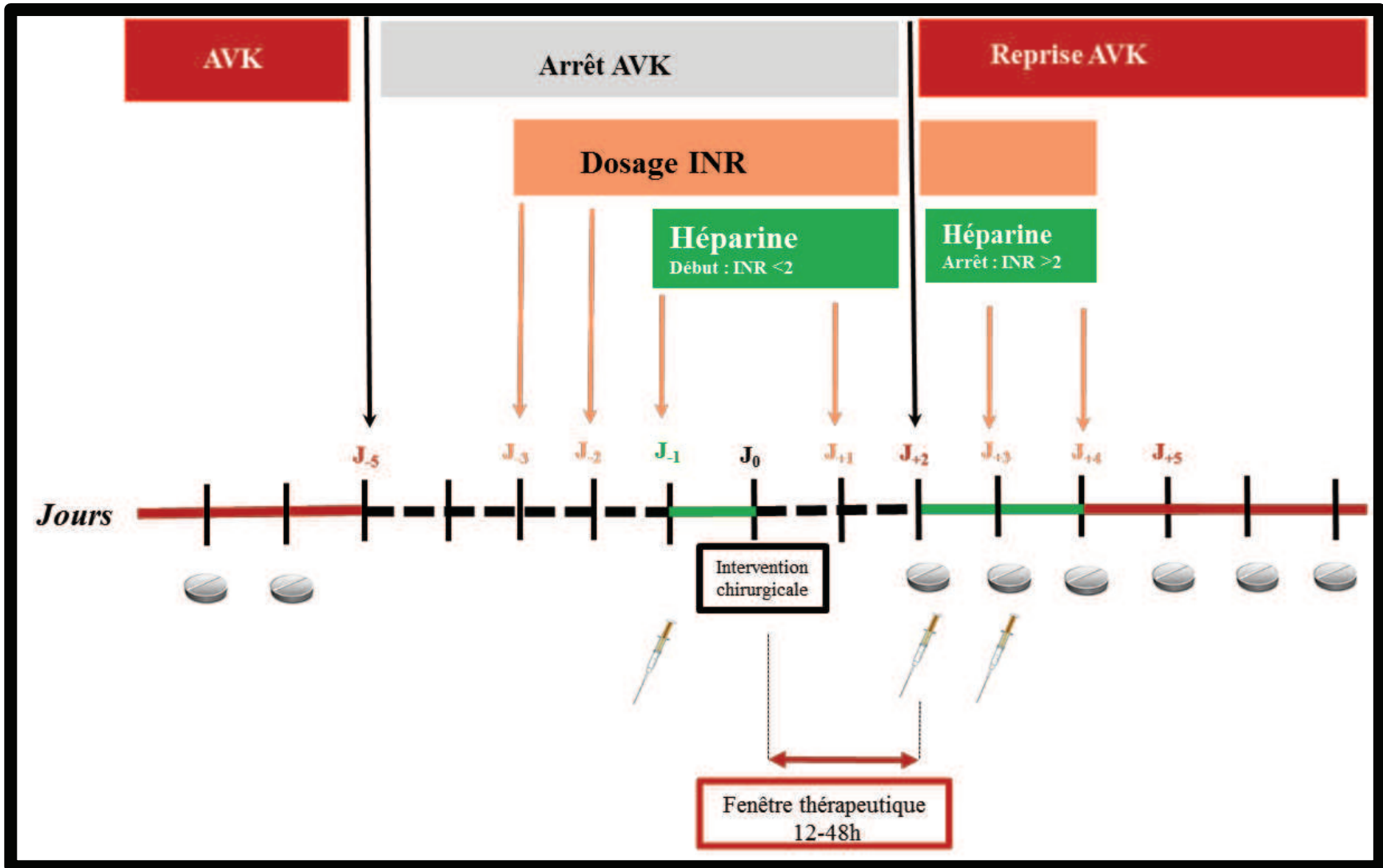


Figure 35 : Protocole d'arrêt et de reprise des AVK en cas de chirurgie à haut risque hémorragique et haut risque thrombotique ⁽⁶²⁾

Figure 36 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par AVK lors d'une chirurgie à haut risque hémorragique ⁽⁶²⁾

Chirurgie à haut risque hémorragique

Avis obligatoire du médecin

Risque thrombotique faible

Arrêt du traitement par AVK selon le protocole

Risque thrombotique élevé

Arrêt du traitement par AVK et mise en place du relais par héparine selon le protocole

Abstention thérapeutique

IV.2.3) Evaluation du risque hémorragique ⁽⁶²⁾ ⁽⁶⁷⁾

Actuellement, la mesure de l'INR correspond à l'examen biologique de référence permettant d'évaluer le niveau d'anticoagulation dans le but d'apprécier le risque hémorragique présenté par le patient.

La valeur cible de l'INR est difficile à obtenir et varie en fonction de la pathologie du malade. En effet, une valeur d'INR trop élevée conduit à un risque hémorragique accru alors qu'un INR trop faible expose le patient à un risque thromboembolique. Pour rappel, la plupart des indications des AVK (fibrillation auriculaire, valvulopathie mitrale) nécessitent l'obtention d'un INR situé entre 2 et 3. Un INR situé entre 3,5 et 4,5 est requis pour les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques ou présentant des embolies systémiques récidivantes. Outre l'INR, il sera également important de rechercher et de prendre en considération les éventuels facteurs susceptibles de majorer le saignement (pathologies associées, pathologies intercurrentes capables de modifier le métabolisme des AVK, médicaments associés, durée du traitement, âge du patient). La présence d'un ou plusieurs de ces facteurs impose une vigilance renforcée de la survenue d'accidents hémorragiques.

Concernant les actes bucco-dentaires à faible risque hémorragique, les différentes études présentées précédemment ont permises de retenir la valeur de 4 comme seuil d'INR en dessous duquel il n'existe pas de majoration des complications hémorragiques péri-opératoires. L'obtention de cette valeur constitue une condition indispensable à la réalisation de l'intervention chirurgicale dentaire ; ainsi un contrôle biologique doit être réalisé dans les 24 heures qui précèdent l'acte chirurgical. De plus, le patient doit présenter une valeur d'INR stable qui doit être confirmée par les différents examens biologiques réalisés habituellement toutes les 2 à 4 semaines par le patient. Un INR instable étant un facteur de gravité ; dans ce cas le médecin prescripteur doit être informé le plus rapidement possible et la chirurgie doit être reportée 1 mois plus tard.

Dans le cadre de la chirurgie orale à haut risque hémorragique, le traitement par AVK est interrompu par le patient présentant un risque thromboembolique plus ou moins important. Il est impératif de réaliser un INR la veille de l'intervention chirurgicale afin de vérifier que ce dernier est bien inférieur ou égale à 1,5.

IV.2.4) Prescriptions médicamenteuses post-opératoires

Les AVK sont des médicaments largement utilisés dans le traitement préventif et curatif de la maladie thromboembolique veineuse et artérielle. Malgré leur efficacité largement reconnue,

ils peuvent être à l'origine de complications hémorragiques plus ou moins importantes et sont également capables d'interagir avec de nombreux médicaments.

Certaines molécules à visée antalgique, antifongique ou encore antibiotique fréquemment prescrites en post-opératoire peuvent potentialiser le risque hémorragique.

IV.2.4.a) Prescription antalgique et anti-inflammatoire ^{(62) (67)}

Le paracétamol est la molécule de choix pour assurer en première intention le contrôle de la douleur post-opératoire légère à modérée. Si les douleurs présentées par le patient sont très intenses, il est possible d'avoir recours aux dérivés opiacés de niveau 2 ou 3 (codéine, tramadol). Cependant, le paracétamol doit être pris avec prudence car il peut être responsable d'une augmentation de la valeur de l'INR lorsqu'il est utilisé aux doses thérapeutiques maximales (4g/jour) pendant au moins 4 jours.

La prescription d'acide acétylsalicylique est formellement contre-indiquée aux doses antalgiques et celle des AINS fortement déconseillée en raison du risque d'hémorragies digestives et intracrâniennes.

Lorsqu'il est nécessaire de prescrire un traitement anti-inflammatoire à un patient sous AVK, on privilégiera une corticothérapie de courte durée.

IV.2.4.b) Prescription anti-infectieuse ^{(62) (67)}

La prescription d'antibiotique est susceptible de modifier la flore digestive et de perturber la synthèse endogène de la vitamine K avec pour conséquence un déséquilibre du traitement par AVK. La doxycycline, le métronidazole ou encore les macrolides à l'exception de la spiramycine sont fortement déconseillés chez les patients traités par AVK.

Suite à la prise d'amoxicilline seule ou en association avec l'acide clavulanique, d'érythromycine ou de clindamycine, il a été mis en évidence une possible augmentation de la valeur de l'INR et donc du risque hémorragique. Ainsi, il sera nécessaire d'effectuer des contrôles biologiques rapprochés lors de la mise en place d'une antibiothérapie permettant d'éradiquer une infection bucco-dentaire chez un patient traité par AVK.

La prescription d'une antibioprofylaxie notamment pour prévenir le risque d'endocardite infectieuse n'interfère pas avec l'hémostase et ne modifie donc pas la valeur de l'INR.

Concernant le traitement des candidoses oro-pharyngées, le miconazole étant formellement contre-indiqué chez les patients sous AVK, il est recommandé d'avoir recours à l'amphotéricine B.

IV.2.5) Gestion du risque hémorragique ⁽⁶²⁾ ⁽⁶⁷⁾

Actuellement, les différentes sociétés scientifiques recommandent dans la mesure du possible la poursuite du traitement antithrombotique dans le cadre de la réalisation d'un acte de chirurgie dentaire. Cette stratégie thérapeutique présente l'avantage considérable de ne pas augmenter le risque d'accidents thromboemboliques artériels et/ou veineux mais potentialise la survenue éventuelle d'hémorragies.

Dans la majorité des cas, la mise en œuvre des mesures d'hémostase locale décrites précédemment permet de contrôler facilement le saignement post-opératoire. Cependant, on note l'existence d'accidents hémorragiques dans environ 1,5% des cas où les AVK sont poursuivis avec ou sans modification de la posologie.

La prise en charge de ces accidents hémorragiques post-opératoires repose en première intention sur la reprise chirurgicale qui consiste en une réouverture du site chirurgical avec visualisation du saignement et dépose du matériau de compression. De nouvelles mesures d'hémostase locale peuvent alors être réalisées.

L'absence de contrôle durable du saignement par les moyens usuels est considérée comme un critère de gravité et une prise en charge hospitalière dans un service adapté se révèle alors nécessaire. Dans ce cas, il convient de réaliser en urgence une mesure de l'INR, d'arrêter le traitement AVK du patient et de mettre en place immédiatement un traitement correcteur permettant l'arrêt de l'hémorragie. Ce dernier repose sur l'administration per os de vitamine K dans le but de corriger lentement l'INR du patient. Les hémorragies difficilement contrôlables ou susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital du patient nécessitent l'administration de vitamine K en association aux concentrés de complexes prothrombiniques appelés CCP ou PPSB (facteur II, VII, IX et X) commercialisés sous le nom de Kaskadil® ou Octaplex®.

IV.3) Les AOD

IV.3.1) Notion d'épidémiologie ⁽⁶²⁾

Depuis des décennies, le traitement préventif et curatif des accidents thromboemboliques requiert l'utilisation des AVK ou des héparines.

Au cours des dernières années, la recherche scientifique s'est attachée à la mise au point de nouvelles molécules anticoagulantes administrées par voie orale présentant des améliorations en termes d'efficacité, de délai d'action ou encore de surveillance biologique. Ainsi en 2009, une nouvelle classe thérapeutique d'anticoagulants oraux est mise sur le marché. Il s'agit des anticoagulants oraux directs (AOD). Initialement, les indications des AOD se limitaient à la prévention du risque de la maladie thromboembolique veineuse suite à une chirurgie orthopédique (prothèse de la hanche et du genou). Depuis 2012, ces dernières ont été élargies à la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients présentant une arythmie cardiaque avec fibrillation auriculaire non valvulaire. Dans le cadre de ces indications, il semble que ces nouvelles molécules représentent une alternative thérapeutique intéressante aux AVK et aux héparines du fait de leurs nombreux avantages : utilisation possible des composés immédiatement sans avoir recours à une phase d'anticoagulation parentérale, pas de chevauchement de deux anticoagulants, pas de surveillance biologique rapprochée, activité anticoagulante prédictible ne nécessitant pas d'adaptation de la dose à administré, interactions médicamenteuses limitées.

Les différents rapports épidémiologiques récemment publiés par l'ANSM rapportent une progression croissante des prescriptions et des ventes de ces nouvelles molécules anticoagulantes depuis leur autorisation de mise sur le marché. En 2013, on note 265 000 sujets traités par un AOD en France. Chaque année, 10 à 15% de ces patients nécessitent une chirurgie. Ainsi, il a été nécessaire pour les diverses sociétés scientifiques de s'adapter rapidement en élaborant des protocoles de prise en charge assurant une sécurité maximale au patient. Compte tenu de l'absence de recul sur le maniement des AOD et du faible nombre d'ouvrage scientifique de référence, les premières recommandations proposées se sont révélées extrêmement prudentes.

La pratique quotidienne des patients traités par AOD bénéficiant d'actes chirurgicaux ainsi que l'avancé des recherches scientifiques ont apporté de nouveaux arguments conduisant ainsi une réactualisation des stratégies thérapeutiques proposées auparavant. Cette réactualisation a pour but de limiter, dans la majorité des cas, la mise en place de traitement relais

préopératoire par une héparine afin de réduire le risque de saignement durant l'intervention chirurgicale mais également de réduire la durée d'arrêt préopératoire des AOD pour minimiser le risque thrombotique en l'absence de traitement relais. Les diverses études mettent en valeur l'importance des caractéristiques pharmacocinétiques de ces nouveaux anticoagulants dans l'élaboration et le choix des protocoles thérapeutiques mis en œuvre chez le patient.

IV.3.2) Stratégie thérapeutique

En 2013, Romon et coll. ⁽¹⁰⁸⁾ s'intéressent à l'étude d'un patient âgé de 67 ans traité par dabigatran à raison de deux comprimés de 150 mg par jour, ayant pour antécédent une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire, un diabète de type 2, une hyperlipidémie ainsi qu'une hypertension artérielle. Le patient devant subir 8 extractions dentaires, il doit arrêter son traitement la veille au soir puis le reprendre uniquement le lendemain de l'intervention (fenêtre thérapeutique de 24 à 48 heures). La mise en œuvre des mesures d'hémostase locale, indispensable après une intervention de chirurgie orale a permis de limiter la survenue de complications hémorragiques graves nécessitant une reprise de l'hémostase ou une hospitalisation du malade. De même, aucune complication thrombotique au cours des sept mois post-opératoires n'est apparue chez le patient.

