



**HAL**  
open science

# Gestion péri-opératoire des patients sous anticoagulants oraux au cours d'une chirurgie dentaire: étude sur 57 patients au CHU de Nice

Margot Cohen

► **To cite this version:**

Margot Cohen. Gestion péri-opératoire des patients sous anticoagulants oraux au cours d'une chirurgie dentaire: étude sur 57 patients au CHU de Nice. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02464713

**HAL Id: dumas-02464713**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02464713>**

Submitted on 3 Feb 2020

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

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

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE  
24 Avenue des Diables Bleus, 06357 Nice Cedex 04

**GESTION PERI-OPERATOIRE DES PATIENTS  
SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX AU COURS  
D'UNE CHIRURGIE DENTAIRE**

**ETUDE SUR 57 PATIENTS AU CHU DE NICE**

Année 2019

Thèse n° 42-57-19-30

**THÈSE**

Présentée et publiquement soutenue devant  
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice  
Le 19 Septembre 2019

Par

**Madame Margot COHEN**

Née le 16 Novembre 1995 à Paris (14<sup>ème</sup>)

Pour obtenir le grade de :

**DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)**

---

Examineurs :

Madame le Professeur  
Madame le Docteur  
Monsieur le Docteur  
Madame le Docteur  
Madame le Docteur

Laurence LUPI-PEGURIER  
Sophie Myriam DRIDI  
Patrice COCHAIS  
Catherine PESCI-BARDON  
Laure DEMARTY

Président du jury  
Assesseur  
Assesseur  
Directeur de thèse  
Membre invité

---

## CORPS ENSEIGNANT

### 56<sup>ème</sup> section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

#### **Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE**

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle

Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle

Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AIEM Elody

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme MASUCCI Caterina

Assistante Associée-Praticien Associé : Mme OUEISS Arlette

#### **Sous-section 02 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE**

Professeur des Universités : Mme LUPI Laurence

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme BORSA Leslie

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme MERIGO Elisabetta

### 57<sup>ème</sup> section : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

#### **Sous-section 01 : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE**

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR-SABLAYROLLES Isabelle

Maître de Conférences des Universités : M. COCHAIS Patrice

Maître de Conférences des Universités : Mme DRIDI Sophie Myriam

Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène

Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine

Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine

Assistant Hospitalier Universitaire : M. BORIE Gwenaël

Assistant Hospitalier Universitaire : M. CHARBIT Mathieu

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme FISTES Elene-Maria

### 58<sup>ème</sup> section : REHABILITATION ORALE

#### **Sous-section 01 : DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX**

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France

Professeur des Universités : M. BOLLA Marc

Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire

Professeur des Universités : M. MAHLER Patrick

Professeur des Universités : M. MEDIONI Etienne

Professeur Emérite : M. ROCCA Jean-Paul

Maître de Conférences des Universités : M. ALLARD Yves

Maître de Conférences des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie

Maître de Conférences des Universités : M. CEINOS Romain

Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie

Maître de Conférences des Universités : M. LAPLANCHE Olivier

Maître de Conférences des Universités : M. LEFORESTIER Eric

Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme ABID Sarah

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AZAN Cindy

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DEMARTY Laure

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr LAMBERT Gary

Assistant Hospitalier Universitaire : M. MORKOWSKI-GEMMI Thomas

Assistant Hospitalier Universitaire : M. PARNOT Maximilien

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme PETITTI-MASSIERA Marine

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme SOSTHE Anne-Laure

## Remerciements aux Membres du Jury

---

### **À Madame le Professeur Laurence LUPI-PEGURIER**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury. Je suis admirative devant votre gentillesse, votre écoute et votre implication en clinique et auprès de vos étudiants. Recevez ce travail comme la marque de toute ma gratitude et de ma profonde estime.

### **À Madame le Docteur Sophie Myriam DRIDI**

*Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier*

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Je vous remercie pour l'excellent enseignement que vous m'avez apporté sur le plan théorique et clinique. Votre accompagnement pédagogique et humain au cours de ma 6<sup>ème</sup> année a été un grand privilège. Veuillez trouver dans ce travail la marque de ma grande admiration et de mon profond respect.

### **À Monsieur le Docteur Patrice COCHAIS**

*Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier*

Je vous remercie sincèrement de votre présence aujourd'hui. Je suis reconnaissante de la patience dont vous avez fait preuve pour me transmettre votre savoir et votre expérience clinique qui m'est précieuse. Veuillez croire en l'expression de ma profonde admiration et de mon plus grand respect.

### **À Madame le Docteur Catherine PESCI-BARDON**

*Praticien Hospitalier- Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-Dentaire*

Je suis ravie d'avoir réalisé ce travail à vos côtés. Cette étude fut une expérience passionnante et très enrichissante. Je vous remercie pour votre dévouement, votre bonne humeur et la transmission de votre expérience clinique tout au long de mon cursus hospitalier. Veuillez trouver dans ce témoignage l'expression de ma reconnaissance et de tous mes remerciements.

### **À Madame le Docteur Laure DEMARTY**

*Assistant Hospitalier Universitaire*

C'est avec beaucoup de plaisir que je vous compte parmi les membres du jury. Un grand merci pour votre soutien amical et professionnel. Vos conseils m'ont été précieux en clinique et votre gentillesse annonce le début d'une belle amitié. Que ce travail soit l'expression de ma profonde estime et de toute ma sympathie.

## Dédicaces

---

À ma mère, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Je te dois ma P1 et un immense merci n'est pas suffisant pour te remercier de ton soutien durant toutes ces années.

À mon père, mon modèle. Merci pour la patience dont tu as fait preuve pour me transmettre tes connaissances. Ton aide m'a été précieuse tout au long de mes études et c'est une chance inouïe de partager ça avec toi.

À mon frère, une très grande fierté. Tu es mon exemple de courage et persévérance. Ton parcours en impressionne plus d'un, et moi la première.

À mes quatre grands-parents que j'aime.

# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
--------------------------	----------

## **PARTIE 1 : Données générales sur les anticoagulants**

<b>1. LA CONSOMMATION DES ANTICOAGULANTS .....</b>	<b>9</b>
<b>2. LES ANTI-VITAMINES K .....</b>	<b>10</b>
2.1. PHARMACOLOGIE .....	10
2.1.1. Classification .....	10
2.1.2. Pharmacocinétique .....	11
2.1.3. Pharmacodynamie .....	12
2.2. LES INDICATIONS DE PRESCRIPTION .....	13
2.3. LES CONTRE-INDICATIONS DE PRESCRIPTION .....	13
2.4. LE SUIVI DE TRAITEMENT .....	13
2.5. LES INTERACTIONS ET EFFETS INDESIRABLES .....	14
<b>3. LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS .....</b>	<b>15</b>
3.1. PHARMACOLOGIE .....	15
3.1.1. Classification .....	15
3.1.2. Pharmacocinétique .....	16
3.1.3. Pharmacodynamie .....	16
3.2. LES INDICATIONS DE PRESCRIPTION .....	17
3.3. LES CONTRE-INDICATIONS DE PRESCRIPTION ET INTERACTIONS.....	18
3.4. LE SUIVI DE TRAITEMENT .....	19
<b>4. COMPARAISON DES AVK / AOD.....</b>	<b>20</b>
<b>5. LA MISE EN PLACE DES RELAIS HEPARINES.....</b>	<b>22</b>
5.1. LES HEPARINES .....	22
5.2. LES RELAIS AVK/HEPARINE .....	22
5.3. LES RELAIS AOD/HEPARINE .....	24
<b>6. LA GESTION DU RISQUE HEMORRAGIQUE .....</b>	<b>25</b>
6.1. CLASSIFICATION DES ACTES INVASIFS SELON LA SCFO .....	25
6.2. CONDUITE A TENIR POUR LES PATIENTS SOUS AVK .....	25
6.3. CONDUITE A TENIR POUR LES PATIENTS SOUS AOD .....	28

## PARTIE 2 : Etude nationale PRADICO

<b>1. ORGANISATION.....</b>	<b>30</b>
<b>2. PROBLEMATIQUE INITALE .....</b>	<b>30</b>
<b>3. LES PARTICIPANTS.....</b>	<b>31</b>
<b>4. DUREE ESTIMEE DE L'ETUDE.....</b>	<b>32</b>
<b>5. DESCRIPTION DE L'ETUDE.....</b>	<b>32</b>
<b>6. LES OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>33</b>
6.1. OBJECTIFS PRIMAIRES.....	33
6.2. OBJECTIFS SECONDAIRES .....	34
<b>7. LES CONDITIONS DE SELECTION.....</b>	<b>34</b>
7.1. CRITERES D'INCLUSION .....	34
7.2. CRITERES DE NON INCLUSION .....	35
<b>8. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>36</b>
8.1. PRISE EN CHARGE PREOPERATOIRE .....	36
8.1.1. Recueil des données.....	36
8.1.2. Les modifications de traitement .....	38
8.2. PRISE EN CHARGE PEROPERATOIRE .....	39
8.3. PRISE EN CHARGE POST-OPERATOIRE .....	41
<b>9. LA PROGRESSION DE L'ETUDE .....</b>	<b>42</b>
<b>10. TRAITEMENT DES DONNEES A L'ECHELLE NATIONALE.....</b>	<b>48</b>
10.1. EVALUATION DE LA SECURITE .....	48
10.2. ANALYSE STATISTIQUE .....	48

## PARTIE 3 : Etude local du centre Niçois

<b>1. RESULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>49</b>
1.1. ECHANTILLON OBTENU AU CHU DE NICE.....	49
1.1.1. Population initiale .....	49
1.1.2. Traitements anticoagulants .....	49
1.1.3. Effectif sexe ratio .....	53
1.1.4. Âge .....	53
1.1.5. Actes chirurgicaux invasifs .....	55
1.1.6. Etat médical .....	56
1.1.7. Modification de traitement.....	57
1.1.8. Prise de décision et contact avec le médecin.....	59

1.2. COMPLICATIONS ET EVENEMENTS INDESIRABLES SURVENUS .....	60
1.2.1. Caillots sanguins.....	60
1.2.2. Autres complications.....	62
<b>2. TABLEAU RECAPITULATIF .....</b>	<b>63</b>

<b>PARTIE 4 : Discussion</b>
------------------------------

<b>1. LE RISQUE HEMORRAGIQUE ET THROMBOEMBOLIQUE.....</b>	<b>70</b>
1.1. FACTEURS DE RISQUES SUPPLEMENTAIRES.....	70
1.2. GESTION DES PATIENTS SOUS AVK .....	71
1.3. GESTION DES PATIENTS SOUS AOD.....	73
<b>2. COMPARAISON D'APRES LA LITTERATURE.....</b>	<b>74</b>
2.1. LES ESSAIS CLINIQUES .....	74
2.2. LES ETUDES COMPARATIVES .....	76
2.3. LES RELAIS HEPARINES .....	78
<b>3. LES LIMITES DE L'ETUDE .....</b>	<b>80</b>
<b>4. LES CONCLUSIONS DE NOTRE ETUDE .....</b>	<b>81</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>82</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>85</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>92</b>



## INTRODUCTION

Notre étude au centre hospitalier universitaire (CHU) de Nice concerne la gestion péri-opératoire des patients sous anticoagulants oraux au cours d'une chirurgie dentaire. Il s'agit d'une étude observationnelle, dont l'objectif consiste au recrutement d'un maximum de patients sous anticoagulants : anticoagulants oraux directs (AOD) et anti vitamines K (AVK). Son objectif principal est le recueil des données et l'observation des évènements per et post-opératoires suite à la réalisation d'une intervention de chirurgie dentaire invasive. Elle a été menée sur une période de 10 mois au cours de ma 6<sup>ème</sup> année d'étude en Odontologie (28 Août 2019 - 5 Juillet 2019).

Cette étude niçoise fait partie de l'enquête PRADICO : étude nationale multicentrique réunissant trente-six centres d'investigations sur le territoire français, dont l'objectif principal est d'enquêter sur la gestion péri-opératoire des anticoagulants oraux chez les patients subissant une chirurgie dentaire.

De nombreuses complications peuvent apparaître au cours de la chirurgie, de manière immédiate ou différée. En général, les anticoagulants oraux augmentent considérablement le risque hémorragique et les complications qui peuvent en découler ne sont pas à négliger. La connaissance des médicaments anticoagulants et de leur gestion est donc indispensable, notamment pour les nouveaux anticoagulants prenant une part de plus en plus importante sur le marché de la prescription.

Cette étude de cohorte a pour objectif d'approfondir nos connaissances sur les risques inhérents à ces traitements et d'augmenter le niveau de preuve quant à la conduite à tenir chez les patients traités au long cours par des anticoagulants.

L'hypothèse de recherche suppose que la différence est inexistante entre les risques péri-opératoires d'évènements thromboemboliques et hémorragiques, pour les patients poursuivant leur traitement à base d'AVK et ceux poursuivant les AOD, lorsque le risque lié à l'acte acte bucco-dentaire invasif est faible à modéré.