Breik et coll. s'attachent en 2014 ⁽¹⁰⁹⁾ à réaliser une étude prospective à partir de 5 cas cliniques portant sur des patients traités par dabigatran devant subir une ou plus extraction dentaire. Le tableau suivant résume les résultats de cette recherche.

<u>Cas</u>	<u>Age</u>	<u>Sexe</u>	<u>Indication de l'AOD</u>	<u>Conduite thérapeutique</u>	<u>Acte dentaire</u>	<u>Complications</u>
<u>1</u>	78	homme	fibrillation atriale	poursuite	extraction unique	
<u>2</u>	81	femme	fibrillation atriale	poursuite	extraction unique	Saignements mineurs 3 heures après l'intervention maîtrisé par les mesures d'hémostase locale conventionnelles ne nécessitant pas une hospitalisation
<u>3</u>	67	homme	-cardiopathie ischémique -fibrillation atriale + -hypertension artérielle	poursuite	extraction unique	
<u>4</u>	72	femme	fibrillation atriale + -hypertension artérielle -diabète de type 2	arrêt 48 heures avant l'intervention	extractions multiples (3)	
<u>5</u>	84	homme	fibrillation atriale + -hypertension artérielle -diabète de type 2	poursuite	extractions multiples (18) et drainage d'un abcès	Saignements per-opératoires sévères nécessitant des sutures importantes au niveau de plaie puis hémorragies post-opératoires nécessitant une reprise de l'hémostase locale et un arrêt du dabigatran pendant 24 heures

Cette étude permet de mettre en évidence que la poursuite du traitement par AOD, pour des actes de chirurgie orale à faible risque hémorragique (extraction dentaire unique par exemple), n'entraîne pas de complications importantes et que les saignements mineurs rencontrés par les patients sont aisément maîtrisés par la mise en œuvre de mesures d'hémostase locale.

En revanche, pour des actes dentaires présentant un risque hémorragique important (extractions multiples), il existe une différence significative entre les patients ayant arrêté leur traitement par AOD et ceux qui l'ont maintenu.

Les auteurs préconisent un arrêt de l'AOD 24 heures (2 demi-vies) avant la procédure dentaire. La suspension de ces traitements anticoagulants nécessite l'accord du médecin traitant ou du cardiologue dont le rôle sera d'évaluer pour chaque individu le rapport bénéfique/risque entre la survenue d'évènements hémorragiques et thrombotiques. Il est recommandé d'effectuer une mesure du Temps de thrombine (TT) en pré-opératoire afin de contrôler que les concentrations sanguines du médicament ont correctement diminuées. Dans le cas où ce paramètre biologique ne présente pas la valeur attendue, il convient de reporter l'intervention ultérieurement afin de limiter le risque hémorragique.

La stratégie thérapeutique est différente en fonction de l'indication de l'AOD. Si le patient est traité pour une fibrillation atriale sans antécédent d'AVC, les auteurs proposent un arrêt du dabigatran 24 heures avant l'intervention chirurgicale. Dans le cas où l'anamnèse du patient rapporte des antécédents récents d'AVC, de thromboses veineuses ou d'embolies pulmonaires, il est dangereux de réaliser une fenêtre thérapeutique sans anticoagulant. Ainsi, il est conseillé de mettre en place une héparinothérapie substitutive dont le protocole sera établi en accord avec le médecin. L'état de fonction rénale du patient est un critère déterminant pour le temps d'arrêt du dabigatran avant les soins bucco-dentaires. En l'absence d'insuffisance rénale, le médicament est stoppé 24 heures avant la chirurgie ; ce délai sera d'autant plus long (2 à 5 jours) que la fonction rénale est altérée ⁽⁶²⁾.

Etant donné leur récente mise sur le marché, les AOD constituent une famille médicamenteuse peu référencée dans la littérature scientifique. Comme l'essai RE-LY ou ROCKET-AF, de nombreuses études cliniques consistent à mettre en opposition ces nouveaux anticoagulants oraux aux molécules historiques dans le but de les comparer.

L'essai RE-LY (Randomized Evaluation Long-Term Anticoagulation Therapy) est une étude contrôlée randomisée ⁽¹¹⁰⁾ en ouvert de non-infériorité consistant à comparer la survenue de

complications hémorragiques et thromboemboliques chez des patients traités d'une part par dabigatran 110mg ou 150 mg à raison de deux prises par jour et d'autre part chez des patients sous warfarine et ayant un INR cible compris entre 2 et 3. Cette étude a été réalisée entre le 22 décembre 2005 et le 31 mars 2009. Du début de l'essai jusqu'au 7 août 2008, un premier protocole consistait à arrêter le traitement par dabigatran 24 heures avant n'importe quel type d'intervention chirurgicale. A partir du 7 août 2008 et ce jusqu'à la fin de l'étude, suite à une réévaluation des caractéristiques de l'AOD, un amendement a été mis en place modifiant ainsi les critères de prise en charge des patients. Lorsque le risque de saignement péri et postopératoire s'avère être faible, un arrêt 24 heures avant l'acte est recommandé ; lorsque ce risque est élevé un arrêt de 2 à 5 jours doit être envisagé en fonction de l'état de la fonction rénale du malade. La reprise du traitement est possible dès que les paramètres de l'hémostase le permettent. Dans le cadre de cette étude, la période de surveillance des patients s'effectue de 7 jours avant l'opération à 30 jours après. Ce contrôle consiste à rechercher la survenue d'éventuelles complications hémorragiques (hémorragies majeures, mortelles ou nécessitant une prise en charge en urgence) et thrombotiques cliniquement significatives. Les saignements majeurs, principaux effets indésirables rapportés au cours de cette enquête, se caractérisent par une diminution de l'hémoglobine d'au moins 20g/L, le recours à une transfusion d'au moins 2U de sang ou survenant au sein d'une zone critique ou d'un organe. Les événements thromboemboliques se manifestent par la survenue d'AVC ischémiques, d'embolies systémiques, d'infarctus du myocarde ou encore d'embolies pulmonaires.

Parmi les 18 000 patients inclus dans cet essai, 4591 ont reçu un acte chirurgical (pose de pacemaker, chirurgie orale, coloscopie, chirurgie ophtalmologique, prothèse totale de hanche ou du genou) qui a nécessité l'arrêt momentané de leur traitement anticoagulant. Une héparinothérapie substitutive par HNF ou HBPM a été introduite chez certains patients. L'étude mentionne également une administration, en péri-opératoire, de vitamine K chez 99 patients (2,2%) et de plasma frais congelé (1,5%) chez 69 malades.

<u>Traitement</u>	<u>Dabigatran 110</u> <u>mg</u>	<u>Dabigatran 150</u> <u>mg</u>	<u>Warfarine</u>
<u>Nombre de sujets</u>	1487	1546	1558
<u>% de patients</u> <u>ayant subi un</u> <u>acte de chirurgie</u> <u>orale</u>	9,5	9,2	11,4
<u>% de patients</u> <u>ayant reçu une</u> <u>héparinothérapie</u>	15,3	17	28,5
<u>Administration</u> <u>de vitamine K</u>	9	18	72
<u>Administration</u> <u>de plasma frais</u> <u>congelé</u>	20	17	32

Le tableau suivant rapporte les proportions d'évènements thrombotiques et hémorragiques rapportés au cours de l'essai RE-LY.

<u>Médicaments</u>			
	<i>Dabigatran 110 mg</i>	<i>Dabigatran 150 mg</i>	<i>Warfarine</i>
<u>Evènements hémorragiques</u>			
<u>Hémorragies</u> <u>mineures</u>	8,1	9	7,8
<u>Hémorragies</u> <u>majeures</u>	3,8	5,1	4,6
<u>Hémorragies</u> <u>fatales</u>	0,2	0,1	0,1

<u>Réintervention chirurgicale</u>	0,6	1,4	1
<u>Transfusion</u>	3,3	3,5	4
<u>Evènements thrombotiques</u>			
<u>Mort cardio-vasculaire</u>	0,6	0,5	0,5
<u>AVC ischémique</u>	0,4	0,5	0,6
<u>AVC hémorragique</u>	0	0,39	0,39
<u>Embolie systémique</u>	0,1	0,1	0,1
<u>Infarctus du myocarde</u>	0,1	0,5	0,3
<u>Embolie pulmonaire</u>	0,1	0,1	0,2

Les auteurs mettent en évidence qu'il n'existe pas de différence significative entre l'incidence de survenue de complications hémorragiques et thrombotiques entre les patients recevant du dabigatran 110 mg ou 150 mg ou encore de la warfarine. Ainsi, les patients traités quotidiennement par deux doses de dabigatran présentent le même risque de survenue de complications hémorragiques ou thromboemboliques que ceux traités warfarine. Cette donnée est plutôt rassurante car il n'existe pas de test biologique spécifique aux AOD permettant une évaluation de l'effet anticoagulant de ces médicaments. Comme le rappelle cette publication, la courte demi-vie du dabigatran constitue un réel avantage par rapport à celle de la warfarine. En effet, ceci permet la poursuite de l'AOD jusqu'à 24 à 48 heures avant la procédure dentaire minimisant ainsi le risque de survenue de manifestations thrombotiques et les complications liées à la mise en œuvre d'une héparinothérapie substitutive. De plus, une courte demi-vie assure un retour rapide aux valeurs normales de l'hémostase sans recours à la vitamine K ou au plasma frais congelé.

Le temps idéal d'arrêt du dabigatran avant une intervention de chirurgie orale dépend de deux paramètres, à savoir l'état de la fonction rénale du patient ainsi que le risque hémorragique induit par les soins prodigués au patient. Le dabigatran présente une excrétion rénale de l'ordre de 80%.

<u>Clairance de la créatinine</u>	<u>> 80 ml/min</u>	<u>50-80 ml/min</u>	<u>30-50 ml/min</u>	<u>< 30ml/min</u>
<u>Estimation de la demi-vie (d) du dabigatran</u>	13 h	15 h	18 h	27 h
<u>Temps d'arrêt du dabigatran</u>	H↗* 2-3d	**H↘ 2d	H↗* 4d	**H↘ min 2d
				H↗* >5d
				**H↘ 2-4d

*H↗ : risque hémorragique élevé

**H↘ : risque hémorragique faible

Lorsque le risque hémorragique est faible, les auteurs préconisent d'arrêter le traitement 2 à 3 demi-vies avant la procédure dentaire. Dans le cadre d'un acte à risque hémorragique élevé, il est recommandé d'interrompre le traitement 4 à 5 demi-vies avant la réalisation des soins ainsi que de réaliser une mesure du temps de thrombine ou du temps d'activation partiel de la thromboplastine pré-opératoire afin de vérifier que les concentrations plasmatiques de dabigatran ont correctement diminué.

La comparaison entre les saignements post-opératoires induit par le rivaroxaban et la warfarine a été réalisé au cours de l'étude contrôlée randomisée de non-infériorité ROCKET-AF ⁽¹¹¹⁾. Celle-ci comprenait 14 264 patients traités pendant au moins 18 mois dans l'indication de la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients en arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire non valvulaire. Suite à l'arrêt du rivaroxaban deux jours avant la procédure chirurgicale, il a été montré qu'il n'existait de différence significative entre la warfarine et le rivaroxaban concernant la survenue de saignements.

En 2012, Firriolo et Hupp ⁽¹¹²⁾ s'intéressent au maniement du dabigatran et du rivaroxaban chez des patients devant subir une intervention de chirurgie orale. Ces auteurs préconisent, dans le cadre de la réalisation d'interventions responsables de faibles saignements, la poursuite du traitement chez les patients ayant une fonction rénale normale et en l'absence de troubles de l'hémostase. En vue d'interventions bucco-dentaires ou maxillo-faciales et/ou en présence de troubles de l'hémostase, un arrêt au moins 24 heures avant la chirurgie doit être envisagé. Ce temps d'arrêt varie en fonction de l'état de la fonction rénale du patient.

La reprise du traitement après l'intervention de chirurgie orale est possible dès lors que le risque de saignement post-opératoire est minime, c'est à dire dans les 24 à 48 heures suivant l'acte chirurgical.

Cette étude met également en évidence l'importance de la connaissance de l'état de la fonction rénale du patient.

En 2013, à partir des résultats issus des études RE-LY et ROCKET-AF, Davis et coll. proposent dans une revue scientifique la poursuite de l'AOD chez le patient devant bénéficier d'une intervention chirurgicale dentaire.

La même année, Fahkri et coll. ⁽¹¹³⁾ proposent dans une revue systématique un protocole de prise en charge des patients traités par AOD devant subir une intervention de chirurgie orale. Tout d'abord, ils rappellent que les stratégies thérapeutiques sont élaborées en tenant compte de la demi-vie des molécules médicamenteuses, du risque hémorragique induit par l'acte dentaire, du risque thromboembolique présenté par le patient ainsi que des éventuelles comorbidités. Concernant le dabigatran (demi-vie de 12 à 17 heures), les auteurs préconisent une suspension du traitement 3 jours avant (saut de 2 prises) la chirurgie en cas d'acte à risque hémorragique élevé ou 2 jours avant (saut d'une prise) si le risque hémorragique est relativement faible. En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), il est conseillé de sauter 4 prises en vue de la réalisation d'un acte chirurgical à faible risque hémorragique et 6 à 8 prises si le risque de saignement est important. Les paramètres pharmacocinétiques du rivaroxaban (demi-vie de 7 à 11 heures) montrent que l'élimination rénale de ce composé est moindre par rapport à celle du dabigatran. Ainsi, il convient d'arrêter l'AOD 3 jours avant pour une chirurgie responsable d'hémorragies importantes et 2 jours avant dans le cadre d'une intervention à faible risque hémorragique. Pour tous les composés, les AOD doivent être réintroduit 24 heures après l'intervention. Le risque thromboembolique est également un critère majeur devant être

évalué rigoureusement par le médecin prescripteur. Lorsque ce risque est élevé, le recours à un traitement substitutif par héparine est alors nécessaire.

L'ensemble de ces publications scientifiques ainsi que les profils de sécurité et d'efficacité dans les essais de phase III par rapport aux anticoagulants oraux de référence (warfarine avec un INR cible compris entre 2 et 3, enoxaparine 40 mg 1 à 2 fois/jour) ont permis l'élaboration d'un plan thérapeutique adapté aux patients traités par AOD devant subir des soins dentaires ou une chirurgie maxillo-faciale.

D'une manière générale, une bonne prise en charge des patients sous AOD en vue d'une intervention de chirurgie orale repose sur des critères pharmacologiques comme le nombre de prise par jour, la demi-vie du médicament, l'heure de la dernière prise, le délai et la dose de la première dose administrée après la chirurgie. ^{(62) (66) (67)}

IV.3.2.a) Chirurgie à faible risque hémorragique ^{(62) (114)}

Les différentes sociétés scientifiques recommandent, de la même manière que chez les patients sous AVK, une poursuite du traitement par AOD chez les patients devant bénéficier d'un acte de chirurgie bucco-dentaire responsable d'un faible risque hémorragique.