## PARTIE 1 : Données générales sur les anticoagulants

### 1. La consommation des anticoagulants

La maladie cardiovasculaire est la deuxième cause de mortalité en France, cependant une baisse de 24% a été observée entre 2000 et 2008 grâce aux efforts de prévention et l'amélioration des traitements.

Le rôle principal des anticoagulants est la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques. Les anticoagulants (AVK) ont prouvé leur intérêt thérapeutique par leur efficacité mais ils sont également au centre d'un enjeu de santé publique. En effet, la prévalence de ces pathologies augmente, provoquant un taux de mortalité significatif et des séquelles fonctionnelles sévères.

Cependant malgré le bénéfice apporté, l'effet iatrogène des AVK existe. Il s'agit de la première cause d'hospitalisation médicamenteuse en France, soit 12 à 13%. Cela représente 17 000 hospitalisations pour effets indésirables et 5 000 épisodes hémorragiques fatals par an. (BOUDALI, 2013)

Le rapport bénéfice/risque quant à la prise de ce traitement au long cours est donc bien connu, les anticoagulants étant utilisés depuis plus de 60 ans et leur consommation ne cesse de croître. La population concernée est proportionnelle à l'âge et cette catégorie s'élargit de plus en plus.

La vente des AVK a doublé entre 2000 et 2012 puis une décroissance est remarquée à partir de l'année 2013. Ce phénomène observé est en rapport avec l'augmentation très rapide des ventes des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) depuis leur mise sur le marché.

Les derniers chiffres retenus datent de 2014, la proportion de consommation des AVK est supérieure à celle des AOD. Cependant, de nombreux patients changent de traitement au

cours de leur suivi, principalement d'un AVK pour ces nouveaux anticoagulants. Et la moitié des patients qui débutent un traitement anticoagulant pour la première fois sont traités par AOD, ce dernier étant immédiatement prescrit en première intention. (Figure 1)

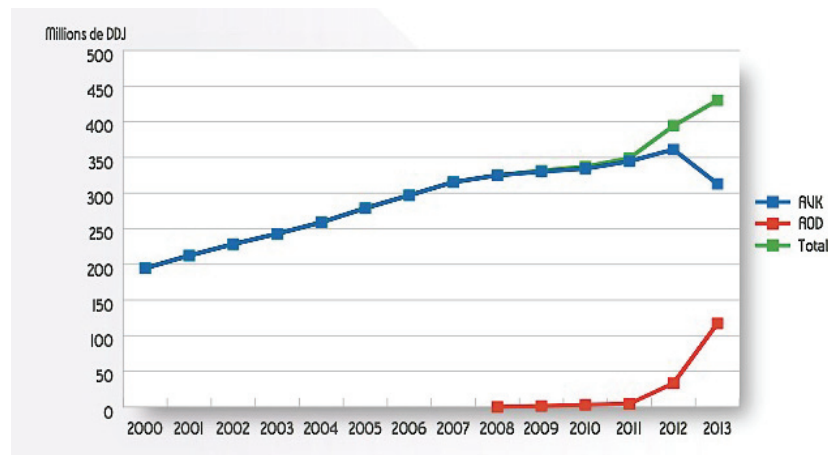


Figure 1 : Evolution de la consommation des AOD et des AVK selon les données de l'ANSM [1] (2014).

## 2. Les anti-vitamines K

### 2.1. Pharmacologie

#### 2.1.1. Classification

Par définition, un traitement anticoagulant entraîne un trouble de la deuxième phase de l'hémostase : la coagulation plasmatique.

Le traitement médical par les AVK est un traitement antithrombotique. Il s'agit d'un médicament pris au long cours par voie orale, prescrit et surveillé par le médecin généraliste ou le cardiologue.

La classification distingue trois AVK avec deux familles pharmacologiques différentes (Tableau I) :

- Les dérivés de la Coumarine : sous la dénomination commune internationale (DCI) l'Acénocoumarol et la Warfarine.
- Les dérivés de l'Indanedione : la Fluidione (en DCI) (PRÊCHEUR, 2015-2016)

Molécule en DCI	Nom commercial	Dosage
Acénocoumarol	<i>Sintrom</i> ®	4 mg
	<i>Minisintrom</i> ®	1 mg
Warfarine	<i>Coumadine</i> ®	2 mg ou 5 mg
Fluidione	<i>Previscan</i> ®	20 mg

Tableau I : DCI des AVK, noms commerciaux et dosages respectifs.

### 2.1.2. Pharmacocinétique (Tableau II)

- L'absorption est rapide pour les trois molécules
- La durée d'action des AVK est longue, comprise entre 2 à 4 jours
- La variabilité inter et intra-individuelle est importante
- Les interactions médicamenteuses sont nombreuses
- La demi-vie est courte pour l'Acénocoumarol (8h) et longue pour la Fluidione (31h) et la Warafine (35h à 45h)
- Ils sont métabolisés par le foie
- L'élimination est majoritairement rénale.

AVK	Molécule DCI	Dosage	½ vie élimination	Délai d'action	Dose initiale	Posologie moyenne	Durée d'action
½ vie courte	acénocoumarol (Sintrom® Mini-Sintrom®)	cp 4 mg cp 1 mg	8 h	18-24 h	4 mg	4-8 mg/j	48-96 h
	fluindione (Préviscan®)	cp 20 mg	31 h	24-48 h	20 mg	20-40 mg/j	48-72 h
½ vie longue	warfarine (Coumadine®)	cp 2 mg cp 5 mg	35 à 45 h	36 h	5 mg	4-10 mg/j	96-120 h

Tableau II : Caractéristiques des AVK (SAMAMA et col., 2016)

### 2.1.3. Pharmacodynamie

La vitamine K appartient au groupe de vitamines liposolubles. Elles sont requises pour les modifications post-traductionnelles de certaines protéines ayant un rôle dans l'activité antihémorragique. Elles interviennent également dans le métabolisme des os et d'autres tissus.

L'action principale de ce traitement est d'abaisser les taux sanguins de six protéines vitamine K dépendantes :

- Les facteurs II, VII, IX et X qui sont des protéines procoagulantes intervenant dans la cascade de la coagulation
- Et les protéines anticoagulantes C et S.

Le but final étant d'augmenter le temps de coagulation.

Par conséquent, le traitement par AVK a une action anticoagulante indirecte car il agit principalement sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation, notamment des six protéines citées précédemment. L'action est inefficace sur les facteurs déjà synthétisés, l'effet du traitement est donc retardé et plusieurs jours sont nécessaires pour trouver l'équilibre. (ANSM [3], 2012) (YAVORDIOS, 2014)

## 2.2. Les indications de prescription

Les indications de prescriptions sont principalement :

- La prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde (IDM) et des cardiopathies emboligènes notamment en rapport avec les troubles du rythme auriculaire, certaines valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires.
- Le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), embolies pulmonaires (EP) et la prévention de leurs récives. (ANSM [3], 2012)

## 2.3. Les contre-indications de prescription

La prescription de ce traitement par anti-vitamine K est contre-indiquée pour les patients en insuffisance hépatique sévère et déconseillée dans le cas d'insuffisance rénale sévère, définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. Ces conditions imposent donc la surveillance des fonctions hépatiques et rénales avant toute initiation de traitement.

D'autre part, la prise de l'antifongique miconazole par voie générale ou en gel buccal est une contre-indication à l'utilisation des AVK ; ainsi que la prise d'aspirine à forte dose ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) car ils augmentent le risque hémorragique de l'anticoagulant, ce qui est donc à prendre en compte dans notre pratique.

Le passage à travers le placenta contre indique la prescription aux femmes enceintes.

## 2.4. Le suivi du traitement

L'International Normalized Ratio (INR) est un marqueur qui permet de surveiller les facteurs sanguins qui interviennent dans la coagulation. Le taux est calculé par le rapport entre le temps de Quick du malade et le temps de Quick du témoin. Sa valeur pour un individu sain est environ égale à un.

Ce test biologique permet d'adapter la posologie du traitement AVK d'un patient de manière individuelle et de réaliser un suivi plus fiable que le taux de prothrombine (TP), qui présente une variabilité entre les différents laboratoires.

Pour un patient sous anticoagulant :

- Un INR inférieur à 2 est le signe d'une anticoagulation insuffisante
- À l'inverse un INR supérieur à 3 signifie un excès d'anticoagulation, avec une augmentation significative du risque hémorragique à partir de 5.

Un bilan d'hémostase régulier est effectué par le médecin prescripteur pour adapter au mieux la posologie, contrôler la stabilité de l'INR et donc l'efficacité du traitement. En effet, la surveillance biologique de ce médicament est indispensable à cause de ces grandes variabilités inter et intra-individuelles et de la marge thérapeutique étroite des AVK. Cela implique une réelle éducation thérapeutique et la coopération du patient pour déterminer la dose optimale. (ANSM [1], 2014) (ANSM [3], 2012)

## 2.5. Les interactions et effets indésirables

La vitamine K est retrouvée dans certaines sources alimentaires naturelles telles que les légumes verts (chou, asperge, épinard), ce qui peut être la source d'un apport non régulier de cette vitamine et donc d'une variation de l'INR. Un régime alimentaire stable est alors suggéré au patient.

Une interaction médicamenteuse avec certains antibiotiques comme la pénicilline, certains macrolides, le métronidazole, peut provoquer une augmentation sporadique de l'INR. Le patient doit donc être prévenu en cas de prescriptions notamment dentaires.

D'autres facteurs peuvent avoir une influence sur l'effet du traitement telles que la fièvre, la déshydratation, une infection, l'âge avancé, l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale, un poids inférieur à 50 kg, les polyopathologies, les pathologies gastro-intestinales. (VIDAL AVK, 2018)

La stabilité du traitement est primordiale. Dans le cas contraire, les deux risques thérapeutiques sont l'inefficacité du traitement anticoagulant en cas de sous dosage, augmentant donc le risque de thrombose ; et un risque hémorragique majoré lorsque l'action anticoagulante est trop forte. Dans ces deux cas le pronostic vital pour le patient peut être engagé.

En cas d'urgence hémorragique, une correction immédiate est possible par l'injection intraveineuse du complexe CPP. Il est constitué des facteurs de coagulations manquants dont la synthèse a été bloquée par les AVK. Une action retardée est également réalisable par l'apport de la vitamine K1, qui est un substrat de synthèse des facteurs vitamine K dépendants. Le temps de re-synthétisation entraîne un délai d'action plus prolongé. (HAS [6], 2008) (DIEVART et col., 2014)

### 3. Les Anticoagulants Oraux Directs

#### 3.1. Pharmacologie

##### 3.1.1. Classification

Les AOD apparaissent en 2009 comme une nouvelle alternative aux anticoagulants oraux et injectables déjà présents sur le marché. Ce traitement, administré par voie orale, voit sa consommation augmenter de plus en plus malgré un faible recul clinique.

Plusieurs molécules sont disponibles dont les dosages sont directement déterminés en fonction de l'indication de prescription. (Tableau III)

Molécule en DCI	Nom commercial	Dosage (mg)
Dabigatran Etexilate	<i>Pradaxa</i> <sup>®</sup>	75 ; 110 ou 150
Rivaroxaban	<i>Xarelto</i> <sup>®</sup>	10 ; 15 ou 20
Apixaban	<i>Eliquis</i> <sup>®</sup>	2,5 ou 5

Tableau III : DCI des AOD, noms commerciaux et dosages respectifs.



### 3.1.2. Pharmacocinétique

Cette classe de molécule, synthétisée chimiquement, est particulièrement hétérogène au niveau de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique. (Tableau IV)

- L'absorption est variable en fonction des trois molécules. Par ordre croissant, elle est plus importante pour le Rivaroxaban, puis l'Apixaban et enfin le Dabigatran.
- Le délai d'action est court, la concentration maximale est atteinte en 3 heures environ.
- La variabilité inter et intra-individuelle est faible.
- La demi-vie est courte, moins de 24 heures.
- L'élimination est majoritairement rénale pour le Dabigatran et principalement fécale pour l'Apixaban.
- L'action est indépendante de l'âge, du sexe ou du poids corporel. (ANSM [2], 2013) (YAVORDIOS, 2014) (LANAU et col., 2017)

	<b>Dabigatran Pradaxa®</b>	<b>Rivaroxaban Xarelto®</b>	<b>Apixaban Eliquis®</b>
<b>Origine</b>	Synthèse chimique	Synthèse chimique	Synthèse chimique
<b>Mécanisme d'action</b>	Anti IIa	Anti Xa	Anti Xa
<b>Administration</b>	Per os	Per os	Per os
<b>Délai d'action</b>	Court	Court	Court
<b>Élimination</b>	80% rénale	35% rénale	25% rénale
<b>½ vie</b>	14-17 h	7-13 h	8-15 h

Tableau IV : Caractéristiques des AOD (SAMAMA et col., 2016).

### 3.1.3. Pharmacodynamie

Les AOD sont considérés comme des anticoagulants ayant une action directe, à l'inverse des AVK. Ils empêchent la formation de caillots libres en agissant directement sur la cascade de la coagulation. Cela grâce à des inhibiteurs directs qui ciblent spécifiquement les facteurs IIa (la thrombine) et Xa.

- Le Dabigatran Etxilate est un inhibiteur direct de la thrombine, autrement appelé médicament anti-IIa.

- Le Rivaroxaban et l'Apixaban sont des inhibiteurs du facteur X activé, autrement appelé médicament anti-Xa.

Ainsi le temps de coagulation augmente et la formation de thrombus diminue.

### 3.2. Les Indications de prescription

Au départ, l'indication était la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée pour les patients recevant une prothèse de hanche ou de genou. Puis l'indication s'est élargie mais n'a couvert que partiellement les indications des anticoagulants « classiques ». (Tableau V)

Les AOD ont dorénavant un rôle dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FA).

Ils sont également prescrits chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque de survenue d'un AVC ou d'une embolie. En effet, la prévalence est plus importante pour les patients présentant une insuffisance cardiaque, de l'hypertension artérielle, un âge supérieur à 75 ans, un diabète et dans le cas d'antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

Le Rivaroxaban est la seule molécule pouvant également être prescrite dans le cadre de thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, en alternative aux AVK et aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM). (BOUDALI, 2013) (HAS [1], 2018)

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

*\*Posologie de référence pour un adulte de 70kg.*

Tableau V : Indications de prescription des AOD en fonction des dosages, selon les données de l'ANSM [1] (2014).

Les études réalisées, après leur autorisation de mise sur le marché (AMM), ont noté des différences d'efficacité entre les AOD : le Pradaxa® aurait un effet thérapeutique moindre comparé à l'Eliquis® et au Xarelto®. (HAS [4], 2015)

Une nouvelle molécule vient récemment d'obtenir son AMM européenne, l'Edoxaban commercialisé sous le nom de *Lixiana*®. Il s'agit d'un inhibiteur hautement sélectif et réversible du facteur Xa. Les dosages disponibles sont de 15, 30 ou 60 mg.

### 3.3. Les contre-indications de prescription et interactions

Le dabigatran (Pradaxa®) a été contre-indiqué pour les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques. Suite à un essai clinique, nous avons constaté une majoration des événements thromboemboliques et des événements hémorragiques post-opératoires pour ces patients en comparaison avec ceux traités par la Warfarine (Coumadine®). (POLLENTIER et ROBILLARD, 2013)

Toutes ces molécules, aux posologies usuelles, sont contre-indiquées dans le cas d'une insuffisance hépatique, et également en présence d'une insuffisance rénale sévère pour le dabigatran et déconseillées pour les deux autres molécules. Une adaptation des posologies est donc nécessaire.

Il est impératif de prendre en compte l'augmentation du risque hémorragique dans le cas d'association avec des AINS ou des antiagrégants plaquettaires.

Une adaptation des posologies est indispensable pour les personnes âgées ou de faible poids.

### 3.4. Suivi de traitement

Aucune mesure de l'activité anticoagulante n'est réalisée. La pharmacocinétique de ce médicament est prédictible, ainsi que sa relation dose-effet. De plus, les AOD perturbent la valeur de l'INR ce qui la rend non interprétable et sans corrélation avec le risque thromboembolique et hémorragique.

Depuis la mise sur le marché de ces médicaments, aucune recommandation et aucun protocole n'ont été publiés concernant la surveillance biologique des AOD, la prise en charge des saignements graves et des interventions urgentes ou programmées. Cependant, un consensus commun est établi pour réaliser un bilan d'hémostase lorsque le médecin l'estime nécessaire.

Le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline activée (TCA) sont des tests qualitatifs non spécifiques qui vont être réalisés dans des situations d'urgences. Ces tests usuels simples sont disponibles dans tous les centres d'urgences permettant d'obtenir un bilan de l'hémostase rapidement.

Pour une meilleure précision, les tests spécifiques et quantitatifs sont à privilégier tels que le temps de thrombine modifié, le temps Ecarine, Anti IIa, Anti Xa chromogénique. Leur obtention est plus difficile car ils sont réalisés uniquement dans des laboratoires spécialisés.

#### 4. Comparaison des AVK / AOD (Tableau VI)

	AVK	AOD
<u>Avantages</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcul de l'INR avant une intervention</li> <li>• Recul clinique important</li> <li>• Suivi du degré d'anticoagulation</li> <li>• Ajustement des doses en fonctions de l'INR cible</li> <li>• Modalités de prescription communes aux AVK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacité du traitement</li> <li>• Marge thérapeutique large</li> <li>• Pas de surveillance biologique donc confort d'utilisation</li> <li>• Interactions moindres</li> <li>• Réponse prévisible</li> </ul>
<u>Inconvénients</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interactions nombreuses alimentaires et médicamenteuses</li> <li>• Variabilités individuelles</li> <li>• Grande coopération du patient nécessaire</li> <li>• Surveillance biologique régulière</li> <li>• Marge thérapeutique étroite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence d'antidote spécifique</li> <li>• Difficulté de réalisation des tests biologiques pour surveiller l'effet d'anticoagulation</li> <li>• Nombreuses posologies différentes pour un même anticoagulant, déterminées en fonction du cas clinique et de l'indication, exposant d'autant plus au risque d'erreur médicamenteuse.</li> <li>• Recul clinique inférieur</li> <li>• Attitude thérapeutique mal définie pour les cas d'urgences ou de chirurgies programmées</li> <li>• Aucun contrôle biologique de l'observance du traitement</li> </ul>

Tableau VI : Avantages et inconvénients des AVK par rapport aux AOD

Les AOD ciblent de manière spécifique et réversible un facteur de coagulation, ainsi les effets pharmacologiques apparaissent et disparaissent rapidement. Un antidote à correction retardé n'est donc pas nécessaire, à l'inverse des AVK qui interviennent sur la synthèse des facteurs de coagulation. Cependant l'absence d'antidote pour gérer les situations urgentes constitue un inconvénient majeur des AOD. Uniquement le dabigatran est partiellement éliminé par l'hémodialyse. (DIEVART et col., 2014) (LANAU et col., 2017)

Le suivi du degré d'anticoagulation constitue, pour les deux traitements, un avantage et un inconvénient. Le contrôle des effets anticoagulants en fonction des doses prescrites est une sécurité pour le patient. Cependant, ce suivi en pratique courante est une réelle contrainte dans la vie quotidienne.

Selon la HAS [4] (2015), ces inconvénients ont placé les AOD à une prescription en 2<sup>ème</sup> intention, après les AVK qui restent le traitement de référence. Certains cas de surdosage sous AOD remettent en question l'intérêt de la surveillance biologique du traitement. Le changement de traitement pour un patient stabilisé sous AVK n'est donc pas justifié. Ainsi la prescription des AOD doit être envisagée pour :

- Les patients sous AVK pour lesquels la stabilisation de l'IRN est difficile malgré une bonne observance du traitement.
- Une contre-indication aux AVK.
- Une surveillance trop contraignante de l'INR entraînant une mauvaise tolérance du traitement.

## 5. La mise en place des relais héparines

### 5.1. Les héparines

Les héparines, couramment utilisées depuis les années 1950, sont des médicaments anticoagulants injectables en intraveineux ou en sous cutané, donc à effet dit rapide. Elles sont principalement utilisées sur des périodes limitées pour répondre à l'indication de traitement curatif des phases aiguës des thromboses veineuses profondes ou prescrites de manière prophylactique, par exemple en relais péri-opératoire des anticoagulants oraux.

Deux types d'héparines sont principalement utilisées en odontologie : les héparines non fractionnées (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) connues sous les noms commerciaux de Fragmine®, Fraxiparine®, Lovenox®, Clivarine®, Innohep®. (ANSM [1], 2014) (MARTINEZ et TSAKIRIS, 2015)

### 5.2. Les relais AVK / Héparine

La difficulté du relais réside dans l'équilibre entre la sur-coagulation ayant pour conséquence un risque hémorragique majoré et la sous-coagulation provoquant un risque thrombotique pour le patient. Il apparaît donc indispensable d'évaluer individuellement le rapport bénéfique/risque lié à l'interruption du traitement à court terme.

Le relais AVK / Héparine est fréquemment réalisé dans le cas d'acte chirurgical programmé, notamment en odontologie. Un protocole bien établi et conforme aux normes nationales permet d'obtenir un risque de saignement mineur et autolimitant pour les patients dans cette situation. L'arrêt des AVK débute 4 à 5 jours précédents l'intervention puis un relais héparine est instauré en pré et post opératoire. La valeur cible de l'IRN est de 1,5 : zone thérapeutique qui permet de réaliser l'intervention dans de bonnes conditions.

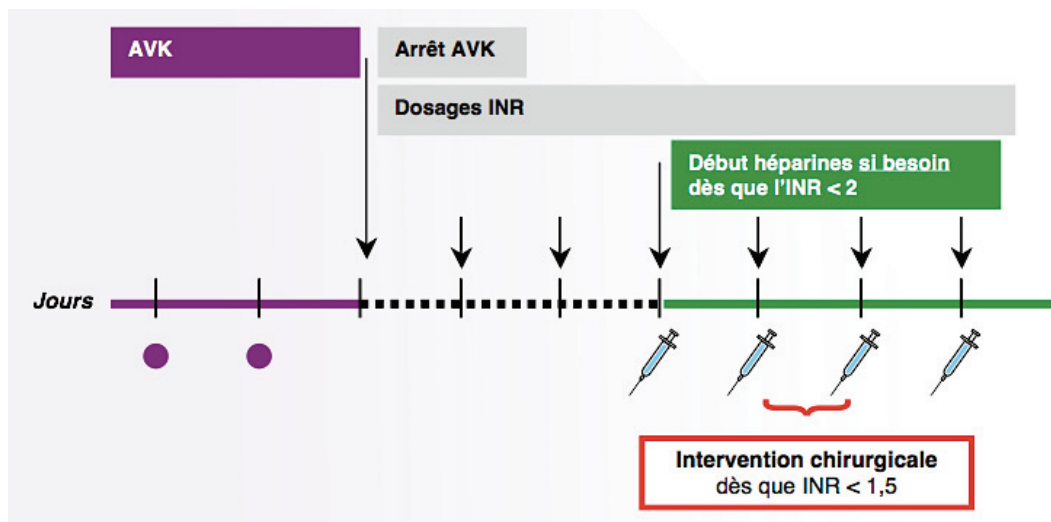


Figure 2 : Relais AVK vers une héparine, selon les données de l'ANSM [1] (2014)

Protocole (Figure 2) :

- J-5 = Arrêt des AVK Warfarine et Fluidione
- J-4 = Arrêt de l'AVK Acénocoumarol
- J-3 = Première injection d'héparine à dose curative
- J-2 = Injection d'héparine
- J-1 = Injection d'héparine et contrôle de l'IRN < 1,5
- J-0 = Réalisation de l'intervention

Période post-opératoire (Figure 3) :

- Injection d'héparine dans les 6 à 48 heures selon le risque hémorragique et thromboembolique.
- Reprise des AVK le lendemain de l'intervention aux posologies usuelles. Mais un temps de latence est constaté pour obtenir l'efficacité de ce traitement. L'héparine est donc maintenue en dose constante durant quelques jours.
- Arrêt de l'héparine lorsque la valeur de l'IRN se situe dans la zone thérapeutique recherchée pendant 2 jours consécutifs.



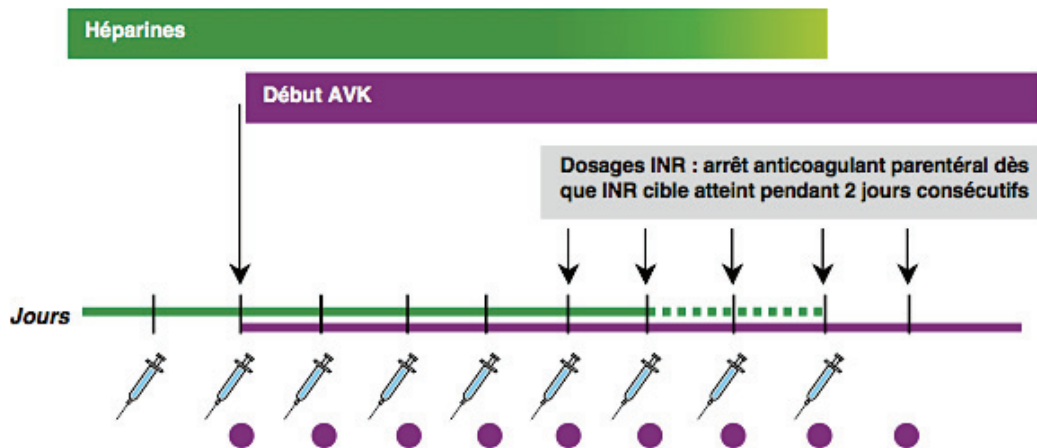


Figure 3 : Relais héparine vers un AVK, selon les données de l'ANSM (2014)

La superposition des AVK et des héparines augmente le risque hémorragique, notamment si la mise en place du relais est inadaptée et non conforme aux recommandations. Un désaccord et une différence de pratique entre les médecins généralistes pour des situations cliniques similaires sont fréquemment observés. (BAVOZET et MAHE, 2014)

La principale source d'erreur est le délai entre l'arrêt de l'AVK et le début de l'héparine normalement à 48h, souvent débutée trop tôt. Ainsi les relais AVK/Héparine sont dorénavant reconnus comme un facteur à haut risque hémorragique.