L'intervention chirurgicale doit être programmée loin de la dernière prise médicamenteuse. Il est également indispensable de prendre en compte l'âge, l'indication du traitement, la dose, la posologie et l'heure de la dernière prise.

Concrètement en préopératoire, quel que soit le schéma posologique du patient, les prises médicamenteuses la veille au soir et le matin de l'intervention doivent être supprimées. Ainsi, un patient traité par un AOD en 2 prises quotidiennes prend son traitement seulement la veille au matin et saute donc 2 prises avant l'acte invasif. Les patients recevant une prise par jour le matin doivent prendre le traitement la veille au matin et sauter une seule prise avant l'intervention. De la même manière, les malades traités par une prise quotidienne le soir prennent le dernier comprimé l'avant-veille de l'intervention et suspendent donc une prise avant la chirurgie.

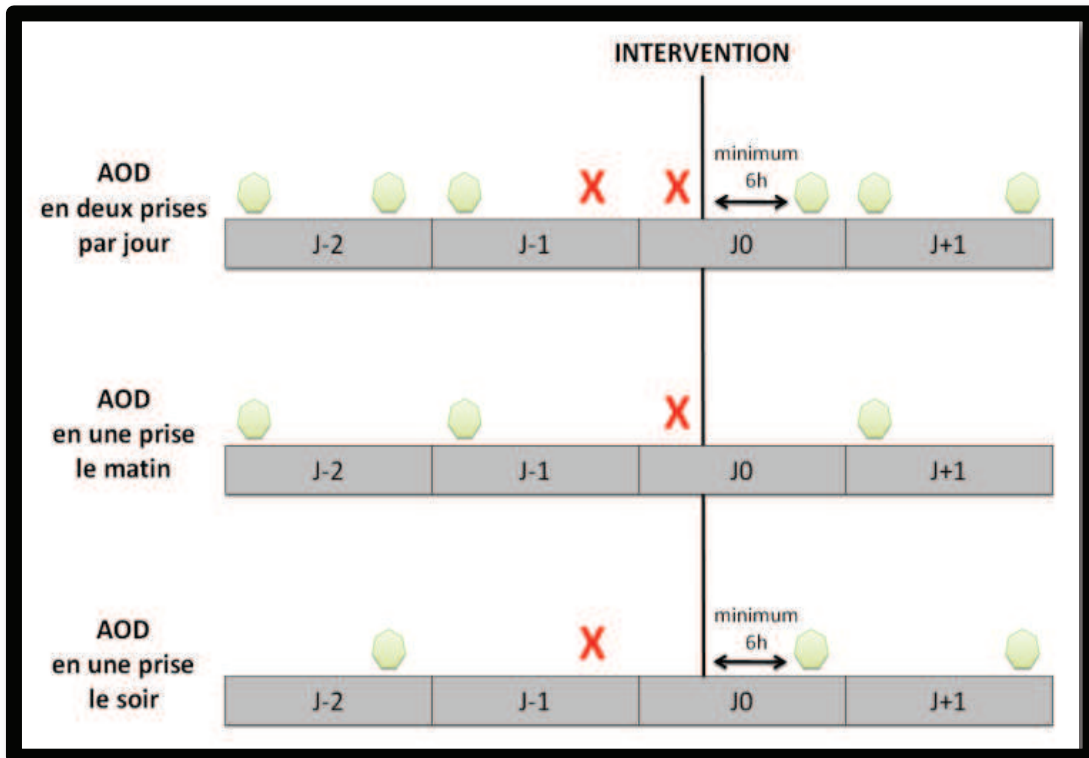


Figure 37 : Protocole d'arrêt et de reprise des AOD lors d'une chirurgie à faible risque hémorragique⁽¹¹⁴⁾

Ce protocole thérapeutique reposant sur une modification des prises quotidiennes des AOD ne nécessite ni la mise en œuvre d'une héparinothérapie substitutive préopératoire ni la mesure des concentrations plasmatiques des AOD juste avant l'intervention mais garantit l'obtention de concentrations très faibles en anticoagulants pendant l'intervention dans le but de limiter le risque hémorragique tout en garantissant au patient une protection antithrombotique efficace.

La reprise du traitement AOD doit s'effectuer au minimum 6 heures après le geste chirurgical invasif selon le schéma posologique habituel du patient c'est-à-dire :

- le soir même de l'acte si le patient est traité en une seule prise quotidienne le soir
- le lendemain matin de l'acte si le patient est traité en une seule prise quotidienne le matin
- le soir de l'acte si le patient est traité en 2 prises quotidiennes

Figure 38 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par AOD lors d'une chirurgie à faible risque hémorragique ^{(62) (114)}

Chirurgie à faible risque hémorragique

Avant le geste

Pas de prise la veille au soir et le matin de l'intervention

Après le geste

Reprise du traitement à l'heure habituelle et au minimum

6 heures après le geste chirurgical

**Pas d'arrêt du
traitement
Prise en charge du
patient en ville**

IV.3.2.b) Chirurgie à haut risque hémorragique ^{(62) (114)}

Un acte chirurgical en odontostomatologie entraînant un risque hémorragique élevé ne peut pas être réalisé en présence d'un anticoagulant. Ainsi, les recommandations à suivre ont été élaborées à partir de la stratégie thérapeutique mise en œuvre chez les patients sous AVK et repose donc sur l'interruption temporaire du traitement AOD afin de réaliser une fenêtre sans anticoagulant et donc permettre de garantir une hémostase de bonne qualité.

La durée d'arrêt du traitement sera déterminée en fonction de l'heure et de la posologie de la dernière prise ainsi que de l'état de la fonction rénale du patient. Pour rappel la demi-vie d'élimination des AOD est évaluée à environ 12 heures en l'absence d'insuffisance rénale et à 18 heures en présence d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Une évaluation récente (moins d'un an et en l'absence d'un évènement intercurrent) de l'état de la fonction rénale par la mesure de la clairance de la créatininémie (CICr) selon la formule de Crockroft et Gault est requise pour choisir un protocole thérapeutique adapté au patient.

- **Cas des patients à risque thrombotique faible ou modéré**

Les patients sous AOD présentant un faible risque thrombotique et devant subir une intervention de chirurgie orale à haut risque hémorragique seront tenus de suspendre leur traitement habituel. En tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques de ces médicaments et plus particulièrement de l'élimination rénale, on distingue deux stratégies différentes. Les modalités de prise en charge des patients traités par rivaroxaban ou apixaban sont identiques compte tenu de leurs caractéristiques pharmacocinétiques fortement similaires. Ainsi, devant l'élimination partiellement rénale de ces deux composés une dernière prise à J-3 est recommandée avant le geste chirurgical pour des patients ayant une clairance supérieure à 30 mL/min.

L'élimination principalement rénale du dabigatran a nécessité la mise en place d'un autre protocole thérapeutique tenant compte de ce paramètre cinétique. Les sujets ayant une CICr supérieure à 50mL/min interrompent leur traitement anticoagulant à J-4 avant l'intervention. Quant à ceux présentant une CICr comprise entre 30 et 50 mL/min, l'ultime prise s'effectue à J-5.

De la même façon que les patients traités par AOD dans le cadre d'une intervention de chirurgie orale entraînant un faible risque hémorragique, les schémas thérapeutiques

préopératoires ne requiert aucunement de mesure de la concentration plasmatique du médicament anticoagulant ou encore d'instauration d'un traitement relais par une héparine.

La conduite à tenir vis-à-vis de la reprise de l'anticoagulation tient compte de l'indication du de la thérapie par AOD chez le patient. La réintroduction de l'AOD, selon le schéma posologique habituel, sera ensuite possible.

Un délai postopératoire compris entre 24 et 72 heures est généralement requis avant l'obtention d'une hémostase chirurgicale correcte permettant une reprise en toute sécurité de l'anticoagulant à dose curative.

- **Cas des patients à haut risque thrombotique**

Une prise en charge multidisciplinaire en milieu hospitalier adaptée à chaque patient doit être réalisée dans le cadre de la prise en charge de patients présentant, après évaluation du médecin, un risque thrombotique élevé et devant bénéficier d'une intervention chirurgicale responsable d'un risque hémorragique important.

Pour pallier à cette situation complexe, les équipes médicales ont très souvent recours à une héparinothérapie substitutive similaire à celle mise en place chez les patients traités par AVK.

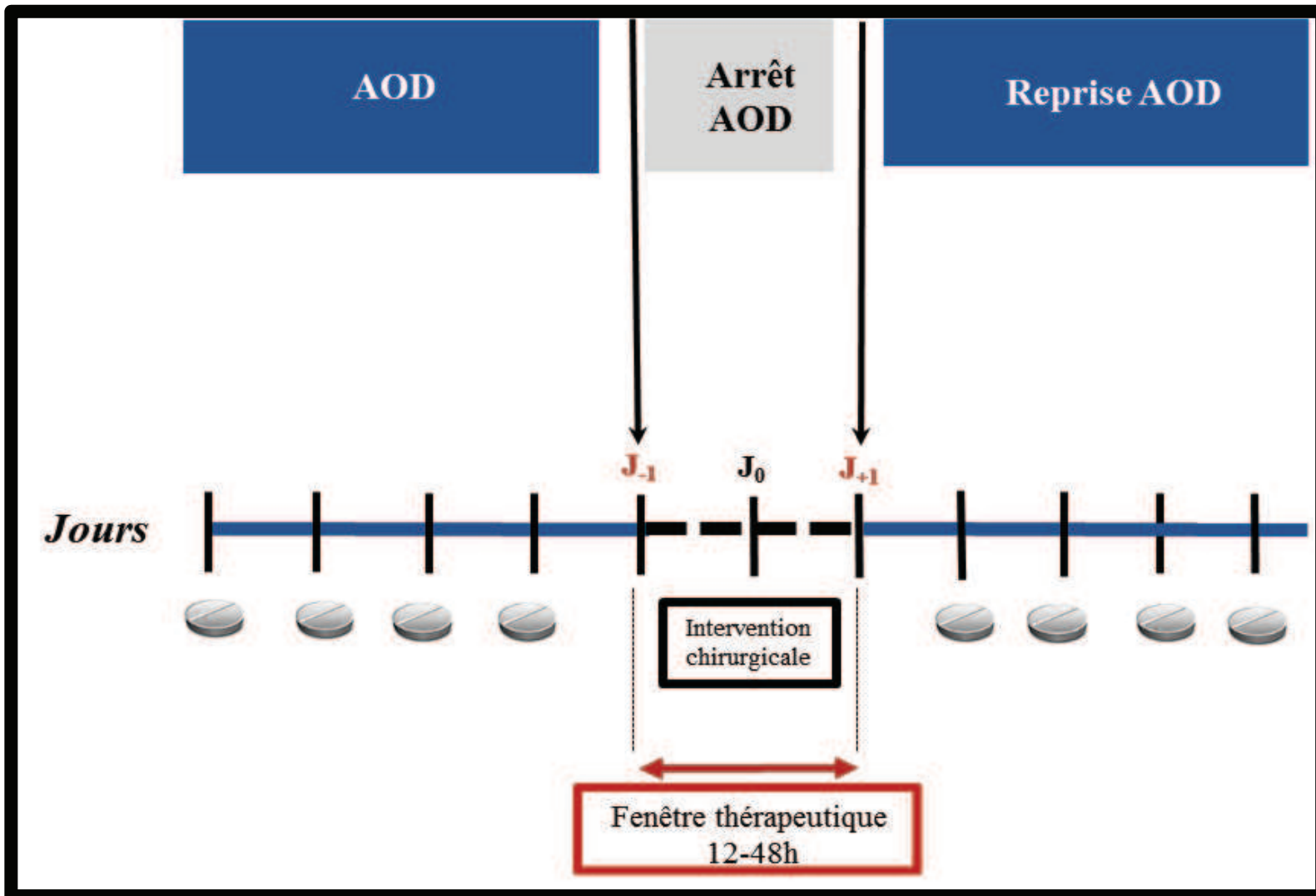


Figure 39 : Protocole d'arrêt et de reprise des AOD en cas de chirurgie à haut risque hémorragique sans relais ⁽⁶²⁾

Figure 40 : Algorithme décisionnel pour les patients traités par AOD lors d'une chirurgie à haut risque hémorragique ^{(62) (114)}

Chirurgie à haut risque hémorragique

Avis obligatoire du médecin

Risque thrombotique faible

Arrêt du traitement par AOD

CICr ≥ 30 mL/min	Dernière prise à J-3	rivaroxaban/apixaban
CICr ≥ 50 mL/min	Dernière prise à J-4	dabigatran
30 < CICr ≥ 49 mL/min	Dernière prise à J-5	

Risque thrombotique élevé

Arrêt du traitement par AOD +/- relais par héparine en milieu hospitalier

Abstention thérapeutique

IV.3.3) Evaluation du risque hémorragique ⁽⁶²⁾ (115)

En opposition aux AVK qui imposent aux patients un suivi biologique rigoureux et régulier par la mesure de l'INR dans le but d'adapter la dose thérapeutique efficace, de surveiller l'équilibre du traitement et de prévenir ainsi tout accident hémorragique, les traitements par AOD ne nécessitent pas de surveillance thérapeutique particulière en routine. Cependant, dans certaines situations cliniques, l'évaluation de la coagulation du patient peut se révéler utile : accidents thrombotiques, récurrences thrombotiques, chirurgie urgente. L'administration d'un AOD ne perturbe pas de façon spécifique les tests classiques de la coagulation (temps de Quick ou TQ, temps de céphaline avec activateur ou TCA). La sensibilité de ces tests varie en fonction du médicament et du réactif utilisé. Ils sont généralement peu sensibles aux concentrations basses et ont une variabilité importante aux concentrations élevées. Ainsi, la réalisation de ces examens n'est pas pertinente pour évaluer le risque hémorragique du malade en vue d'une intervention chirurgicale et/ou d'un geste invasif.

De la même manière que les antiplaquettaires, il existe des tests spécifiques qui ne sont actuellement pas réalisés en pratique courante mais uniquement réservés à des centres spécialisés.

Aujourd'hui, on ne dispose pas d'antidote spécifique capable de réverser les effets des AOD (par opposition à la vitamine K pour les AVK ou au sulfate de protamine pour les héparines). Cependant, la demi-vie très courte de ces composés assure une utilisation relativement sécurisée. L'apparition de saignements de faible intensité est généralement maîtrisée par la seule interruption du traitement ; quant aux hémorragies majeures, le recours à une compression locale, une hémostase chirurgicale, une transfusion de produits dérivés du sang (transfusion de globules rouges ou de plasma frais congelé) voir de facteur VII recombinant peut s'avérer être nécessaire pour contrôler de tels saignements.