De plus, la différence du risque thrombotique n'est pas significative entre les patients ayant reçu un relais et ceux ayant simplement arrêté leur traitement AVK pour une chirurgie programmée. (SAMAMA, 2016)

### 5.3. Les relais AOD / Héparine

L'injection d'héparine doit prendre la place de la dose de l'anticoagulant oral normalement administré. Ces derniers ayant un début d'action très rapide, aucun chevauchement de traitement ne doit être réalisé pour le relais AOD vers héparine et inversement. (BAVOZET et MAHE, 2014)

## 6. La gestion du risque hémorragique

### 6.1. Classification des actes invasifs selon la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO, 2016)

Une classification des actes est mise en place pour établir un protocole de prise en charge des patients et ainsi adapter les précautions et les mesures préventives face à l'importance du risque hémorragique. (Annexe 1)

Les actes considérés à faible risque hémorragique incluent par exemple une avulsion simple ou des avulsions multiples dans un même cadran, la pose d'un implant unitaire, les chirurgies parodontales (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin), etc.

Les actes à haut risque hémorragique se distinguent par une durée opératoire supérieure à une heure, une localisation ou une technique délicate et des actes invasifs intervenant dans plusieurs cadrans différents.

### 6.2. Conduite à tenir pour les patients sous AVK (Figure 4)

Trois options thérapeutiques sont établies par la HAS pour la prise en charge des patients sous AVK. La décision thérapeutique est individuelle et résulte de l'évaluation :

- 1) du risque hémorragique provoqué par l'acte invasif si les AVK sont poursuivis
- 2) du risque thromboembolique si le traitement anticoagulant est interrompu.

- Pour une chirurgie à faible risque hémorragique, un contrôle de l'IRN réalisé 24h à 48h avant l'intervention est indispensable pour déterminer le degré d'anticoagulation. La valeur de l'IRN doit être stable et strictement inférieure à 4 pour permettre à l'opérateur de réaliser son acte sans arrêt du traitement.

Lorsque l'IRN est supérieur ou égal à 4, l'intervention doit être reportée. La cause de l'instabilité doit être recherchée par le médecin prescripteur ou en cas de surdosage, des mesures correctives doivent être instaurées sans délai pour diminuer la valeur de l'IRN.

- Pour une chirurgie à haut risque hémorragique, un avis obligatoire du médecin est demandé pour déterminer le risque thrombotique. L'arrêt des AVK est alors autorisé uniquement si le risque thrombotique du patient est faible. Le traitement est arrêté 24 à 48 heures avant l'intervention puis repris le lendemain de l'intervention. Le contrôle de l'INR préopératoire ne doit pas dépasser la valeur de 1,5.
- Dans le cas inverse, un risque thrombotique élevé impose d'instaurer un relais héparine car il existe un risque vital pour ces patients. L'héparine de bas poids moléculaire ou fractionnée est prise en préopératoire et post-opératoire à des doses curatives. Si cela n'est pas réalisable, un report de l'intervention pourra également être envisagé.

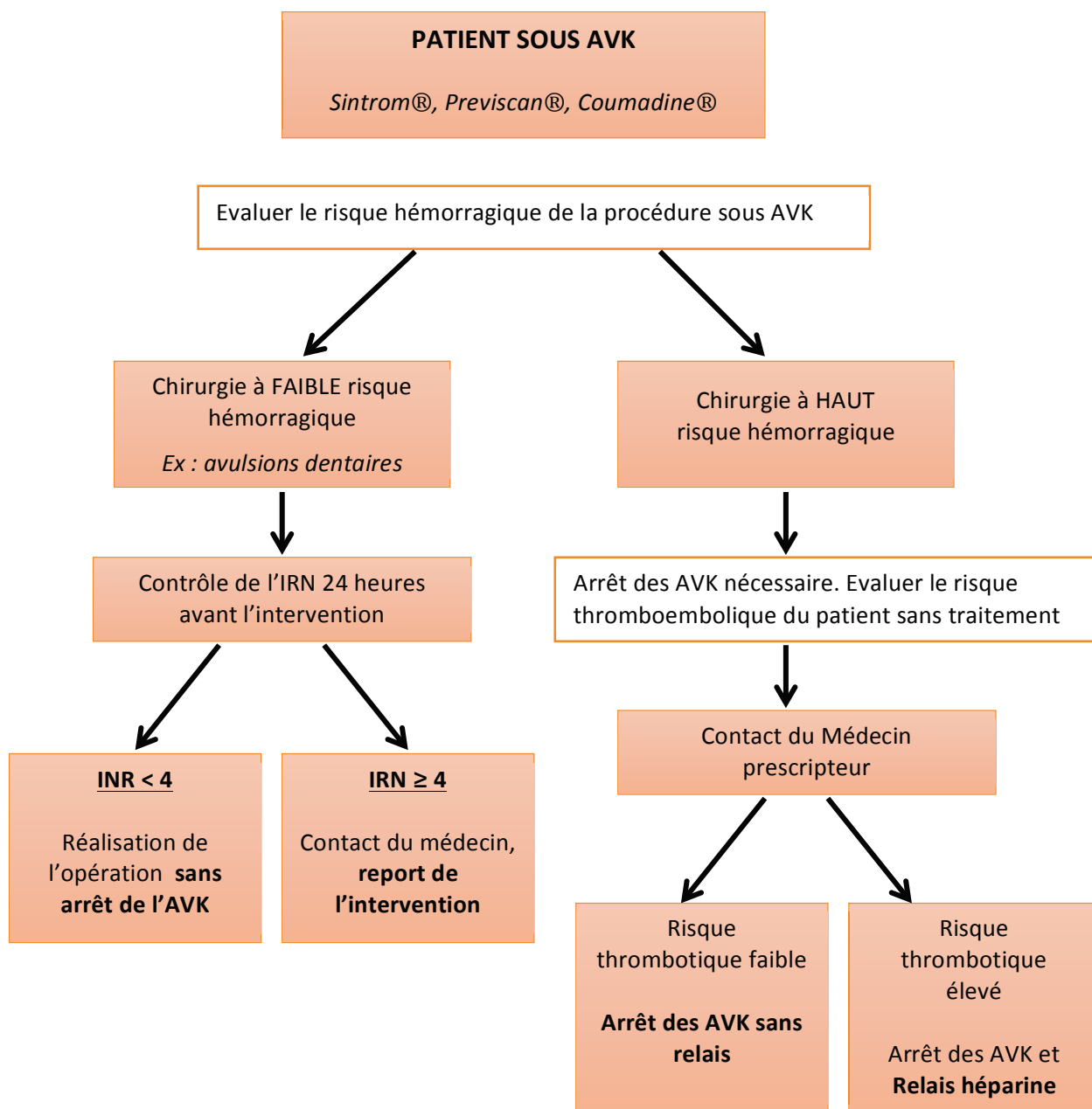


Figure 4 : Fiche pratique de prise en charge d'un patient sous AVK

### 6.3. Conduite à tenir pour les patients sous AOD (Figure 5)

À l'inverse, le protocole pour la prise en charge des patients sous AOD est mal documenté dans la littérature et les protocoles divergent. Une ligne de conduite directrice est quand même à adopter et chaque cas doit être individualisé en prenant en compte la difficulté de l'intervention, le risque de saignement ou de thrombose. (ANSM [2], 2013) (YAVORDIOS, 2014) (SAMAMA et col., 2014) (LANAU et col., 2017)

- Pour une chirurgie à faible risque hémorragique aucun arrêt ou modification de traitement n'est réalisé. Il est cependant conseillé de ne pas réaliser l'intervention au moment du pic plasmatique du médicament.
- Dans le cas de chirurgie à haut risque hémorragique, l'avis du médecin prescripteur permettra de déterminer le risque thrombotique. Lorsque ce dernier est faible, une fenêtre thérapeutique de 48 heures est établie avec l'arrêt du traitement la veille de l'intervention et la reprise le lendemain. La demi-vie courte du médicament permet une élimination suffisante de l'AOD avant l'intervention.
- Lorsque le risque thrombotique est élevé, l'arrêt du traitement provoque un risque trop important pour le patient donc un arrêt de 5 jours des AOD associé à un relais héparine est instauré.

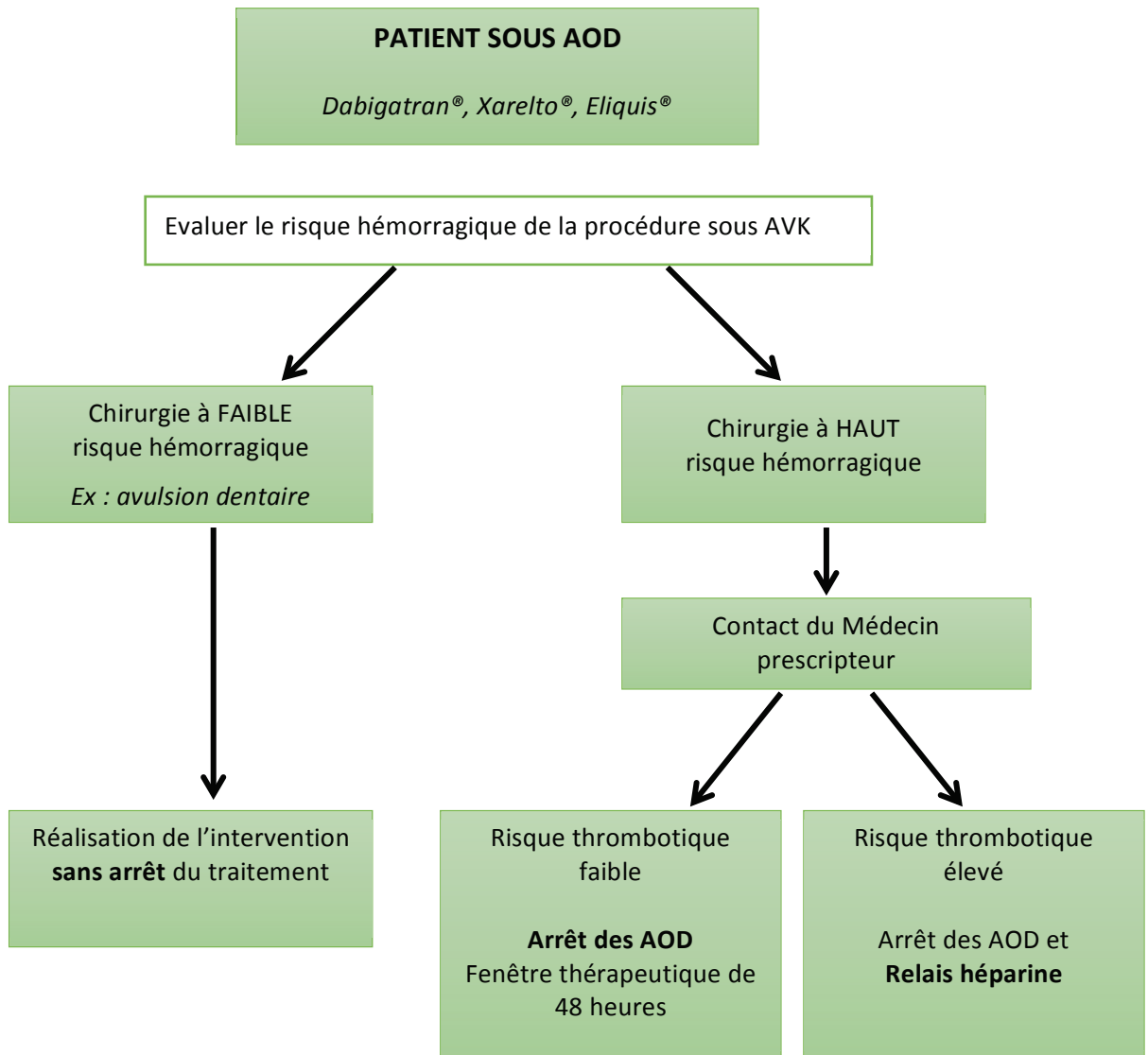


Figure 5 : Fiche pratique de prise en charge d'un patient sous AOD

## PARTIE 2 : Etude nationale PRADICO

### 1. Organisation

Cette étude est organisée par : L' AP-HP (Promoteur)

Investigateur coordinateur : Pr. Isabelle MAHE

Responsable scientifique : Pr Loredana RADOI

Centre de gestion : Cephepi (Centre de Pharmaco Epidémiologie)

Avec le soutien de :

- La Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) ; Pr MAMAN
- La Société Française d'Implantologie et de chirurgie orale (SFPIO) ; Pr Virginie MONNET-CORTI

### 2. Problématique initiale

Des questions se posent sur l'état des connaissances concernant :

- La gestion actuelle des interventions invasives avec prise concomitante d'anticoagulants
  - Variation des recommandations
  - Pas de consensus
  - Différence de gestion entre les AVK et les AOD
  - Evolution permanente
  
- La gestion du traitement anticoagulant, il faut connaitre :
  - Le risque hémorragique de l'opération (praticien en chirurgie)
  - La raison pour laquelle le traitement a été instauré (spécialiste et médecin généraliste)
  - La personne qui se charge de cette gestion n'est pas clairement définie.