L'administration de dabigatran est responsable d'un allongement du temps partiel d'activation de la thromboplastine (aPTT), du temps d'écarine (ECT) ainsi que du temps de thrombine (TT). Cet AOD n'entraîne pas de conséquence sur le temps de prothrombine (TP) ou sur l'INR. Le TT et l'ECT sont les deux tests biologiques les plus sensibles pour l'évaluation de l'effet anticoagulant du dabigatran chez le patient. Cependant, la mesure de l'ECT n'étant pas disponible en pratique courante (réalisée uniquement par des centres spécialisés), les laboratoires effectuent donc la mesure du TT et du aPTT dans le but de connaître le niveau d'anticoagulation.

La meilleure façon d'apprécier l'effet anticoagulant induit par le rivaroxaban repose sur la mesure de l'activité antiXa (critère biologique de suivi des héparines). Ce paramètre sera utilisé seulement pour apprécier l'anticoagulation induite par ce composé en présence d'un patient insuffisant rénal sévère ou ayant un faible poids corporel.

	<u>Dabigatran</u>	<u>Rivaroxaban et Apixaban</u>
<u>Paramètres biologiques</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Temps de thrombine modifiée</i> (Hémoclot®) • <i>Temps d'écarine</i> (ECAT-T®) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Activité antiXa</i> (test Rotachrom® anti-FXa, Hyphen Biomed®, STA Liquid anti-Xa®)

IV.3.4) Prescription médicamenteuse ⁽⁶²⁾

De même que pour les AVK, il existe un certain nombre de médicaments capables de potentialiser le risque hémorragique induit par la prise d'un AOD. Ce risque concerne les patients traités par :

- aspirine à fortes doses (3g/jour),
- AINS
- clarithromycine
- antifongiques azolés

IV.3.5) Gestion du risque hémorragique ^{(62) (115)}

Les AOD, comme l'ensemble des médicaments antithrombotiques, exposent inévitablement à un risque hémorragique important.

La prise en charge des complications hémorragiques survenues suite à une intervention de chirurgie orale chez des patients traités par AOD consiste tout d'abord en une reprise chirurgicale associée à la recherche d'une cause locale de l'hémorragie. Dans le cas où les mesures conventionnelles d'hémostase locale ne permettent pas un contrôle durable du

saignement, il sera alors nécessaire d'orienter le patient vers une structure hospitalière. En mars 2013, le groupe d'intérêt de l'hémostase péri-opératoire (GIHP) a établie des recommandations concernant la gestion de ce type d'hémorragies. Cette société scientifique préconise un dosage spécifique de l'AOD concerné associé à une mesure du TQ et du TCA. Les tests permettant la mesure du taux plasmatique de l'AOD peuvent être facilement réalisés et sont exprimés en concentration pondérale (ng/ml). Cependant, ces derniers ne peuvent pas toujours être réalisés de façon immédiate contrairement aux tests globaux d'exploration de l'hémostase. Comme dit précédemment, ces tests usuels ne sont pas très sensibles à l'effet des AOD ; cependant en l'absence d'anomalies de la coagulation, un TQ associé à un TCA normal indique que le médicament est présent à un taux résiduel faible proche du seuil de sécurité.

Mise à part le Praxbind®, antidote spécifique du Pradaxa® disponible en ATU, il n'existe pas d'antidote pour chacun des AOD.

Actuellement, en France, les médicaments procoagulants disponibles sont les concentrés de complexes prothrombiniques non activés (Kanokad®, Octaplex®, Octapharma®), activés (FEIBA®) ou encore le facteur VII recombinant (Novoseven®). Ces derniers ne possèdent pas d'AMM dans le cadre de la prise en charge d'hémorragies graves post-opératoires mais certaines études évoquent la possible efficacité de ces composés pour antagoniser les effets pharmacologiques de ces médicaments.

IV.4) Les héparines

IV.4.1) Notion d'épidémiologie ⁽⁶²⁾

En France, la maladie thromboembolique veineuse présente une incidence annuelle de plus de 100 000 cas avec pour conséquence environ 5 à 10 000 décès. Pour faire face à cette urgence thérapeutique, il faut avoir recours à des composés médicamenteux ayant des propriétés anticoagulantes et d'action très rapide. Les héparines, chefs de file historique des anticoagulants administrés par voie parentérale, répondent parfaitement à ce critère pour la prise en charge de la phase aiguë du traitement curatif de cette urgence thérapeutique.

Ces agents sont également indiqués dans le traitement préventif de la maladie thromboembolique veineuse. Les modalités de cette thromboprophylaxie varient selon le type de chirurgie envisagée. Elle sera mise en place environ 4 à 6 semaines pour des chirurgies à haut risque thrombotique (prothèse de la hanche, fracture du col), alors que des durées de 7 à 14 jours seront suffisantes dans le cadre de chirurgie à risque thrombotique plus faible (chirurgie digestive, gynécologique). En ce qui concerne la chirurgie orale, celle-ci induit un risque thrombotique très faible et ne justifie pas d'une thromboprophylaxie.

IV.4.2) Stratégie thérapeutique

La littérature scientifique rapporte peu d'informations concernant la gestion des patients traités par héparines au cours de chirurgie bucco-dentaire. À partir de quelques résultats de ces études et des paramètres pharmacocinétiques de ces molécules, la réalisation d'un acte chirurgical dentaire chez un patient recevant une héparinothérapie fait appel à deux stratégies thérapeutiques : maintien ou arrêt du traitement. L'attitude thérapeutique doit tenir compte, dans un premier temps, de l'indication de l'héparinothérapie (traitement préventif ou curatif) et dans un second temps du risque hémorragique de l'acte de chirurgie orale.

- **HBPM au long cours**

Hong et al ⁽¹¹⁶⁾ ont réalisé une étude rétrospective dans le but de déterminer la fréquence de survenue des saignements postopératoires chez les patients traités par une HBPM (enoxaparine) dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif de la thrombose veineuse profonde ou encore d'une héparinothérapie substitutive en relais d'un traitement anticoagulant

oral. Les patients traités par HNF ou ayant une coagulopathie documentée ont été exclus de cette étude.

L'ensemble des patients inclus dans cette enquête ont été hospitalisé en vue de la réalisation d'extractions dentaires uniques ou multiples ou encore de biopsie.

Les auteurs ont établi différents critères permettant de considérer qu'un patient a présenté des complications hémorragiques postopératoires :

- saignements documentés par un chirurgien dentiste le soir même de l'intervention lorsque le patient est toujours hospitalisé
- saignements pendant plus de 24 heures ne pouvant être maîtrisés par la mise en place des mesures conventionnelles d'hémostase locale
- utilisation de techniques d'hémostase locale supplémentaire pour contrôler le saignement
- utilisation de produits sanguins labiles (plasma frais congelé)
- nouvelle consultation du patient dans le service hospitalier après être rentré à son domicile
- appel du patient dans le service hospitalier pour signaler la survenue d'un saignement

Cette étude regroupe 41 malades d'âge moyen 48,2 ans dont 90% (37 patients) sont traités par l'énoxaparine (HBPM) en prévention de la thrombose veineuse profonde. Parmi eux 76% (31 patients) présentent un traitement concomitant responsable d'une majoration du risque hémorragique (aspirine, AINS, ISRS, antibiotique ou warfarine).

La cohorte de patients est présentée dans le tableau suivant :

<u>Cohorte patients n=41</u>		
<u>âge moyen 48,2 ans</u>		
<i>Nombre d'hommes</i>	21	
<i>Nombre de femmes</i>	20	
<u>Traitement</u>		
<i>énoxaparine</i>	<i>énoxaparine + warfarine</i>	<i>énoxaparine + aspirine</i>
28	4	9

Les patients traités par énoxaparine et aspirine ont interrompu leur traitement 48 heures avant l'intervention et repris ce dernier le soir même. Quant aux patients sous énoxaparine associée

ou non à la warfarine, la dose d'énoxaparine a été réintroduite immédiatement suite à l'acte opératoire.

Sur l'ensemble des interventions, 21 relevaient de la réalisation d'avulsions dentaires (dont 19 pour des extractions multiples) et 2 concernaient la pratique d'une biopsie.

Des mesures d'hémostase locale ont été mises en œuvre chez l'ensemble des patients inclus dans cette étude (compression à l'aide d'une éponge à base gélatine, sutures ou électrocoagulation).

Les résultats de cette étude montrent la survenue de complications hémorragiques chez 3 patients (7,1%) appartenant au groupe de malades traités de façon simultanée par énoxaparine et warfarine. Le premier patient (INR=1,6), traité par 50 mg d'énoxaparine et 10 mg de warfarine a présenté des saignements dans les quelques heures qui ont suivi l'extraction de 4 dents malgré la mise en place d'éponges hémostatiques et la réalisation de sutures. En vue de maîtriser ce saignement, l'interruption du traitement et le recours à des gazes imbibées d'agent hémostatique a été mise en place. Ces mesures n'ayant pas été suffisantes, il a été indispensable d'avoir recours à une transfusion de plasma frais congelé et à l'administration de vitamine K.

Une dose de 90 mg d'énoxaparine et 2 mg de warfarine était administrée quotidiennement au second patient (INR=1,6) qui a subi au cours de son hospitalisation une double extraction. Dans le but de contrôler d'éventuelles hémorragies, des sutures ont été réalisées au niveau de la plaie suite à la procédure dentaire. Malgré l'absence de saignement cliniquement significatif le jour même ou le lendemain de l'intervention, il a été rapporté un épisode hémorragique le quatrième jour après l'opération. Les cliniciens ont réussi à stopper ce saignement grâce à une compression effectuée à l'aide d'une gaze pendant 30 minutes. On retrouve chez le dernier patient (INR=2,4) ayant souffert d'effets indésirables hémorragiques 13 jours après une extraction dentaire unique et la mise en place de sutures, 2 prises journalière de 110 mg d'énoxaparine et 5 mg de warfarine. Le contrôle efficace de ces complications a été possible grâce à la mise en œuvre de mesures d'hémostase locale conventionnelles.

De façon générale, face au risque non négligeable de survenue de manifestations thromboemboliques liées à l'interruption du traitement, la plupart des études scientifiques préconisent la poursuite des thérapies antithrombotiques. Tous les patients ayant présenté des complications hémorragiques postopératoires présentaient une bithérapie anticoagulante associant une HBPM et un AVK (INR compris dans la zone cible). La quasi totalité de ces

effets indésirables ont correctement pu être contrôlés par des mesures simples d'hémostase locale. Concernant l'apparition de ces saignements, les auteurs évoquent une éventuelle synergie d'action de ces composés médicamenteux aux propriétés anticoagulantes responsables de l'inhibition d'un ou plusieurs éléments de la cascade de coagulation empêchant ainsi la formation du thrombus sanguin.

A partir de ces données, il n'existe pas d'éléments en faveur d'une modification de la posologie ou d'un arrêt momentanée de l'HBPM avant la réalisation de la procédure dentaire. Ainsi, le risque de saignement après une procédure de chirurgie orale telles que les extractions dentaires semble très faible lorsque le traitement par HBPM est poursuivi par le patient. Cette enquête a permis de montrer qu'un traitement concomitant entre une HBPM et un AVK était susceptible de majorer le risque d'apparition d'hémorragies postopératoires.

- **HNF au long cours**

Le taux de complications hémorragiques postopératoire a été évalué au cours d'une étude comparative randomisée ouverte comparant relais héparinique versus maintien du traitement AVK. Cet essai ⁽¹¹⁷⁾ inclus 214 patients répartis en 2 groupes. Le premier groupe, composé de 109 patients dont 106 sont traités par Coumadine® et le reste par Sintrom®, a poursuivi le traitement AVK pendant et après l'intervention dento-alvéolaire. L'INR de chacun des patients, déterminé le jour de la procédure chirurgicale, a été évalué à $2,45 \pm 0,54$. Pour le second groupe, présentant 105 patients dont 92 traités par Sintrom® et 12 par Coumadine®, un relais héparine par nadroparine sodique a été mis en place avant la réalisation de l'intervention chirurgicale. L'AVK a été arrêté 3 à 4 jours avant la procédure, puis le traitement substitutif a été instauré à la dose de 3850 à 5700 UI anti-Xa en une ou deux injections par jour selon le poids du patient et les facteurs de risque thrombotiques présentés. L'injection d'héparine précédant l'intervention a été suspendue et une mesure de l'INR pour chacun des patients de ce second groupe effectuée en pré-opératoire rapporte une valeur moyenne à $1,26 \pm 0,11$. Les AVK et l'héparine ont été repris le soir même de l'intervention.

8 patients (7,34%) du groupe ayant poursuivi leur traitement anticoagulant oral ont présenté des saignements post-opératoires facilement contrôlés par des mesures d'hémostase locale. Aucun cas d'hémorragies graves nécessitant l'administration de vitamine K ou de plasma frais congelé n'a été rapporté. Concernant le groupe où un traitement de substitution par une héparine a été mis en place, on note la survenue de saignements chez 5 patients (4,76%) dont l'arrêt a pu être maîtrisé par les techniques conventionnelles d'hémostase locale. Les deux

groupes de patients n'ont pas présenté de complications hémorragiques graves nécessitant une prise en charge hospitalière ; les seuls accidents hémorragiques mentionnés ont largement pu être contrôlés par les mesures d'hémostase locale. De même, aucun événement thrombotiques n'est survenu chez ces patients dans les trente jours post-opératoire. L'incidence des hémorragies post-opératoires est plus élevée dans le groupe des patients ayant maintenu leur traitement AVK mais pas significativement différente du groupe de patients chez lesquels une substitution héparinique a été introduite avant l'acte chirurgical.

La littérature scientifique fait état de trois cas cliniques ^{(118) (119)} similaires mettant en œuvre un traitement relais héparinique chez des patients traités par un AVK (Coumadine®) suite à la pose d'une prothèse valvulaire mécanique et devant subir une procédure dento-alvéolaire. Ces différentes études ont consisté à arrêter la Coumadine® 5 à 7 jours avant l'intervention de chirurgie orale avec mise en place d'une ou deux injections par jour d'héparine. Enfin, l'AVK et l'héparine ont été repris le jour même de l'intervention et le traitement substitutif a été maintenu jusqu'au retour d'une valeur correcte d'INR. Les techniques conventionnelles d'hémostase locale (compression, sutures, utilisation de compresses ou gazes à base de collagène ou de gélatine) ont permis de stopper les saignements post-opératoires dans 2 cas sur 3. Le dernier cas a présenté des saignements répétitifs et importants durant les 24 heures suivant l'intervention, ce qui a nécessité le recours à une injection de vitamine K.

Certains auteurs se sont attachés à évaluer lors de la mise en place d'un traitement relais par héparine le risque thrombotique mais également le risque hémorragique présenté par le patient. L'instauration d'une fenêtre thérapeutique expose le malade à un risque thrombotique de 1% ; quant au risque hémorragique dû au chevauchement de deux anticoagulants (AVK et héparine) il est modéré dans 7 à 9% des cas et sévère dans 3%.

La littérature rapporte une seule étude ⁽¹²⁰⁾ qui a porté sur l'évaluation du risque de saignements péri et post-opératoire chez des patients devant subir une ou plusieurs extractions dentaires en cas de maintien de l'héparinothérapie c'est à dire sans la réalisation d'une fenêtre thérapeutique. Cette dernière est composée de 31 patients (19 hommes et 12 femmes) âgés de 16 à 89 ans hospitalisés et traités par HNF à raison de 2 ou 3 injections sous-cutanées par jour pour diverses affections (infarctus cérébral, syndrome coronarien aiguë, coagulation intravasculaire disséminée, femme enceinte avec embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde). Au total, 35 extractions ont été réalisées et réparties de la manière suivante en fonction du traitement des patients (héparine seule/ héparine et warfarine/ héparine, warfarine et antiplaquettaire/héparine et antiplaquettaire).

Variable	Postoperative Hemorrhage		Statistical Analysis
	Positive (n = 10 patients)	Negative (n = 25 patients)	
Age (yr)			$P = .001$ ($\chi^2 = 10.10$)
Median	63.0	77.5	
Interquartile range	32.0-69.75	68.25-87.5	
Gender			$P = .118$ ($\chi^2 = 2.45$)
Male	4	16	
Female	6	9	
Dental disease			$P = .107$ ($\chi^2 = 2.60$)
Marginal periodontitis	5	15	
Periapical periodontitis	3	9	
Pericoronitis	2	1	
Antithrombotic therapy			$P = .936$ ($\chi^2 = 0.006$)
Heparin	4	12	
Heparin + warfarin	3	9	
Heparin + warfarin + antiplatelet drug	3	0	
Heparin + antiplatelet drug	0	4	
Extracted teeth (n/occasion)			$P = .033$ ($\chi^2 = 4.53$)
Median	1.0	2.0	
Interquartile range	1-1.25	1-3	
Type of tooth extraction (n)			$P = .208$ ($\chi^2 = 1.58$)
Surgical	3	3	
Simple	7	22	
Heparin (U/d)			$P = .154$ ($\chi^2 = 2.04$)
Median	10,000	10,000	
Interquartile range	10,000-13,500		
PT-INR			$P = .093$ ($\chi^2 = 2.83$)
Median	1.40	1.18	
Interquartile range	1.27-1.85	1.10-1.58	
APTT (s)			$P < .001$ ($\chi^2 = 12.42$)
Median	62.0	42.0	
Interquartile range	49.75-75.75	35.5-45.0	
Acute-inflammatory findings			$P = .368$ ($\chi^2 = 0.811$)
Yes	2	2	
No	8	23	

Parmi les 35 extractions pratiquées, 10 ont contribué à la survenue d'hémorragies post-opératoire correspondant à un taux de saignement de 28,6% alors qu'aucune manifestation hémorragique n'a été notée au cours des 25 autres extractions. Ces saignements sont apparus dans les cinq jours qui ont suivi l'intervention. L'étude montre que la valeur du TCA chez les patients ayant eu des complications hémorragiques est significativement supérieure à celle mesurée dans le groupe de patients n'ayant pas eu d'effets indésirables hémorragiques. Ces derniers ont été contrôlés par la reprise des mesures d'hémostase locale avec notamment l'utilisation de l'électrocoagulation. Le recours à la colle de fibrine est mentionné dans un seul cas. Il semble donc que ce paramètre biologique soit un facteur de risque dans la survenue de saignements post-opératoires chez les malades recevant une héparinothérapie pour lesquels aucune fenêtre thérapeutique n'est mise en place.

Variable	APTT (s)			
	22-38	39-44	45-56	57-110
Patients (n)	9	9	9	8
Hémorragie (n)	0	2	1	7

L'incidence de la survenue de ces hémorragies est supérieure pour les malades présentant un TCA supérieur ou égal à 57 secondes. Ainsi, dans le but de limiter l'apparition de complications, une valeur de TCA inférieure à 57 secondes serait donc idéale chez ces patients. Cependant, un tel critère ne peut être exigé compte tenu du risque thrombotique, d'où la nécessité pour le médecin et le chirurgien-dentiste d'évaluer le meilleur rapport bénéfice/risque pour le patient.

- **Cas du relais AVK-Héparine**

En 2011, Karsh et al ⁽¹²¹⁾ publient une étude comparative ouverte, réalisée entre 2004 et 2006 dans une structure hospitalière, dont le but était de comparer les effets de la warfarine et des héparines sur les saignements engendrés par une procédure dentaire. Une cohorte de 40 personnes formée par 27 patients porteurs de prothèses valvulaires traités au long cours par warfarine (INR compris entre 3 et 4) et de 13 patients sains non traités par un anticoagulant a reçu des soins dentaires tels que des extractions. L'ensemble des malades incluent dans cette enquête sont répartis en 4 groupes distincts en fonction de l'attitude thérapeutique choisie.

- Groupe 1 (G1) : maintien de la warfarine avant l'intervention avec un $INR < 4$
- Groupe 2 (G2) : arrêt de la warfarine et relais par une HBPM avant l'intervention
- Groupe 3 (G3) : arrêt de la warfarine et relais par une HNF avant l'intervention
- Groupe 4 (G4) : témoin

Les soins peuvent être prodigués chez les patients traités par warfarine si et seulement si $INR \leq 4$. Dans le cas où cette condition n'est pas respectée, il convient alors de mettre en place des mesures correctrices de l'INR et de reporter l'intervention ultérieurement afin de minimiser le risque de survenue de complications postopératoires. Ainsi, une mesure de l'INR a été effectuée la veille et le matin même de la procédure chirurgicale pour chacun des patients participant à cet essai. Les critères du protocole opératoire ont été identiques pour l'ensemble de la cohorte. Les malades du groupe 1 ont été hospitalisés un jour avant la réalisation des soins tout en poursuivant leur traitement habituel par warfarine. Les patients appartenant au groupe 2 et 3, hospitalisés 3 jours avant l'intervention, ont stoppé le traitement par warfarine dès l'entrée en milieu hospitalier. L'introduction du traitement substitutif par héparine (HNF ou HBPM) a débuté dès l'obtention d'une valeur d'INR < 2 . Les extractions dentaires ont eu lieu 24 heures après la dernière prise d'héparine administrée par voie SC et 6 heures après la dernière dose d'héparine administrée par voie IV. Les injections d'héparines

ont été poursuivies jusqu'au retour des paramètres normaux d'hémostase, c'est à dire environ 48 heures après les soins bucco-dentaires. L'ensemble des interventions chirurgicales ont été effectuée par le même chirurgien et tous les patients ont reçu des mesures d'hémostase locale associant une compression mécanique à l'aide d'une gaze pendant 20 minutes, un tamponnement intra-alvéolaire avec des gazes hémostatiques à base d'oxycellulose et des sutures au niveau de la plaie.

L'appréciation des saignements faisant immédiatement suite à l'intervention repose sur la détermination du poids des gazes reflétant ainsi la quantité de sang absorbée (en milligrammes) évalué à l'aide d'une balance électronique. L'analyse des saignements postopératoires a été permise par l'étude du nombre de gazes utilisées pour aboutir à une hémostase correcte pendant les 48 premières heures après la procédure chirurgicale. Le tableau suivant mentionne, pour chaque groupe de patients, le poids du ou des compresses utilisées.

<u>GROUPE</u>	<u>POIDS DES COMPRESSES</u>	<u>INR</u>
Warfarine seule	2486 ± 1408 mg	2,6 ± 0,7
Relais warfarine- HBPM	999 ± 425 mg	1,6 ± 0,4
Relais warfarine- HNF	1288 ± 982 mg	1,6 ± 0,4
Contrôle	1736 ± 876 mg	

Cette enquête n'a rapporté aucun cas de saignements sévères per et postopératoires. Concernant la quantité de sang absorbée par le ou les compresses, les auteurs ont montré qu'il existait une différence significative entre les groupes 1 et 2 ainsi que 1 et 4. En revanche, entre les groupes 2 et 3 ou 1 et 4, la quantité de sang mesurée n'est pas significativement différente.

L'INR est significativement différent entre les patients du groupe 1 et 2 ou 1 et 3 mais peut être considéré comme identique chez les patients appartenant au groupe 2 ou 3.

A partir de ces constatations, les scientifiques considèrent qu'il existe une corrélation positive entre la valeur de l'INR et la quantité de sang présente dans les compresses.

Les patients ayant poursuivi leur traitement par warfarine durant l'extraction dentaire présentent une perte sanguine certes plus importante que l'ensemble des autres patients mais

de faible intensité et aisément contrôlable grâce à la mise en place de mesures d'hémostase conventionnelle. Ainsi, il est préconisé de maintenir le traitement par AVK lors de la réalisation d'actes bucco-dentaires chez les patients ayant un INR < 4.

IV.4.2.a) Héparinothérapie préventive ⁽⁶²⁾

Devant l'absence de complications hémorragiques graves, dans le cadre d'une héparinothérapie préventive, quelque soit le risque hémorragique induit par l'acte de chirurgie orale réalisé, le patient doit poursuivre son traitement. L'intervention sera effectuée dans la demi-journée qui précède la prochaine prise d'héparine.

Figure 41 : Algorithme décisionnel chez les patients traités par héparine à visée préventive ⁽⁶²⁾

Héparinothérapie à visée préventive

Pour tout acte invasif de chirurgie orale

**Pas d'arrêt du traitement
Prise en charge du patient en ville (geste chirurgical à réaliser dans la demi-journée qui précède la prochaine prise)**

IV.4.2.b) Héparinothérapie curative ⁽⁶²⁾

La stratégie thérapeutique concernant les patients recevant une héparinothérapie à visée curative doit impérativement prendre en compte l'avis du médecin prescripteur du traitement. L'attitude choisie sera fonction de l'importance du risque hémorragique de l'acte chirurgical.

- **Chirurgie à faible risque hémorragique**

La prise en charge du patient peut s'effectuer en ville. Il faut prendre en compte le nombre d'injection quotidienne d'héparine. L'administration d'une seule injection par jour ne nécessite pas l'arrêt du traitement héparinique. Il conviendra, comme pour le traitement préventif de la maladie thrombo-embolique veineuse, de réaliser l'intervention chirurgicale dans la demi-journée qui précède la prochaine prise médicamenteuse.

En revanche, si le patient reçoit deux injections par jour d'héparine, il sera nécessaire de supprimer l'injection du matin.

- **Chirurgie à haut risque hémorragique**

Les malades traités par héparine devant subir une intervention de chirurgie orale à haut risque hémorragique doivent obligatoirement être pris en charge en milieu hospitalier. Le traitement par héparine doit être suspendu 6 à 8 heures avant l'acte pour les HNF et la veille de l'intervention pour les HBPM. La reprise du traitement sera fonction des résultats biologiques des tests d'hémostase.

Figure 42 : Algorithme décisionnel chez les patients traités par héparine à visée curative ⁽⁶²⁾

Héparinothérapie à visée curative

Avis obligatoire du médecin

Chirurgie à faible risque hémorragique

Chirurgie à haut risque hémorragique

Prise en charge du patient en ville

- * Si 1 injection/24h : pas d'arrêt et geste à réaliser dans la demi-journée qui précède la prochaine prise
- * Si 2 injections/24h : supprimer l'injection du matin

Prise en charge hospitalière et arrêt de l'héparine selon le protocole

Abstention thérapeutique

IV.4.3) Evaluation du risque hémorragique ⁽⁶²⁾

Lorsqu'un patient est traité par héparine, il est indispensable d'effectuer une surveillance biologique pré-opératoire par la mesure du TCA ou de l'activité anti- Xa (héparinémie) dans le but de s'assurer de l'absence d'une anticoagulation excessive. La valeur cible du TCA se situe entre 2 et 3 pour le traitement curatif et entre 1,5 et 2 pour le traitement préventif. Quant aux valeurs de référence pour l'activité anti-Xa, elles sont comprises entre 0,5 et 1 en curatif et entre 0,1 et 0,45 en préventif.

Le risque de thrombopénie induite par l'héparine de type II correspond à l'effet indésirable majeur chez un patient traité par héparine. Pour prévenir la survenue de cette complication, il est nécessaire d'effectuer une surveillance plaquettaire. Ainsi, il est recommandé de pratiquer une numération plaquettaire lors de l'instauration du traitement, puis deux fois par semaine pendant un mois puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement.

Lors de l'arrêt de l'héparinothérapie avant une chirurgie, il n'est pas nécessaire de réaliser des tests de coagulation car c'est le respect du délai entre la dernière injection de l'héparine et le début de l'intervention qui garantit la sécurité hémostatique.

IV.4.4) Gestion du risque hémorragique ⁽⁶²⁾

Le risque hémorragique péri et post-opératoire est imputable à ces médicaments anticoagulants parentéraux. La survenue de complications hémorragiques nécessite une reprise chirurgicale et la recherche de cause locale de l'hémorragie. Si le contrôle des saignements n'est pas réalisable avec les mesures d'hémostase locale, le patient doit alors être pris en charge en milieu hospitalier.

De la même façon que pour les AVK, il existe pour les héparines (HNF ou HBPM) un antidote capable de neutraliser l'effet anticoagulant induit par ces médicaments en moins de cinq minutes grâce à la formation d'un complexe inactif. Pour antagoniser l'activité des héparines, il faut environ cent unités anti-héparine de sulfate de protamine administrées par voie intraveineuse.

Partie IV :

**Hémostase locale et
surveillance post-opératoire**

I) Généralités ^{(62) (63) (122)}

Même si toutes les précautions pré-opératoires ont été prises et que la stratégie thérapeutique choisie permet d'envisager des suites opératoires sans risque hémorragique élevé, il n'en demeure pas moins que le praticien de santé devra assurer à la fin de son geste chirurgical une hémostase locale. Dans de nombreux cas l'arrêt du saignement sera obtenu par des techniques d'hémostase chirurgicale conventionnelles thermiques et/ou mécaniques. Lorsque celles-ci se révèlent insuffisantes, elles seront complétées par l'utilisation d'hémostatiques chirurgicaux.

II) Techniques chirurgicales conventionnelles ^{(62) (63) (122)}

II.1) Méthodes mécaniques

Lors d'extractions dentaires simples ou de pose d'implant unitaire, le saignement est facilement contrôlable par une hémostase mécanique simple (sutures associées à une compression). En l'absence d'anomalies congénitales et/ou acquises de l'hémostase, l'arrêt du saignement est généralement obtenu en moins de dix minutes.