Pourquoi cette étude ?

À cause du fort taux d'incidence des interventions chirurgicales orales chez les patients traités par anticoagulants. La question qui se pose est donc la suivante : Que faire ?

**Les traitements anticoagulants** (AVK et AOD) sont associés à  
une augmentation du **risque d'hémorragie**



**L'interruption** des anticoagulants est associée à  
un **risque** accru de maladies liées à une **thrombose**

D'où la nécessité d'avoir des données spécifiques tirées de la pratique quotidienne de la gestion périopératoire en terme de :

- gestion des anticoagulants
- des complications postopératoires
- parcours de soin sur la gestion du traitement anticoagulant

L'intérêt de cette observation est d'identifier les problématiques que soulèvent ces traitements pour ensuite proposer des stratégies.

### **3. Les participants**

Les organisateurs de l'étude PRADICO ont souhaité la participation de tous les membres de la SFCO et de la SFPIO pour profiter de la collaboration d'un grand nombre de spécialistes en parodontologie, implantologie et chirurgie orale. Ainsi que tous les autres chirurgiens-dentistes volontaires.

Donc nous comprenons mieux, la taille de l'échantillon souhaité par l'équipe PRADICO. Si 100 membres de la SFCO et SFPIO acceptent de participer, une estimation prévoit que chaque praticien recrute 10 patients sous AVK et 10 patients sous AOD, pour un total de 2000 inclusions.



## **4. Durée estimée de l'étude**

- Durée de la phase de recrutement : 1 an
- Durée de la phase de suivi : 30 jours. Décision basée sur un consensus des équipes de recherche de l'étude PRADICO. Cette période est suffisante pour détecter les évènements associés à la gestion péri-opératoire des patients sous anticoagulant, notamment les thromboembolies. Par sa durée limitée, elle restreint le nombre de patients perdus de vue.
- Durée de la phase de gestion des données : 3 mois
- Durée de la phase d'analyse statistiques : 6 mois

## **5. Description de l'étude**

D'après le protocole de recherche PRADICO (MAHE, 2017) : « Il s'agit d'une étude de cohorte non-interventionnelle, observationnelle, prospective, multicentrique menée auprès d'une population adulte traitée au long cours par des anticoagulants (AOD et AVK) et devant subir une intervention chirurgicale buccale, implantaire ou parodontale effectuée par un praticien libéral ou un spécialiste hospitalier. »

Il s'agit en effet d'une étude non interventionnelle observationnelle : le rôle principal de l'investigateur est de recueillir des données et d'observer les évènements péri et post-opératoires.

Cette étude prospective permet le recrutement d'individus ayant des caractéristiques communes, puis le suivi dans le temps de cette population. Deux groupes distincts sont formés : les patients traités par AVK et ceux par AOD, afin d'observer les conséquences des décisions thérapeutiques prises en rapport avec les soins bucco-dentaires.

Enfin, l'étude de cohorte, parmi les différents schémas d'études observationnelles, est celle permettant d'obtenir le plus haut niveau de preuve.

« La décision de stopper ou de continuer le traitement anticoagulant avant la chirurgie buccale, d'implantologie ou de parodontologie du patient sera faite par le praticien libéral ou un spécialiste hospitalier comme lors des soins habituels », d'après le protocole de recherche PRADICO. (MAHE, 2017)

Cependant dans le cadre standard des soins, la personne qui se charge de la gestion du traitement anticoagulant au cours des soins n'est **pas clairement définie**. Le chirurgien-dentiste, le médecin généraliste, le cardiologue sont tous aptes à gérer la prise en charge du patient sous anticoagulant, **mais il n'est pas encore fixé à qui revient cette responsabilité**.

Même si de nombreuses données dans la littérature existent pour gérer les patients sous AVK. Ce groupe de patient est tout de même inclus dans l'étude car le rapport bénéfique/risque des AOD ne peut être évalué correctement tout seul, ou avec des comparaisons historiques. La comparaison des pratiques cliniques actuelles pour la gestion des patients sous AVK et AOD, au cours d'une intervention, doit se faire de manière prospective.

## **6. Les objectifs de l'étude**

### **6.1. Objectifs primaires**

Le but principal de l'étude est de perfectionner nos connaissances quant à la gestion péri-opératoire des patients traités par anticoagulants oraux, et pour lesquels une intervention programmée et invasive est réalisée.

**L'évaluation du taux d'événements thromboemboliques et hémorragiques** survenus au cours de l'étude permettra une meilleure appréciation du rapport bénéfique/risque : étape indispensable avant la prise en charge de ces patients à risque.

Les résultats finaux de cette étude nationale permettront **d'affiner les recommandations** actuelles concernant la gestion des AVK et principalement des AOD au cours d'une chirurgie

orale et ainsi de **décrire la gestion péri-opératoire pour chaque traitement**. En effet, le recul clinique des nouveaux anticoagulants est limité et les protocoles ne sont, à l'heure actuelle, toujours pas clairement définis.

## 6.2. Objectifs secondaires

Dans un second temps, l'analyse des données contribuera à **identifier les facteurs de risques** hémorragiques supplémentaires et les facteurs de risques des événements thromboemboliques. L'objectif est de déterminer l'influence du type d'intervention, des relais héparines, des délais entre la dernière prise d'anticoagulant et la procédure, de l'âge, de l'état de santé général, des dosages prescrits d'anticoagulant, de la valeur de l'INR, etc.

**Une comparaison pourra être établie entre les AVK et les AOD** concernant ces deux risques. La tendance actuelle vise à augmenter la consommation des nouveaux anticoagulants au détriment des AVK mais le bénéfice clinique net des AOD par rapport aux AVK reste encore à prouver.

Enfin, certaines modifications de traitement sont indispensables avant la réalisation de l'intervention. Le but est **d'identifier les acteurs impliqués** dans les changements de prescription et quel corps de métier : chirurgien-dentiste, médecin généraliste ou cardiologue est le plus apte à prendre la décision avant une chirurgie orale.

## 7. Les conditions de sélection

### 7.1. Critères d'inclusion

Plusieurs critères doivent intervenir pour permettre l'inclusion d'un patient dans l'étude.

- Prise quotidienne d'un anticoagulant oral de type AVK ou AOD
- Traitement médicamenteux au long cours, période correspondant à une durée minimum d'un mois

- Consultation dentaire dans un centre investigateur
- Programmation d'un acte invasif de chirurgie buccale, d'implantologie ou de parodontologie.

## 7.2. Critères de non inclusion

À l'inverse des anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires (AAP) entraînent un trouble de l'hémostase primaire par altération de la formation du clou plaquettaire.

Les traitements par antiagrégant plaquettaire (Tableau VII) peuvent être pris en monothérapie ou bithérapie et ils sont fréquemment associés aux anticoagulants. Ces derniers sont principalement indiqués dans le traitement et la prévention des thromboses artérielles. (SAMAMA, 2012) (HAS [5], 2013) (SFCO, 2016)

Molécule en DCI	Nom commercial
Acétylsalicylate de lysine ou Acide acétylsalicylique (Aspirine)	<i>Kardégic</i> <sup>®</sup>
Clopidogrel	<i>Plavix</i> <sup>®</sup>
Aspirine + Clopidogrel	<i>Duoplavin</i> <sup>®</sup>
Prasugrel	<i>Efient</i> <sup>®</sup>
Ticagrelor	<i>Brilique</i> <sup>®</sup>

Tableau VII : DCI des AAP et noms commerciaux

Les patients traités par AAP voient leur risque hémorragique augmenté lors de la réalisation d'un acte invasif, ils constituent donc une contre-indication à l'inclusion dans l'étude. Ainsi sont exclus tous les patients traités à la fois par :

- des AVK et des agents antiplaquettaires
- des AOD et des agents antiplaquettaires

## 8. Matériels et méthodes

### 8.1. Prise en charge préopératoire

#### 8.1.1. Recueil des données

Le protocole de recherche, parfaitement détaillé, a été suivi par des praticiens libéraux ou des spécialistes hospitaliers lors de soins habituels. Une fiche de recueil des données doit être remplie par le praticien en charge du patient.

- **Le dossier administratif** nous renseigne sur la date de naissance, le sexe, l'adresse et le numéro de téléphone du patient, mis à jour au préalable au secrétariat puis confirmé au cours de la consultation. (Annexe 3)

- **Le dossier médical** est minutieusement complété lors de l'anamnèse. L'objectif est de recueillir l'ensemble des traitements médicaux en cours, le dosage quotidien de l'anticoagulant, la pathologie justifiant l'usage de ce traitement et les maladies concomitantes. L'ordonnance du médecin peut venir compléter les dires du patient.

Les antécédents médicaux sont également récoltés tels que les évènements thromboemboliques et hémorragiques.

- Les coordonnées du médecin traitant ou du médecin prescripteur sont annotées dans le dossier médical pour un éventuel contact avec celui-ci. Notamment lorsqu'il y a un manque de cohérence dans les propos du patient ou l'absence d'une information médicale importante. Dans certains cas, l'avis du médecin est nécessaire pour une prise en charge adaptée et pour la gestion du traitement avant l'intervention.

- Des documents annexes sont fréquemment ajoutés au dossier tels que les résultats des examens biologiques prescrits, principalement l'IRN pour les patients sous AVK, ainsi que les coordonnées du laboratoire ayant réalisé l'analyse. Les courriers et les traces de collaboration avec le chirurgien-dentiste en ville, le médecin traitant ou spécialiste sont conservés.

Le patient nous renseigne sur son motif de consultation. Suite à l'examen bucco-dentaire complet et aux examens radiologiques complémentaires, nous notons le **type d'acte invasif** à réaliser qui nous permet d'inclure le patient dans l'étude.

Une évaluation du risque hémorragique individuel est à prendre en compte. Elle dépend :

- ◆ Du traitement anticoagulant et du bilan de coagulation
- ◆ De la coopération du patient et de son niveau de compréhension
- ◆ De l'état de santé général et des pathologies associées
- ◆ De la nature et du degré invasif de l'acte réalisé

Une fois les critères d'inclusion réunis, chaque patient reçoit les informations nécessaires afin d'obtenir **son consentement éclairé**. (Annexe 4)

Les données médicales étant anonymes, **un numéro d'identification** est attribué pour chaque patient. Il est constitué par :

- Le numéro du centre qui inclut le patient dans l'étude, soit 037 pour le CHU de Nice
- L'ordre chronologique de son entrée dans l'étude
- Puis les initiales du nom et prénom.

Par exemple, notre première inclusion correspond au numéro 037-0001-Z-A.

Ensuite, toutes les informations recueillies sont introduites dans un logiciel informatique prévu à cet effet. Toutes les données sont confidentielles, l'étude nationale ayant au préalable obtenue l'accord de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) pour la récolte et l'utilisation de ces informations.

Un lien sécurisé mène vers **un formulaire de rapport de cas électronique**, appelé eCRF, permettant d'inclure successivement les patients traités. Les données collectées sont limitées et sous forme de listes déroulantes le plus souvent.

En cas de refus de participation, aucun impact sur les relations thérapeutiques avec le médecin et sur les soins prodigués n'est ressenti.