II.2) Méthodes thermiques

Ces moyens mécaniques simples sont généralement insuffisants lors de plaies gingivales ou muqueuses. Il faut parfois avoir recours à une plaque palatine pour assurer une compression mécanique efficace. Des méthodes d'électrocoagulation mono ou bipolaire peuvent parfois être utiles en cas de décollement muqueux important.

III) Hémostatiques chirurgicaux

III.1) Généralités ^{(62) (63) (122)}

Ces produits vont pouvoir être utilisés par le praticien en per-opératoire pour empêcher la fuite sanguine lors d'une plaie vasculaire sur des capillaires. Une hémorragie artérielle ou veineuse ne peut en aucun cas être prise en charge par ce type de composés. On classe généralement les hémostatiques chirurgicaux en deux groupes en fonction de leur mécanisme d'action.

III.2) Les dispositifs médicaux ^{(19) (62) (63) (122)}

Leur mécanisme d'action ne présente pas d'action spécifique sur la cascade de la coagulation. Ils sont d'origine animale ou végétale et agissent principalement par absorption du sang. Ils permettent de former un bouchon gélatineux (collagène, gélatine) ou une masse brune (oxycellulose) capable de combler la plaie et d'arrêter l'écoulement sanguin. Il existe également des colles synthétiques qui assurent une étanchéité vis-à-vis des fuites sanguines et peuvent aussi maintenir les hémostatiques chirurgicaux en cas de plaies gingivales sans sutures.

Ces dispositifs médicaux sont des produits classés comme dispositif médical stérile (DMS). Ils se présentent sous différentes formes (compresse, gaze, mèche, fibre, éponge...) et sont prêts à l'emploi.

Origine animale	Origine végétale	Origine synthétique : colle
<ul style="list-style-type: none">○ collagène : PANGEN®○ gélatine : CURASPON®	<ul style="list-style-type: none">○ oxycellulose : SURGICEL®○ alginate : ALGOSTERIL®	<ul style="list-style-type: none">○ aldéhyde : BIOGLUE®○ polyéthylène glycol (PEG) : COSEAL®

Tableau XLV : Hémostase locale : les dispositifs médicaux ⁽¹²²⁾

III.3) Les médicaments dérivés du sang (MDS) ^{(19) (62) (63) (122)}

Il s'agit de colles biologiques appelées « colle de fibrine » qui sont obtenues à partir du fractionnement du plasma humain. Ces produits ont le statut de médicaments dérivés du sang. Ils sont donc strictement réservés à l'usage hospitalier et répondent au décret de traçabilité n°95-566 du 06 mai 1995, compte tenu du risque de transmission d'agents infectieux.

Dans le cadre de la chirurgie orale, deux colles biologiques sont utilisées sous forme de gel liquide : le *TISSUCOL KIT®* et le *BLERIPLAST®*. Ces colles sont constituées de protéines coagulables d'origine humaine (fibrinogène, facteur XIII, fibronectine, thrombine) et de l'aprotinine d'origine bovine.

Leur fonctionnement a une action spécifique sur la cascade des évènements de l'hémostase en reproduisant la dernière étape de la coagulation. Ainsi, le fibrinogène se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine, le facteur XIII stabilise le caillot de fibrine et l'aprotinine empêche la dégradation protéolytique de la fibrine. Les différentes études de ces produits n'ont pas permis de prouver une réelle efficacité dans les saignements post-opératoires par rapport aux méthodes classiques. En revanche, l'utilisation de ces colles en cas de réintervention chirurgicale permet d'améliorer la sécurité hémostatique.

IV) L'acide tranexamique (EXACYL®) ^{(19) (62) (63) (122)}

L'acide tranexamique (EXACYL®) est un médicament antifibrinolytique (inhibiteur de la fibrinolyse) qui est indiqué dans le traitement préventif et curatif des accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale notamment au décours des interventions chirurgicales en stomatologie.

Cet acide aminé, analogue de la lysine, a pour rôle de se fixer aux sites de liaison lysine du plasminogène et à un degré moindre de la plasmine. Ainsi, il empêche la fixation du plasminogène et de la plasmine à la fibrine et évite sa dégradation.

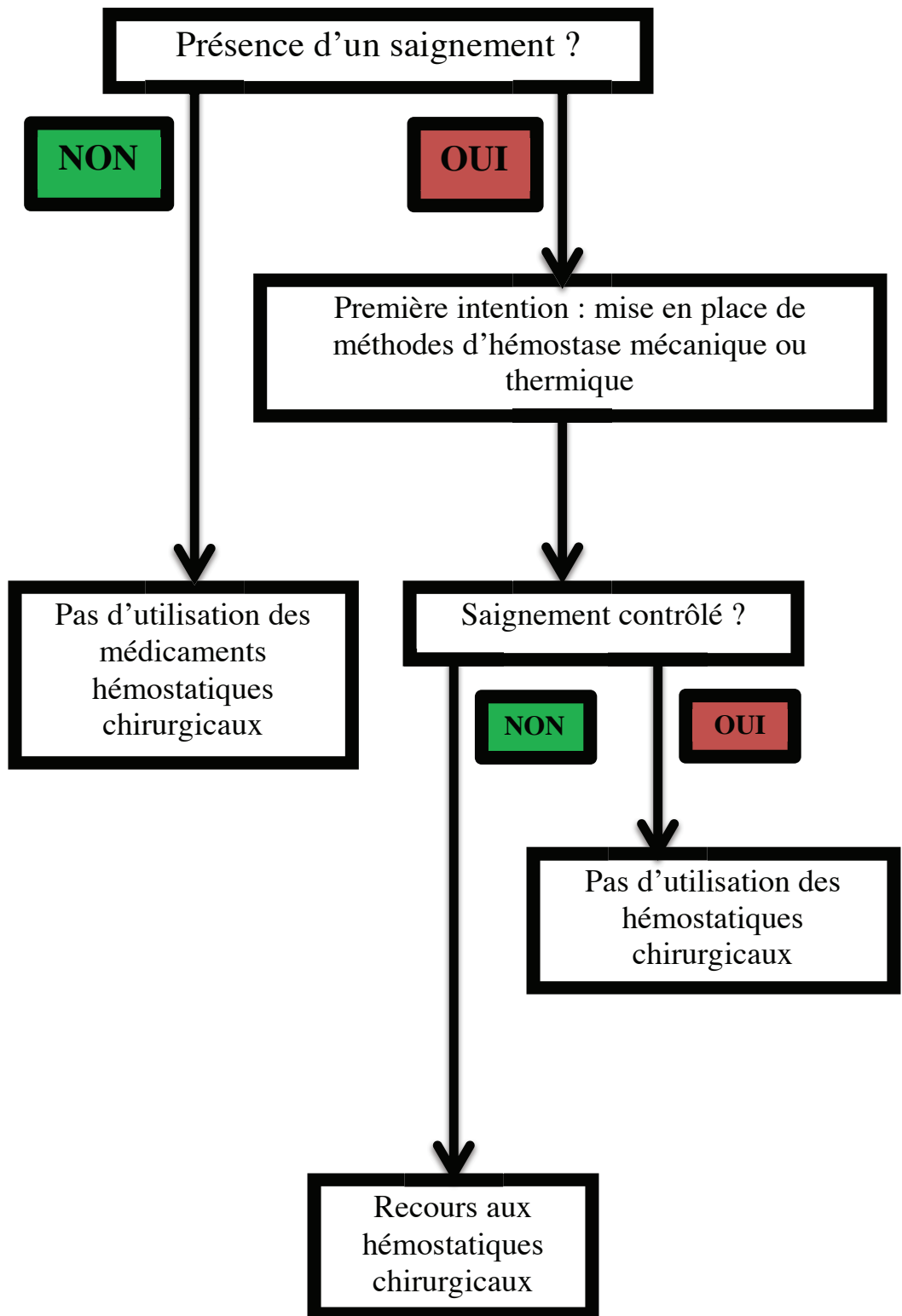


Figure 43 : Place des hémostatiques chirurgicaux dans la stratégie thérapeutique (HAS) ⁽¹²²⁾

V) Les patients sous anti-thrombotiques

V.1) Recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) ⁽¹²²⁾

Comme le montre l'arbre décisionnel précédent, l'HAS préconise le recours aux hémostatiques chirurgicaux uniquement en dernière intention. En ce qui concerne la chirurgie orale, l'ensemble des sociétés scientifiques préconisent une utilisation consensuelle de ces hémostatiques chirurgicaux en association aux techniques d'hémostase conventionnelles et ce quelque soit la nature du risque hémorragique.

V.2) Médecine de ville ou milieu hospitalier ? ^{(62) (122)}

Pour les patients sous anti-thrombotiques au long cours, la décision d'opter pour une médecine de ville ou hospitalière est souvent prise en fonction du risque hémorragique et/ou thrombotique ainsi que de l'importance du geste chirurgical.

Dans le cas particulier des patients traités par AVK, la valeur de l'INR reste fondamentale et permet de distinguer deux types d'hémostases. ⁽⁶²⁾

- Hémostase de niveau 1 : hémostase locale, sutures et acide tranexamique (prise en charge possible dans une structure de ville)
- Hémostase de niveau 2 : hémostase locale, sutures, acide tranexamique et colle biologique (prise en charge hospitalière car les colles biologiques sont des médicaments dérivés du sang)

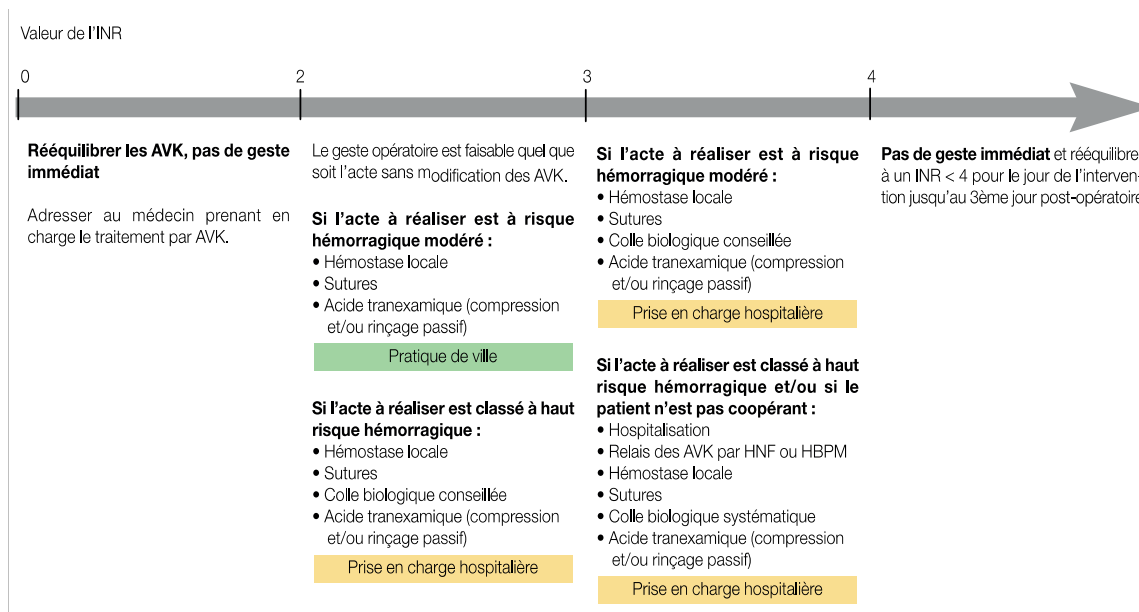


Figure 44 : Recommandations pour la prise en charge des patients sous AVK en chirurgie bucco-dentaire ⁽¹²²⁾

VI) Surveillance et conseils post-opératoires ^{(62) (63) (66) (67) (123)}

D'après les recommandations officielles établies par l'HAS, tout acte de chirurgie orale doit obligatoirement se terminer par la mise en place de mesures d'hémostase locale reposant sur l'utilisation de techniques chirurgicales conventionnelles (méthodes thermiques et mécaniques) et d'hémostatiques chirurgicaux (dispositifs médicaux, médicaments dérivés du sang ou acide tranexamique).

A l'issue de cette étape, le caillot sanguin formé, extrêmement fragile, est indispensable pour assurer au patient une cicatrisation correcte de la plaie et limiter ainsi le risque de survenue de complications hémorragiques post-opératoires.

Ce caillot peut être rapidement délogé par des comportements inappropriés de la part du patient. A la fin de l'intervention chirurgicale, le chirurgien-dentiste doit préconiser au patient un certain nombre de conseils post-opératoires adaptés afin de limiter la survenue d'effets indésirables et notamment l'apparition de saignements non contrôlables. Il est très important pour le praticien d'évaluer la capacité du patient à suivre de manière rigoureuse l'ensemble de ces conseils post-opératoires afin de minimiser le risque de complications. En effet, si le patient ne semble pas apte à respecter ces consignes, il faut considérer que le risque hémorragique est majoré.

Les hémorragies post-opératoires peuvent avoir lieu immédiatement après un acte chirurgical ou dans les jours suivants (en général il existe un risque potentiel jusqu'à 6 jours après l'intervention).

Les 3 jours suivant l'intervention correspondent à la période post-opératoire précoce au cours de laquelle le risque de saignement est le plus important. Une prise en charge complète des patients inclue une surveillance et un suivi post-opératoire du patient. Ainsi, il est nécessaire d'effectuer un contrôle post-opératoire 7 à 10 jours après pour contrôler l'évolution de la cicatrisation de la muqueuse. On distingue d'une part, les hémorragies mineures regroupant les suintements permanents, les caillots extra-alvéolaires ainsi que les ecchymoses et d'autre part, les hémorragies graves correspondant aux hématomes expansifs des espaces profonds. Ces complications hémorragiques sont relativement rares suite à une intervention de chirurgie orale et le plus souvent de bon pronostic. La prise en charge de ces saignements indésirables repose tout d'abord sur une révision de la plaie avec une reprise de l'hémostase locale afin de rechercher une cause locale du saignement. La zone opératoire est ré-ouverte et le matériau de compression intra-alvéolaire est retiré permettant ainsi de visualiser l'origine du saignement. Il est ensuite indispensable de procéder à la mise en place d'un nouveau matériau hémostatique intra-alvéolaire et de réaliser des sutures et une compression locale. Un agent antifibrinolytique (compresse imbibée d'acide tranexamique ou EXACYL®) administré par voie locale peut également être utilisé en association aux mesures précédentes. Toutefois, l'absence de contrôle durable de l'hémorragie post-opératoire par le protocole d'hémostase locale est considérée comme un critère de gravité et nécessite alors une prise en charge hospitalière du patient.