### 8.1.2. Les modifications de traitement

Certains des patients ont bénéficié d'une modification de leur traitement anticoagulant. Quatre options thérapeutiques sont envisageables pour la prise en charge de ces patients à risque hémorragique : (Figure 6)

- Poursuite du traitement sans modification
- Poursuite du traitement avec modification
- Arrêt temporaire de l'anticoagulant sans relais héparine
- Arrêt du traitement avec relais héparine

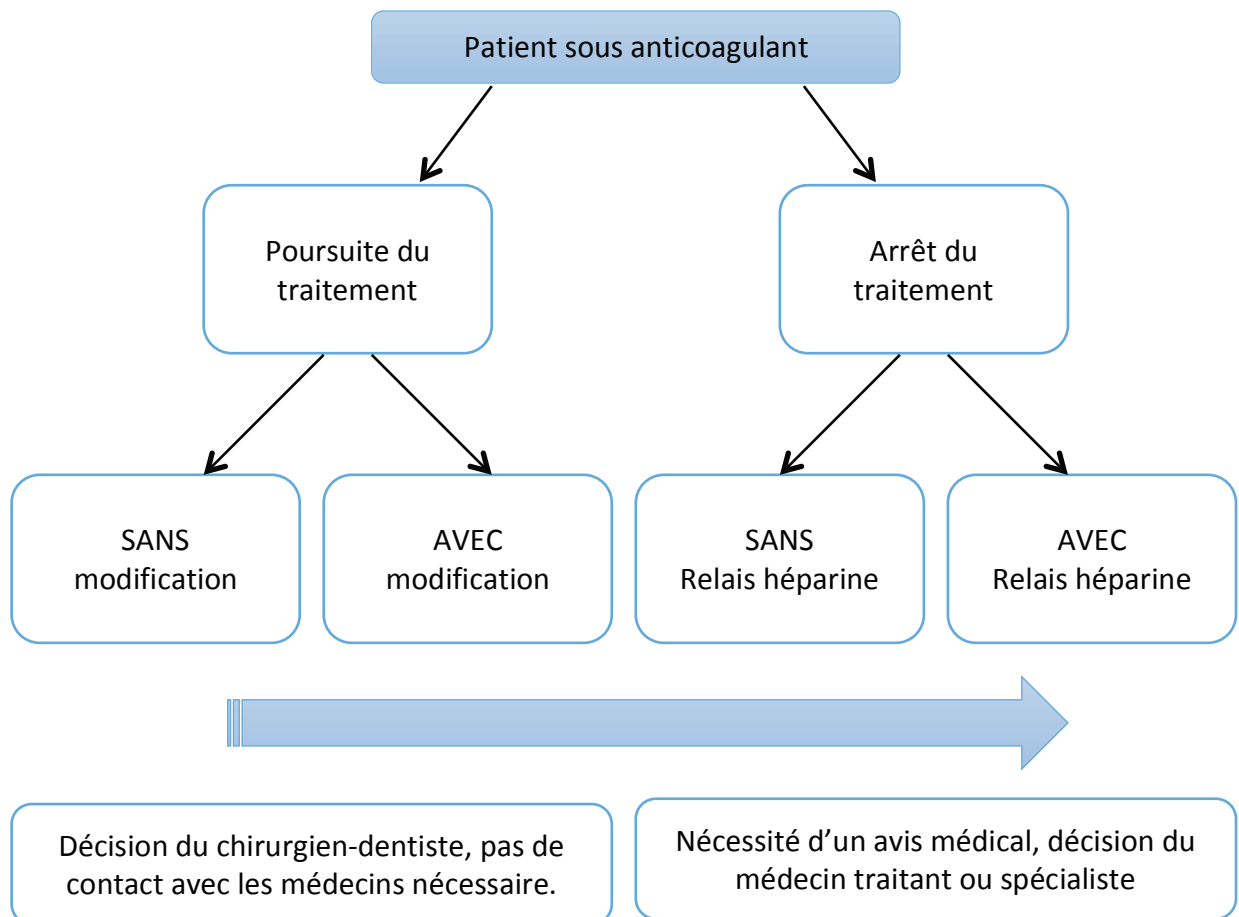


Figure 6 : Options thérapeutiques des patients sous anticoagulants avant une chirurgie programmée

**La poursuite du traitement anticoagulant sans modification** a été l'option thérapeutique la plus adoptée pour les patients pris en charge directement par le Dr PESCI-BARDON et moi-même. Le risque hémorragique a été estimé gérable et minime par rapport au risque thrombotique de certains patients.

Dans cette étude, chaque investigateur a décidé d'arrêter ou non le traitement selon ses pratiques habituelles. La décision est régulièrement prise par le chirurgien-dentiste lui-même lorsque les précautions générales pour la gestion du risque hémorragique sont respectées, selon les recommandations de la SFCO (2016).

Des modifications du traitement instaurées avant la réalisation de l'acte invasif correspondent à une diminution des doses ou à un espacement de l'intervalle de prise des médicaments.

## 8.2. Prise en charge peropératoire

Pour le centre 037, les interventions sont réalisées au CHU de Nice au sein de l'hôpital Saint-Roch ou à l'hôpital de Cimiez dans le service gériatrique.

Le risque hémorragique est une conséquence inhérente au mode d'action des anticoagulants dont le rôle est de fluidifier le sang. Ainsi, des recommandations générales sont mises en place pour tout patient présentant ce risque et nécessitant une intervention dentaire invasive.

Tous les patients inclus dans l'étude et devant subir une ou plusieurs avulsions bénéficient d'un **protocole commun** pour la gestion du risque hémorragique. La prise en charge se fait dans les conditions habituelles des soins.

Elle consiste :

→ Dans un premier temps, à l'injection d'un anesthésiant contenant de l'adrénaline à  $1/200000^{\text{ème}}$ , en l'absence de contre-indication. En première intention, une anesthésie



locale de type para-apicale est réalisée au maxillaire et associée à une anesthésie locorégionale dans les secteurs postérieurs à la mandibule.

Selon les recommandations, l'anesthésie locorégionale est déconseillée pour les patients à risque hémorragique car elle peut être à l'origine d'un hématome expansif. Cependant cette anesthésie s'avère souvent nécessaire dans les secteurs postérieurs mandibulaires et pour laquelle **aucune complication** n'est survenue dans notre étude. (WANS, 2006) (SFCO, 2016)

- Ensuite, un curetage minutieux de l'alvéole est réalisé, permettant d'éliminer les tissus de granulation richement vascularisés à l'origine de saignements per et post-opératoires.
  
- Des techniques d'hémostase locales identiques sont mises en place pour chaque patient :
  - Insertion d'une éponge hémostatique locale à base de collagène de type Pangen®
  - Réalisation d'un point de sutures en croix avec un fil de suture non résorbable de type Prolène® 3.0. Il permet de rapprocher les berges pour une cicatrisation en 1ère intention ou de maintenir le Pangen® en place lorsque les berges de la plaie ne sont pas joignables, pour immobiliser et protéger le caillot.
  - Compression manuelle ou occlusale systématique pendant 15 min.
  
- Des conseils post-opératoires sont donnés aux patients pour favoriser la cicatrisation et éviter les saignements post-opératoires.
  
- Des antalgiques de palier I, de type paracétamol, sont prescrits. Dans certains cas et lorsque l'indication se pose, des antibiotiques sont nécessaires. Notamment pour les patients porteurs de prothèses valvulaires présentant un risque d'endocardite infectieuse.

Les poses d'implants et les chirurgies pré-implantaires telles que les greffes osseuses et les élévations sinusiennes sont des actes invasifs rentrant dans le cadre de l'étude, de même que les chirurgies parodontales.

### 8.3. Prise en charge post-opératoire

Un contrôle post-opératoire à une semaine, plus ou moins 3 jours, est effectué. Cette séance consiste à surveiller le bon déroulement de la cicatrisation, l'absence de complications post-opératoires et à déposer les fils de sutures non résorbables.

Les données post-opératoires sont récoltées et incluses dans le eCRF pour chaque patient, à la fin de la visite. En cas de complication hémorragique, une appréciation qualitative des saignements est notée, ainsi que l'attitude adoptée pour gérer l'hémorragie et le protocole suivi concernant le traitement anticoagulant.

Le patient doit signaler tout saignement anormal, toute consultation en urgence à l'hôpital ou hospitalisation survenue en post-opératoire, ainsi que les examens radiologiques effectués depuis son intervention.

Chaque patient reçoit ensuite un appel téléphonique à 1 mois par un technicien de recherche de l'étude PRADICO. Toutes hémorragies buccales, systémiques, accidents thromboemboliques ou autres complications sont collectés sur la période complète de suivi du patient qui est de 30 jours (Figure 7). Les informations quant à la gestion de l'évènement survenu et du traitement anticoagulant sont également récoltées, par contact avec le médecin généraliste en cas de besoin.

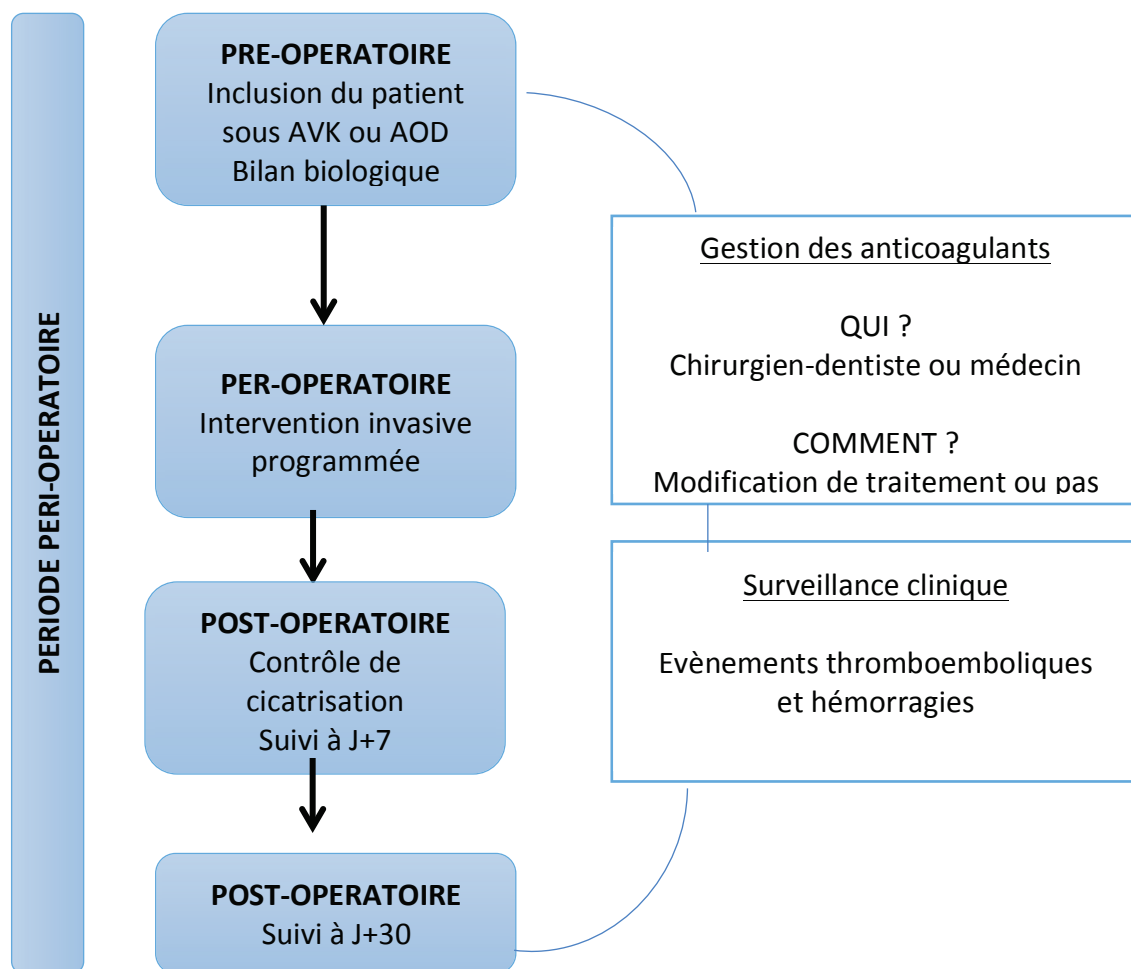


Figure 7 : Synthèse du cycle d'inclusion d'un patient et de la durée de chaque période au sein de l'étude

## 9. La progression de l'étude

Des bilans d'inclusions nous ont été transmis pour suivre l'évolution globale de l'étude PRADICO et le classement des centres d'investigations.