Suite à une intervention de chirurgie orale, il est très fréquent que le chirurgien-dentiste remette au patient une prescription médicamenteuse post-opératoire mentionnant principalement des médicaments antalgiques, anti-inflammatoires ou anti-infectieux. Aussi bien en pré qu'en post-opératoire, le pharmacien détient un rôle important dans l'accompagnement du patient. En effet, cet acteur de santé de proximité devra être en mesure de rassurer, conseiller et expliquer le ou les traitements prescrits par le chirurgien-dentiste dans le but de favoriser l'observance. De même, le pharmacien sera capable de commenter les protocoles thérapeutiques pouvant parfois comporter des modifications temporaires des traitements anti-thrombotiques des patients afin de garantir au patient une sécurité optimale lors de la réalisation de son intervention de chirurgie orale et de prévenir alors la survenue de complications post-opératoires indésirables. Enfin, il sera indispensable que le pharmacien

s'attache à rappeler l'importance du respect et de la mise en œuvre des différents conseils post-opératoires. Du fait de l'augmentation non négligeable du risque de saignement chez les patients sous antithrombotiques, l'application stricte et rigoureuse de tous ces conseils est d'autant plus importante.

Tableau XLVI : CONSEILS POST-OPERATOIRES ⁽¹²³⁾

<u>Hygiène</u>	<u>Tabac/Alcool</u>	<u>Activité</u>	<u>Alimentation</u>	<u>Oedème</u>	<u>Saignement</u>
<p><u>Bain de bouche</u></p> <p>-pas de bain de bouche le jour de l'intervention (attendre 24 à 48 h après la chirurgie)</p> <p><u>Brossage</u></p> <p>-brossage normal à l'exception de la zone opérée pendant 4 à 5 J (brosse à dent 7/100^{ème})</p> <p>-rincer la bouche très délicatement → (risque de déloger le caillot sanguin)</p>	<p>Eviter la consommation d'alcool et de tabac → retardent le processus normal de cicatrisation de la plaie</p>	<p>Limiter les activités physiques pendant 24 heures après l'intervention chirurgicale → retard du processus normal de cicatrisation de la plaie et augmentation du risque hémorragique</p>	<p>- Alimentation semi-liquide à liquide tiède ou froide au moins 48h</p> <p>-Boire abondamment mais doucement de l'eau</p> <p>-Eviter les aliments susceptibles de pénétrer dans la plaie</p> <p>-Mâcher du côté opposé au site de l'extraction</p> <p>-Ne pas boire avec une paille</p>	<p>Limiter l'apparition des œdèmes → poche de glace au niveau de la zone opérée uniquement le jour de l'intervention</p>	<p>-Maintenir sous pression la compresse placée à la fin de l'intervention(30min)</p> <p>-Avaler normalement la salive, ne pas cracher, ne pas passer la langue au niveau du site opéré</p> <p>-Si reprise du saignement → nouvelle pression au niveau de la zone d'intervention avec une compresse +/- EXACYL</p>

Partie V :
L'anesthésie en chirurgie
dentaire

I) Généralités et mécanisme d'action ^{(124) (125)}

Les anesthésiques locaux (AL) sont responsables du blocage de la conduction axonale suite au contact avec le tissu nerveux. Dans le but de rendre insensible à la douleur le territoire innervé, ces composés se fixent sur des récepteurs situés au niveau de la face interne des canaux sodiques voltages dépendants. Cette réduction de la perméabilité membranaire aux ions Na^+ permet d'inhiber la dépolarisation et la conduction nerveuse.

II) Les différents types d'anesthésiques locaux

II.1) Structure chimique des anesthésiques locaux ^{(124) (125)}

Les anesthésiques locaux sont des dérivés synthétiques de la cocaïne et sont composés de trois parties :

- **un noyau benzénique lipophile** (partie active de l'anesthésique) responsable de la diffusion et de la fixation du médicament
- **une chaîne carbonée intermédiaire** dont la longueur conditionne la puissance ainsi que la toxicité du produit
- **un groupement ionisable hydrophile** formé de deux radicaux de substitution déterminant la répartition sanguine et la diffusion de la molécule

Tous ces composés présentant une structure moléculaire commune et un mécanisme d'action similaire diffèrent par leur puissance, délai d'action, durée d'action ou encore par leur toxicité.

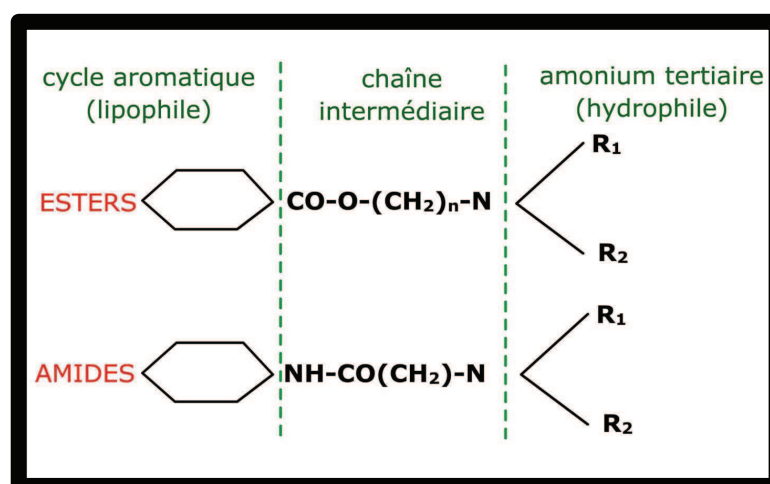


Figure 45 : Structures chimiques des anesthésiques locaux ⁽¹²⁴⁾

En fonction du type de liaison formée entre le noyau benzénique et la chaîne intermédiaire, on distingue deux grandes familles de médicaments anesthésiques locaux :

les amino-esters et les amino-amides.

En chirurgie buccale, les amino-amides représentent l'anesthésique local de référence. Les amino-esters n'étant quasiment plus utilisés à l'heure actuelle.

Amino-esters	Amino-amides
procaïne	lidocaïne
benzocaïne	mépivacaïne
tétracaïne	prilocaïne
	articaïne

Tableau XLVII : Les anesthésiques locaux ⁽¹²⁴⁾

II.2) Vasoconstricteurs

II.2.1) Généralités ^{(57) (124) (125)}

En odonto-stomatologie, il convient d'associer dans la mesure du possible un vasoconstricteur à l'anesthésique local. En effet, l'utilisation d'un tel composé présente de nombreux avantages :

- limite l'action vasodilatatrice induite par les molécules anesthésiques
- diminue le taux d'absorption systémique permettant de limiter la survenue d'effets indésirables liés à la toxicité de l'anesthésique
- augmente la durée et la profondeur de l'anesthésie en prolongeant le temps de contact entre l'anesthésique et les tissus nerveux
- **diminue l'importance du saignement**
- réduit la libération endogène de catécholamines assurant ainsi un meilleur contrôle de la douleur et du stress.

L'adrénaline correspond au chef de file des vasoconstricteurs utilisés seul ou en association en odonto-stomatologie.

Malgré les nombreux avantages reconnus par l'ensemble des sociétés scientifiques concernant l'utilisation des vasoconstricteurs en odontologie, certaines pathologies ou encore certains traitements médicamenteux contre-indiquent leur utilisation.

II.2.2) Vasoconstriction et interactions médicamenteuses ⁽¹²⁴⁾

En amont de l'utilisation de composés possédant des propriétés vasoconstrictrices, il est indispensable d'interroger le patient concernant la prise éventuelle de traitements médicamenteux susceptibles de constituer une contre-indication à l'emploi de tel composé.

Les traitements concernés sont :

Les antidépresseurs tricycliques
Les beta-bloquants non cardiosélectifs
La prise de cocaïne depuis moins de 24 heures
Les IMAO non sélectifs

II.2.3) Vasoconstriction et pathologies associées ⁽¹²⁴⁾

La recherche d'une pathologie faisant l'objet d'une contre-indication à l'utilisation de vasoconstricteur associée à un anesthésique local constitue une étape incontournable.

Les pathologies concernées sont :

Phéochromocytome
Os irradié à plus de 40 Grays
Asthme sévère ou atopique
Affections cardiovasculaires (hypertension artérielle, arythmie cardiaque)

III) Les techniques employées ^{(66) (124) (125)}

Les techniques d'anesthésie locale employées actuellement en chirurgie dentaire ont été décrites au début de XX^{ème} siècle. On distingue d'une part, l'anesthésie locale dont le but est d'interrompre la conduction de l'influx nerveux au niveau d'une ou plusieurs dents en agissant au niveau de leur apex et d'autre part l'anesthésie loco-régionale qui repose sur la diffusion du liquide au niveau d'un tronc nerveux assurant l'innervation d'un secteur dentaire. L'anesthésie locale présente un risque hémorragique faible se limitant éventuellement à un hématome au niveau du point d'injection pouvant être à l'origine d'une gêne ou d'un léger retard de cicatrisation sans incidence clinique. L'anesthésie loco-régionale, quant à elle, peut provoquer un traumatisme tissulaire ou vasculaire responsable parfois d'un hématome expansif et/ou compressif ; de ce fait elle est assimilée à un risque de saignement beaucoup plus important que l'anesthésie locale. Ainsi, il est fortement déconseillé voire contre-indiqué de pratiquer une anesthésie loco-régionale lors de la réalisation d'interventions de chirurgie orale chez des patients traités au long cours par des traitements antithrombotiques.

CONCLUSION

L'espérance de vie, comme le confirme l'ensemble des rapports épidémiologiques ^{(3) (25)}, est en constante augmentation dans la plupart des pays développés qui organisent régulièrement des campagnes de prévention et de dépistage pour de nombreuses pathologies. Ces enquêtes montrent qu'au-delà de l'amélioration des conditions de vie et d'alimentation, c'est l'accès aux soins des personnes âgées qui est en grande partie responsable du vieillissement de la population.

Les médicaments anti-thrombotiques font désormais souvent parti de la vie quotidienne de ces patients. L'arsenal thérapeutique est constitué de différentes familles médicamenteuses se caractérisant pour chacune d'entre elles par leur propre mécanisme d'action permettant ainsi de définir pour tous les composés des indications, contre-indications et effets indésirables ⁽¹⁹⁾.

La délivrance de ces prescriptions s'accompagne de conseils assurant un bon usage du médicament. Si l'expérience montre que l'ensemble de ces recommandations ne sont pas toujours bien prise en compte par le patient, il en va autrement du risque hémorragique associé à la prise des anti-thrombotiques qui lui est toujours bien assimilé.

Sans nul doute cette constatation peut s'expliquer par un rapport de l'OMS qui classe l'hématophobie au troisième rang des angoisses les plus répandues ⁽¹²⁶⁾.

La prise en compte par les praticiens de santé de toutes ces notions est une condition nécessaire à la mise en place de protocoles opératoires permettant d'assurer la sécurité du patient, d'autant plus que de nouvelles molécules anti-thrombotiques sont aujourd'hui disponibles sur le marché modifiant ainsi les données scientifiques préalablement établies ⁽⁶²⁾ ^{(66) (67)}.

Depuis le début de l'utilisation des anti-thrombotiques, tout geste chirurgical pose le problème du risque hémorragique. L'odontostomatologie n'échappe pas à la règle, elle propose maintenant des traitements chirurgicaux, implantaires et parodontaux à de nombreux patients traités par ces médicaments ⁽⁶²⁾. Ainsi, l'arrêt même temporaire de ces thérapies soulève immédiatement le problème du risque thrombotique. Il existe donc une balance bénéfice/risque qu'il faut déterminer pour chaque patient en fonction des traitements suivis ⁽⁶²⁾. Pendant de nombreuses années, la plupart des professionnels de santé ont privilégié la suspension des traitements anti-thrombotiques ou la mise en place de traitement relais lorsque cela était possible pour limiter au maximum l'hémorragie. Cependant, de nombreuses études montrent le risque non négligeable de survenue de complications thrombotiques pendant la

période post-opératoire. Pour toutes ces raisons, aujourd'hui, on semble vouloir privilégier le maintien du traitement anti-thrombotique dans de nombreux cas.

Ces choix stratégiques sont aussi confortés par les progrès des techniques d'hémostase locale qui restent un critère déterminant de l'arrêt du saignement ^{(124) (125)}.

Ce travail tient compte des dernières recommandations des différentes sociétés scientifiques ^{(62) (66) (67) (114)}. Toutefois, les progrès constants de l'industrie pharmaceutique permettront sans nul doute l'émergence de nouvelles molécules qui conduiront nécessairement la recherche de nouveaux consensus thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- (01)** Stago. Histoire de la thrombose. [En ligne]. Disponible sur : [«http://www.stago.com »](http://www.stago.com) (consulté le 16/08/2016)
- (02)** De Mello G, Garnier J, Massot M et al. Etude épidémiologique sur les extractions dentaires chez les patients sous AVK en Ille-et-Vilaine. *Med buccale Chir buccale*. 26 nov 2008 ; 15(1) : 5-15.
- (03)** ANSM [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé]. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. [En ligne]. Disponible sur : [« http://ansm.sante.fr/ »](http://ansm.sante.fr/) (consulté le 09/08/2016)
- (04)** Soukèye D et coll. Arrêt des anticoagulants avant un acte de chirurgie buccale : mythes et réalités. *Med buccale Chir buccale*. 2008 ; 14(2) : 103-109.
- (05)** Camoin L. Hématologie 2^{ème} année de Pharmacie [Notes de cours]. Aix-Marseille Université : Faculté de Pharmacie, 2010
- (06)** Carole E, Samama M. Hémostasie et thrombose. 4e éd. Paris : Bioforma, 2000, 190 p.
- (07)** Conard J, Lecompte T, Samama M et al. Physiologie et exploration de l'hémostasie. Paris : Doin, 1990. 233 p.
- (08)** Faculté de Médecine Nîmes-Montpellier. J.F Schved. Physiologie de l'hémostasie. [En ligne]. Disponible sur : [« http://med.univ-montp1.fr/enseignement.com »](http://med.univ-montp1.fr/enseignement.com) (consulté le 12/01/2016)
- (09)** Denninger MH, Trzeciak C, L'hémostasie en question. France : Marcy l'étoile, 2003, 184 p.
- (10)** Bezeard. A, Guillin MC. Physiologie de la coagulation. EMC hématologie. 2001 ;13 :1-7
- (11)** Allain P. Les médicaments 4^{ème} édition. Paris. CdM, 2014. 494 p.
- (12)** Vaubourdolle M. Le moniteur 4^{ème} édition : biochimie-hématologie. Paris. : Broché, 2013. 1047 p.
- (13)** Abgrall JF. Physiologie de la fibrinolyse. [En ligne]. Disponible sur : [«http://hematoweb.com»](http://hematoweb.com) (consulté le 12/01/2016)
- (14)** GEHT [Groupe d'étude sur l'hémostasie et la thrombose]. Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante. [En ligne]. Disponible sur : [« http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Utilisations_AntivitaminesK_pratique2000.pdf »](http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Utilisations_AntivitaminesK_pratique2000.pdf)

- (15) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 3 novembre 2010 : Sintrom® 4mg et Minisintrom® 1mg. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 05/01/2016)
- (16) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 1 février 2012 : Coumadine 2mg et 5mg. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 05/01/2016)
- (17) Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Bruxelles : De Boeck, 2015. 199 p.
- (18) Vaubourdolle M. Le moniteur 4^{ème} édition : Médicaments. Paris : Broché, 2013. 867 p.
- (19) Le Jeune C, Vital Durand D. Dorosz : guide pratique des médicaments 36^{ème} édition. Maloine, 2017. 1964 p.
- (20) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 12 décembre 2001 : Préviscan®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 05/01/2016)
- (21) Hyeulle C. Iatrogénie et recommandations des antagonistes de la vitamine K à l'officine. [Thèse d'exercice]. Université de Lorraine. Faculté de Pharmacie, 2010.
- (22) Jaspard E. Le cycle de la vitamine K. [En ligne]. Disponible sur : « <http://www.wikiwand.com/fr/Fluindione> » (consulté le 12/01/2016)
- (23) Société française d'hématologie. Les référentiels des collèges hématologie : réussir les épreuves classantes nationales 2^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson, 2014. 384 p.
- (24) Caulin C. Vidal recos : recommandations en pratique. 5e éd. France : Vidal, 2014. 2559 p.
- (25) ANSM [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé]. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance [En ligne]. Disponible sur : « <http://ansm.sante.fr/> » (consulté le 10/03/2016)
- (26) GEHT-HAS [Groupe français d'étude sur l'hémostase et la thrombose-Haute autorité de santé]. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 10/11/2015)
- (27) ANSES [Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement,

travail]. Table Ciqual : composition nutritionnelle des aliments 2013. [En ligne]. Disponible sur : « <http://pro/anses.fr> » (consulté le 09/07/15)

- (28)** Camoin L. Pharmacologie des anti-thrombotiques 4^{ème} année de Pharmacie [Notes de cours]. Aix-Marseille Université : Faculté de Pharmacie, 2014
- (29)** Pouvillon M. Accompagnement et suivi du patient sous anticoagulants antivitamines K : organisation d'un entretien pharmaceutique. [Thèse d'exercice]. Université Toulouse III Paul Sabatier, Faculté de Pharmacie, 2014.
- (30)** Marquis A. Accompagnement pharmaceutique des patients sous antivitamine K : retours d'expérience. [Thèse d'exercice]. Université de Nantes, Faculté de Pharmacie, 2014.
- (31)** Pohu Meliani M. Rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du traitement par AVK. [Thèse d'exercice]. Université Angers. Faculté de Pharmacie, 2013.
- (32)** HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 4 novembre 2015 : Pradaxa® 110mg et 150mg. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 10/02/2016)
- (33)** HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 18 décembre 2014 : Xarelto 10mg, 15mg et 20mg ®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 10/02/2016)
- (34)** HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 1 avril 2015 : Eliquis® 2,5mg et 5mg. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 10/02/2016)
- (35)** EMA [European medicines agency]. Résumé des caractéristiques du produit Praxbind®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://ec.europa.eu/> » (consulté le 03/04/16)
- (36)** HAS [Haute autorité de santé]. Identification des alternatives pour un médicament post-ATU, pré-inscription Praxbind®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 03/04/16)
- (37)** HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 23 janvier 2008 : Calciparine®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (38)** HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 3 septembre 2008 : Héparine Choay®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)

- (39) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 30 juin 2010 : Fragmine®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (40) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 6 juillet 2015 : Lovenox®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (41) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 23 juillet 2014 : Innohep®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (42) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 24 avril 2012 : Fraxiparine®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (43) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 9 janvier 2001 : Fraxodi®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (44) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 21 juillet 2010 : Aspirine protect®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (45) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 21 septembre 2011 : Kardégic®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (46) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 15 décembre 2010 : Cébutid®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (47) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 6 juin 2007 : Plavix®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (48) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 2 novembre 2015 : Duoplavin®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (49) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 4 mai 2012 : Ticlid®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)

- (50) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 12 juillet 2011 : Brilique®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (51) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 15 avril 2015 : Efient®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (52) HAS [Haute autorité de santé]. Commission de la transparence avis du 29 novembre 2006 : Asansatine®. [En ligne]. Disponible sur : « <http://has-sante.fr/> » (consulté le 28/02/2016)
- (53) Pisano P. Pharmacologie des AINS 3^{ème} année de Pharmacie [Notes de cours]. Aix-Marseille Université : Faculté de Pharmacie, 2012
- (54) ANSM [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé]. Résumé des caractéristiques du produit : Orgaran® [En ligne]. Disponible sur : « <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199530.htm> » (consulté le 10/05/2016)
- (55) Stanley J, Major M. Mémo-fiches d'anatomie dentaire. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. 167 p.
- (56) Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Anatomie tête et cou en odontostomatologie. Paris : Médecine sciences publications-Lavoisier, 2011. 270 p.
- (57) Illouz B, Mayal F, Tarragano H. Les cancers de la cavité buccale : du diagnostic aux applications thérapeutiques. Reuil-Malmaison : CdP, 2008. 138 p.
- (58) Vigouroux F. Guide pratique de chirurgie parodontale. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011. 177 p.
- (59) Bouchard P. Parodontologie et dentisterie implantaire : médecine parodontale. Paris : Lavoisier médecine sciences, 2015. 682 p.
- (60) Bercy P. Parodontologie : du diagnostic à la pratique. Bruxelles : De Boeck, 1996. 289 p.
- (61) Rateitschak KH, Rateitschak EM, Wolf HF. Parodontologie. Stuttgart : Thieme, 1984. 321 p.
- (62) SFCO [Société française de chirurgie orale]. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale : argumentaire juillet 2015. [En ligne]. Disponible sur : « <http://societechirorale.com> » (consulté le 15/06/2016)

- (63) Alantar A, Baranes M, Laurent F. Risques médicaux : guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste. France : Association dentaire française, 2013. 135 p.
- (64) Predrine Hug F. L'odontologiste face à : asthme, cirrhose, diabète, endocardite, épilepsie, grossesse, hémophilie, insuffisance cardiaque, AAP, AC, sida, toxicomanie : conduites à tenir. Paris : SID-groupe EDP sciences, 2011. 164 p.
- (65) Dievart F. Stratégies antithrombotiques dans la fibrillation auriculaire : cas général. 2010 ; (1) : 40-45.
- (66) Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale et société française de cardiologie. Recommandations pour la prise en charge des patients sous agents antiplaquettaires en odontostomatologie. Med buccale chir buccale. 2005 ; 11(4) : 55-69.
- (67) Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale et société française de cardiologie. Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire. Med buccale chir buccale. 2006 ; 12(4) : 189-211.
- (68) Antiplatelet trialist's collaboration. collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy : prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J. 1994; 308:81-106.
- (69) Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy in stroke patients. Neurol Clin. 2006; 24 : 607-30.
- (70) Bachman DS. Discontinuing chronic aspirin therapy: another risk factor for stroke? Ann Neurol. 2002; 51: 137-8.
- (71) Chassot PG, Delabays A, Spahn DR, Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. British Journal of Anaesthesia 2007; 99: 316-28.
- (72) Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively? Clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. Ann Surg 2012; 255(5): 811-9.
- (73) Collet JP, Himbert F, Steg G . Myocardial infarction aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. Int J Cardiol.2000;76:257-258.
- (74) Steg PG, Collet JP. Infarctus du myocarde après arrêt de l'aspirine chez le

coronarien. In : entretiens de Bichat. Expansion scientifique, Paris 1997.

- (75) Ferrarie E, Benhamou M, Cerboni P, Baudouym M. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. *Chest*.2003;124:148.
- (76) Ferrarie E, Benhamou M, Cerboni P, Baudouym M. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:456-459.
- (77) Bachman DS. Discontinuing chronic aspirin therapy:another risk factor for stroke ?. *Ann neurol*. 2002;51:137-138.
- (78) Lordkipanidze M, Diodati JG, Pharand Ch. Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal : a look at the clinical and pharmacological evidence. *Pharmacology and Therapeutics*.2009;123: 178-185.
- (79) Thomason JM. Aspirin-induced post gingivectomy haemorrhage: a timely reminder. *J clin periodontal*.1997;24:136-138.
- (80) Medeiros FB, de Andrade AC, Angelis GA, Conrado VC, Timerman L, Farsky P, Dib LL. Bleeding evaluation during single tooth extraction in patients with coronary artery disease and acetylsalicylic acid therapy suspension : a prospective, double-blinded, and randomized study.*J Oral Maxillofac Surg*.2011;69:2949-55.
- (81) Patridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. *J Oral Maxillofac Surg*.2008;66: 93-7.
- (82) Napenas JJ, Oost FC, deGroot A, Loven B, Hong CH, Brennan MT, Lockhart PB, van Dierman DE. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*.2013;115:491-499.
- (83) Van Diermen D, Aartman IHA, Baart JA, Hoogstraten J, van der Waal I. Dental management of patients using antithrombotic drugs critical appraisal of existing guidelines. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*.2009;107:616-624.
- (84) Bajkin BV, Urosevic IM, Stankov KM, Petrovic BB, Bajkin IA. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment.*Br J Oral Maxillofac Surg*.2015.53:29-43.
- (85) Cañigral A, Silvestre FJ, Cañigral G, Alós M, Garcia-Herraiz A, Plaza A. Evaluation of bleeding risk and measurement methods in dental patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15:863-868.

- (86) Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, Tsirlis A, Giannoglou G. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment. *Am J Cardiol.*2011;108:964-967.
- (87) HAS [Haute autorité de santé]. Recommandations de bonne pratique. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique en cas de geste endoscopique chez le coronarien. Méthode Recommandation par consensus formalisé Juin 2012. [En ligne]. Disponible sur www.has-sante.fr (consulté le 01/02/2017)
- (88) HAS [Haute autorité de santé]. Recommandations de bonne pratique. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique en cas de geste endoscopique chez le coronarien. Méthode Recommandation par consensus formalisé. Novembre 2013. [En ligne]. Disponible sur www.has-sante.fr (consulté le 01/02/2017)
- (89) Samama MM. Hémorragies et thromboses. Du diagnostic au traitement. Masson, Paris 2004.
- (90) Thomason JM. Aspirin-induced post-gingivectomy haemorrhage: a timely reminder. *J Clin Periodontol* 1997;24:136-8.
- (91) Karsh ED, Erdogan Ö, Esen E, Acartürk E. Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction : a clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:2500-7.
- (92) Wahl MJ. Dental surgery and anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998;158:1610-6.
- (93) Akopov SE, Suzuki S, Fredieu A, Kidwell CS, Saver SL, Cohen SN. Withdrawal of warfarin prior to surgical procedure: time to follow the guidelines? *Cerebrovasc Dis* 2005;19:337-42.
- (94)
- (95) Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M, Zanon E. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. *Thromb Haemost.* 2010;104:972-5.
- (96) Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou-Rass M, Al-Sohail A, Robert A, Al-Zoman K, Al-Suwyed A, Ciancio S. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J.*

2007;20:E15;discussion 410-1.

- (97) Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A, Alabdulaaly A, Ciancio S. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost.* 2006;4:689-91.
- (98) Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Moia M. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. *J Thromb Haemost.* 2006;4:688-689.
- (99) Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30:518–521.
- (100) Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54:27-32.
- (101) (34) Beirne OR. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *J Oral Maxillofacial Surg.* 2005;63:540-545.
- (102) Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133: 299-339.
- (103) Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *Chest.* 2012;141: 326-350.
- (104) Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, Hylek EM. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med.* 2008;168:63-69.
- (105) Groupe d'Etude sur l'Hémostase et de la Thrombose (GEHT). Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Recommandations pour la pratique clinique. Avril 2008.
- (106) Bajkin BV, Popovic SL, Selakovic SD. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of

oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:990-995.

- (107)** Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low molecular weight heparins bridging anticoagulation during interruption of warfarin assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med.*2004;164:1319-26.
- (108)** 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* 2013;116:191-195.
- (109)** Breik O, Cheng A, Sambrook PJ, Goss AN. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J* 2014;59:296- 301.
- (110)** Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, Themeles E, Heidbuchel H, Avezum A, Reilly P, Connolly SJ, Yusuf S, Ezekowitz M. RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin : results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RELY) randomized trial. *Circulation.* 2012;126:343-348.
- (111)** Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, (ROCKET AF Investigators). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- (112)** 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.* 2012;113:431-441.
- (113)** 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.* 2013;18:461-472.
- (114)** Albaladejo P, Fanny Bonhomme F, Blais N et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). *Anesth reanim.* 2016; 2: 414–420
- (115)** Guillou P, Hacquard A, Lansonneur C et al. Nouveaux anticoagulants : mise au point et enjeux en chirurgie orale. *Med buccale Chir buccale.* 24 oct 2012 ; 19 : 11-19.

- (116)** Hong C, Napeñas JJ, Brennan M, Furney S, Lockhart P. Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2012;114:464-468.
- (117)** Branislav B, Stevan L, Srecko DJ. Randomized prospective trial comparing bridging using low molecular weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:990-995.
- (118)** Bloomer CR. Excessive hemorrhage after dental extractions using Low-Molecular-Weight Heparin (Lovenox) anticoagulation therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:101-103.
- (119)** Johnson-Leong C, Rada RE. The use of low- molecular-weight heparins in out patient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Asso.* 2002;133:1083-1087.
- (120)** Yoshinari M, Hitoshi N, Kazuo Minematsu. Risk factors affecting hemorrhage after tooth extraction in patients undergoing continuous infusion with unfractionated heparin. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70:521-526.
- (121)** Karsh ED, Erdogan Ö, Esen E, Acartürk E. Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction: a clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69: 2500-2507.
- (122)** HAS [Haute autorité de santé]. Hémostatiques chirurgicaux : un traitement de dernière intention. [En ligne]. Disponible sur www.has-sante.fr (consulté le 30/08/2016)
- (123)** UFSBD [Union française pour la santé bucco-dentaire]. Les extractions dentaires : les bons conseils post-opératoires. Fiche conseil
- (124)** Courtois B, Madrid C, Vironneau M. Emploi des vasoconstricteurs en odontostomatologie : recommandations. *Med buccale Chir buccale.* 2003 ; 9(2) : 65-94.
- (125)** Benero S, Cohen N. Comment réussir son anesthésie ?. *Le fil dentaire.* mars 2006 ; (11) : 12-16.
- (126)** Hématophobie. [En ligne]. Disponible sur : « <http://http://www.phobie.wikibis.com/hematophobie.php> » (consulté le 03/05/2016)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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