**Les résultats au 31 décembre 2019** : 290 patients sont inclus, dont 20 pour le centre 037 représenté par Nice et situé en 6<sup>ème</sup> position. (Figures 8 et 9)

## Bilan des inclusions de Pradico Au 31 décembre 2018

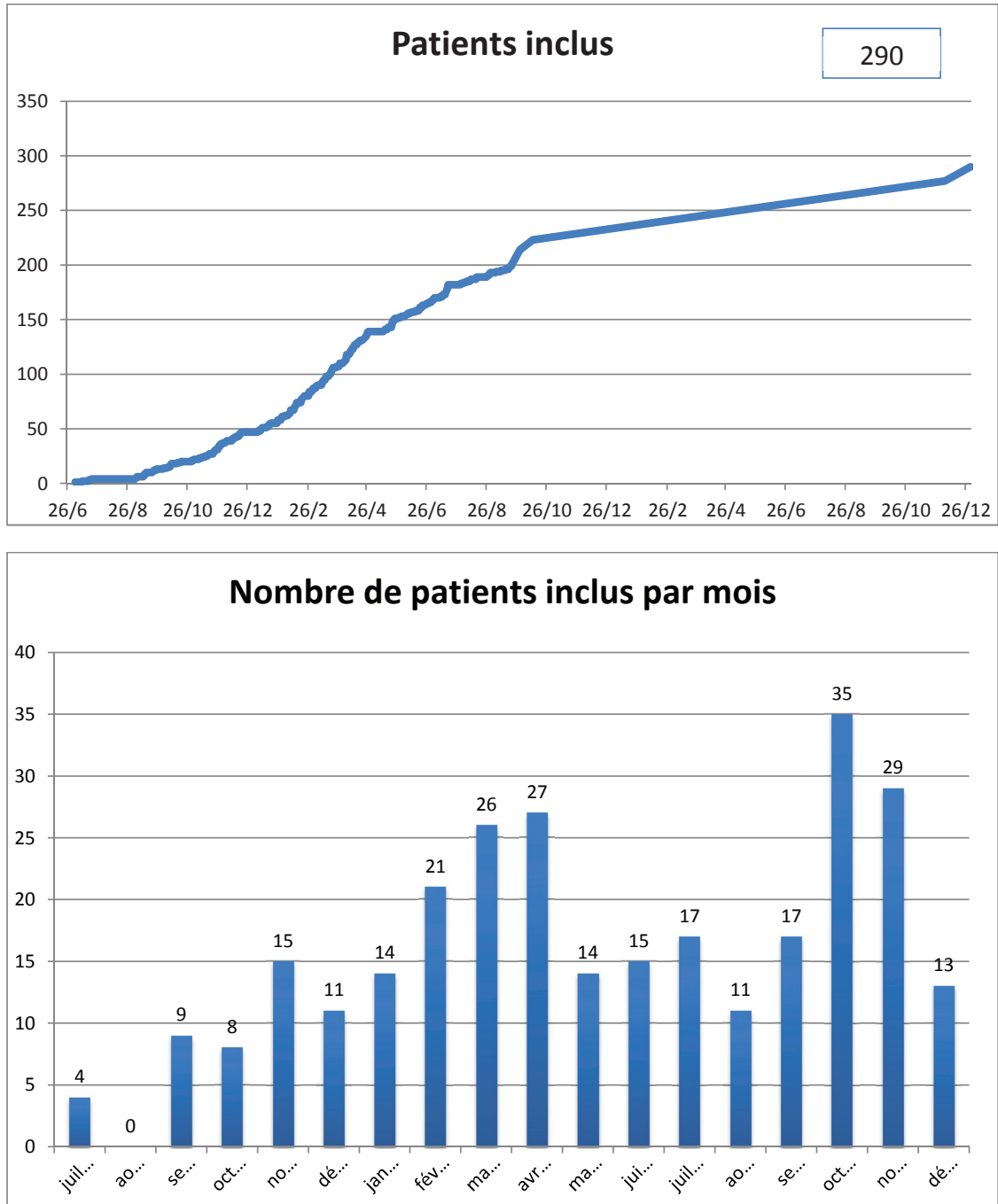
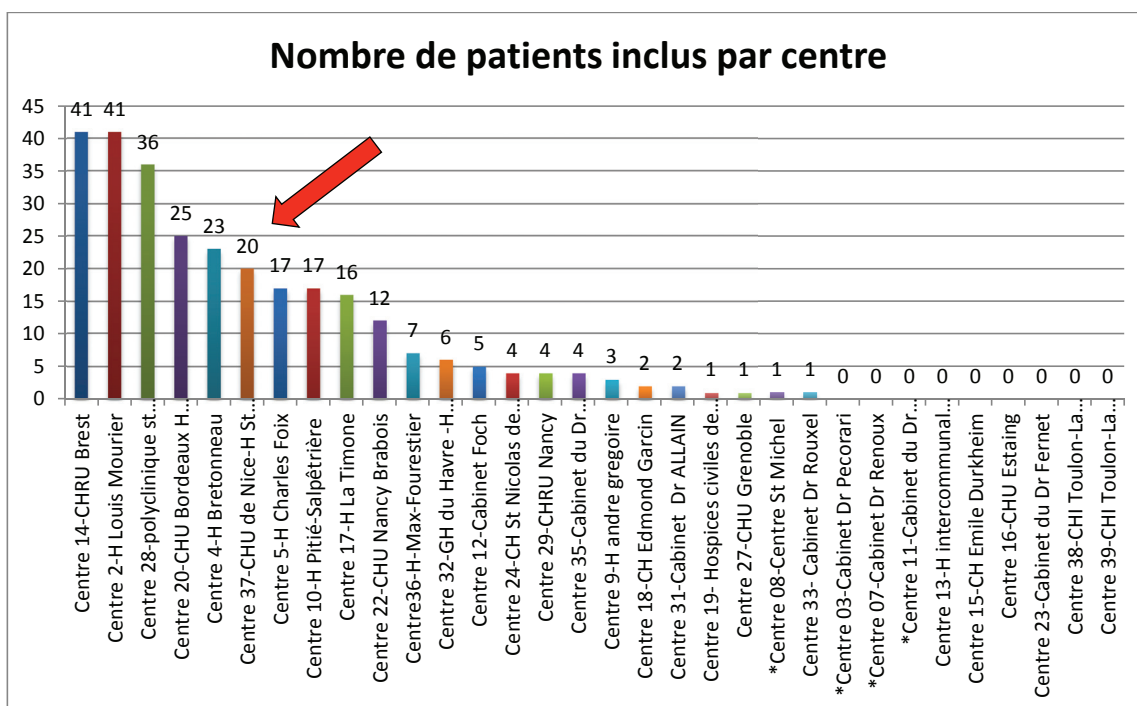


Figure 8 : Bilan des inclusions de PRADICO au 31 décembre 2018.



\* Les cabinets où les investigateurs incluent également dans des CH

Figure 9 : Nombre de patients inclus par centre au 31 décembre 2018.

**Les résultats au 15 Février 2019** : 336 patients sont recensés au total et les 32 patients inclus au CHU de Nice ramènent le centre au 4<sup>ème</sup> rang dans le classement. (Figures 10 et 11)

## Bilan des inclusions de Pradico Au 15 février 2019

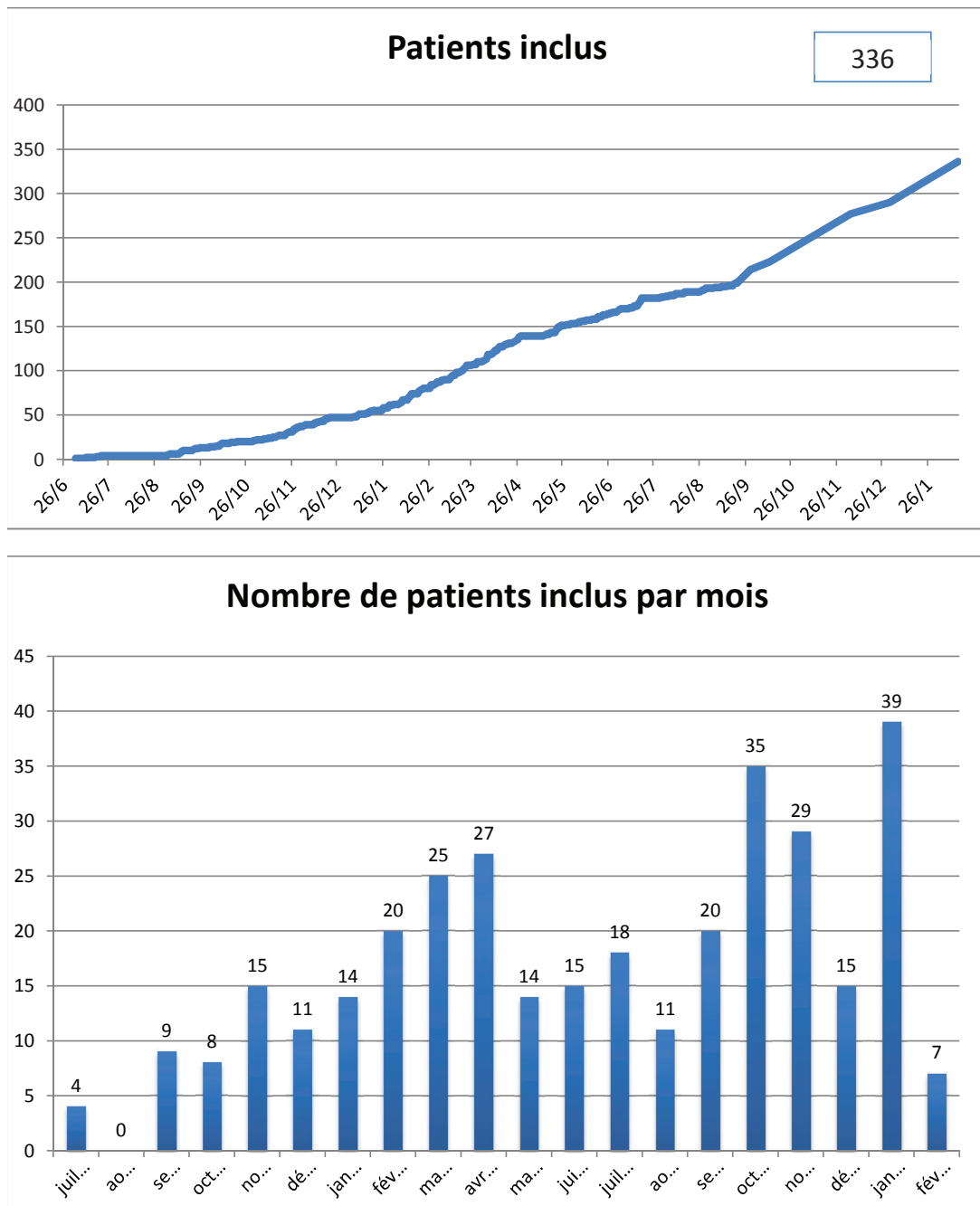
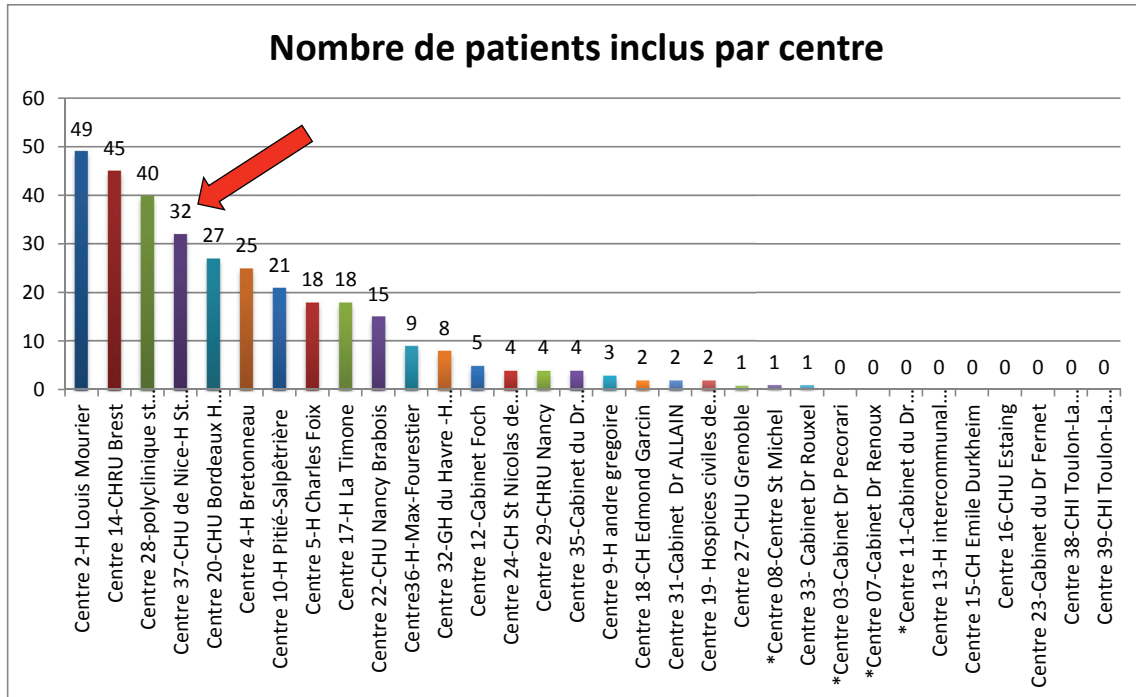


Figure 10 : Bilan des inclusions de PRADICO au 15 Février 2019.



\* Les cabinets où les investigateurs incluent également dans des CH

Figure 11 : Nombre de patients inclus par centre au 15 Février 2019

**Les résultats au 12 Juillet 2019** : Nice se situe en 3<sup>ème</sup> position. Un total de 456 patients est atteint au sein de l'étude PRADICO. (Figures 12 et 13)

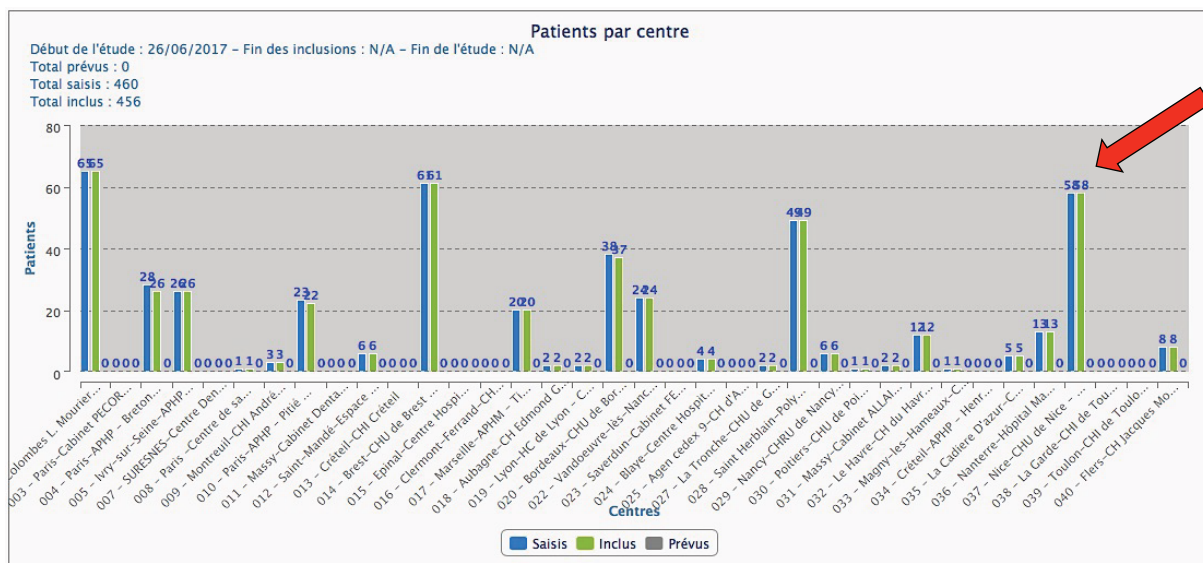


Figure 12 : Nombre de patients inclus par centre au 12 Juillet 2019

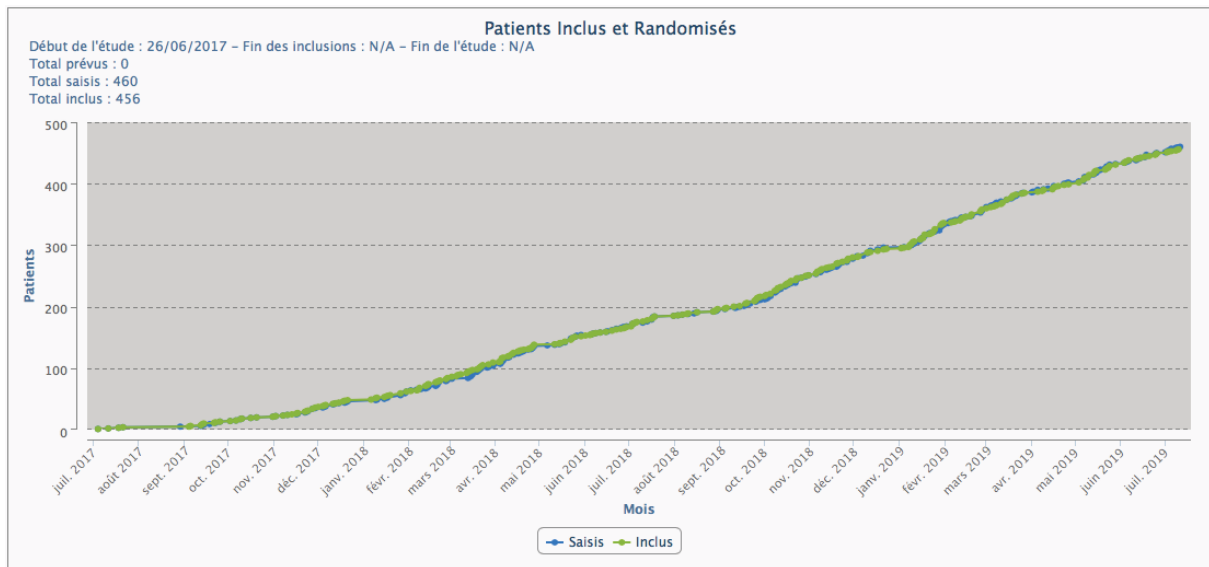
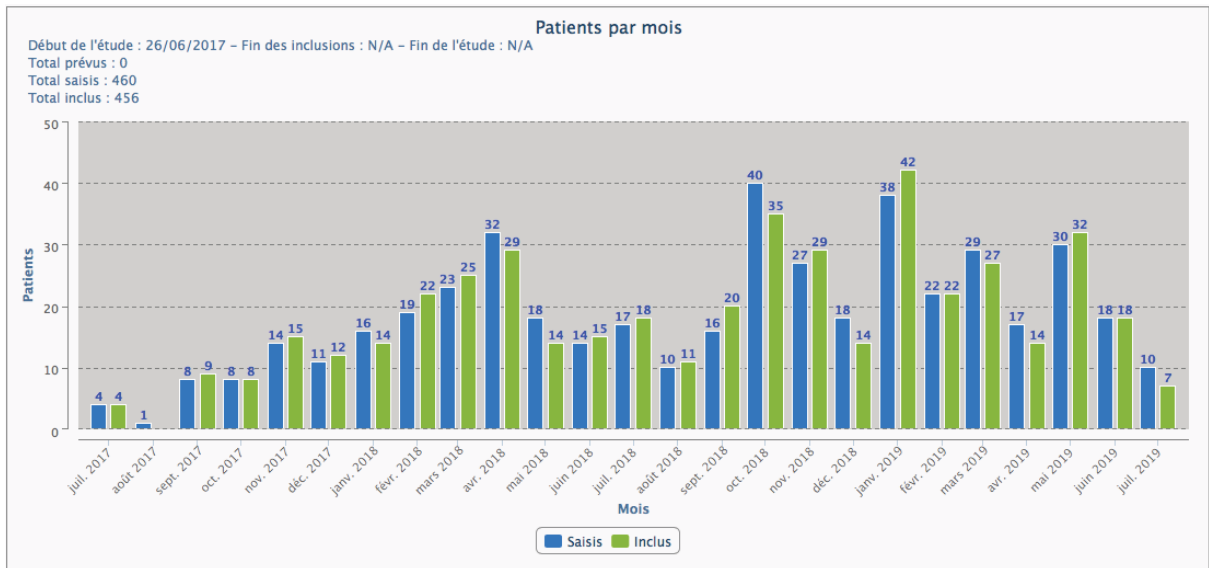


Figure 13 : Bilan des inclusions de PRADICO au 12 Juillet 2019.



## **10. Traitement des données à l'échelle nationale, d'après le protocole de recherche PRADICO. (MAHE, 2017)**

### **10.1. Evaluation de la sécurité**

Lors de chaque complication, il est nécessaire d'évaluer le lien de causalité entre l'évènement indésirable survenu et l'étude. Les données concernant ces accidents sont recueillies dans le cahier électronique, ainsi que la description précise de la gravité, de la durée et de l'évolution. Ces informations sont dans un second temps validées par des résultats laboratoires, des examens radiologiques ou des comptes rendus d'hospitalisation pour une évaluation objective. Le lien de causalité est ensuite déterminé par le médecin investigateur.

Le centre de gestion de l'étude s'occupe de déclarer dans les 24 heures, les évènements indésirables apparus au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) pour chaque centre investigateur.

### **10.2. Analyse statistique**

Bilan primaire = Le taux d'occurrence des évènements thromboemboliques et hémorragiques survenant au cours de la période péri-opératoire sera calculé de manière globale dans chaque groupe (patients traités avec les AVK et les AOD). Il est exprimé en pourcentage avec un intervalle de confiance de 95 %.

Bilan secondaire = Il s'agit du calcul du bénéfice clinique net (BNC) des AOD par rapport au AVK. Un BNC à la fois non pondéré et pondéré sera mesuré, pour lequel chaque évènement en fonction de sa sévérité sera multiplié par un facteur d'impact.

Le rapport final sera élaboré par le coordinateur de recherche de l'étude PRADICO et les biostatisticiens puis soumis à tous les investigateurs. L'objectif est d'obtenir un consensus pour déclarer une version finale validée par tous les centres d'investigation.

## PARTIE 3 : Etude locale du centre Niçois

### 1. Résultats et discussion

#### 1.1. Echantillon obtenu au CHU de Nice

##### 1.1.1. Population initiale

57 patients ont été inclus au sein de l'étude PRADICO dans le centre niçois n°037 (la majorité à l'hôpital Saint-Roch et 3 patients à l'hôpital de Cimiez). La population était représentée par des adultes de tous âges sous traitements antithrombotiques, pour lesquels un acte bucco-dentaire invasif s'avérait nécessaire entre le 28 Août 2018 et le 5 Juillet 2019.

Tous les étudiants de 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> année, les enseignants et les internes ont pu participer à l'inclusion des patients dans l'étude, au cours de leurs vacances personnelles, ou aux urgences dentaires. (Annexe 5)

Les variables qualitatives et catégorielles sont décrites par la suite, en pourcentages et effectifs. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyennes et écart-types.

##### 1.1.2. Traitements anticoagulants

Au sein de notre échantillon, les deux groupes de patients (traités par AOD ou par AVK) n'étaient pas équivalents. En effet, nous avons observé **une majorité (70%) d'individus sous AOD.**

Au sein de ce groupe, l'Apixaban (Eliquis®) était majoritaire avec 17 prescriptions, puis 16 pour le Rivaroxaban (Xarelto®) et 7 pour le Dabigatran (Pradaxa®). L'Edoxaban (Lixiana®) n'apparaissait pas au sein de notre étude. (Figure 14)

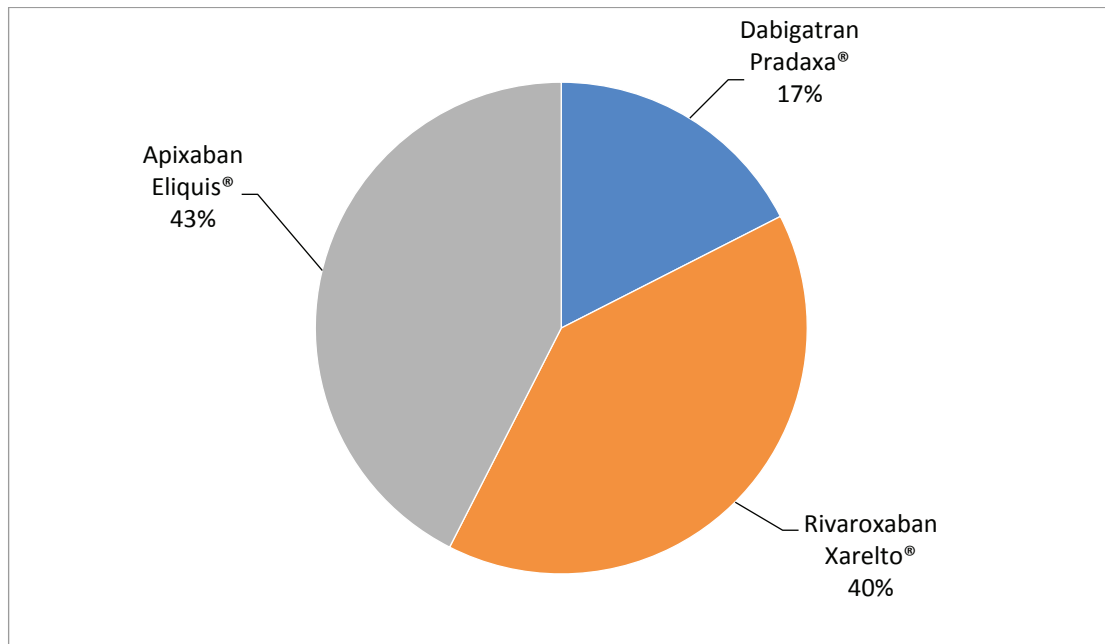


Figure 14 : Répartition des différents AOD retrouvés dans l'étude.

**Les AVK** représentaient 30 % des patients participant à l'étude. Tous les examens biologiques prédictibles du risque hémorragique, réalisés 24 à 48 heures avant l'intervention, étaient favorables. Aucun report d'intervention n'a donc été lié à un traitement anticoagulant instable ou à une valeur d'INR supérieure à 4.

- Nous avons noté une moyenne de  $2,6 \pm 0,8$  pour les valeurs d'INR de nos patients
- Avec un minimum à 1,27 et un maximum à 3,9

-La Fluindione (Previscan®) est l'AVK le plus utilisé en France (ANSM [3], 2012), les chiffres qui ressortent de notre étude vont dans ce sens, avec 82 % de prescriptions pour cette molécule. (Figure 15)

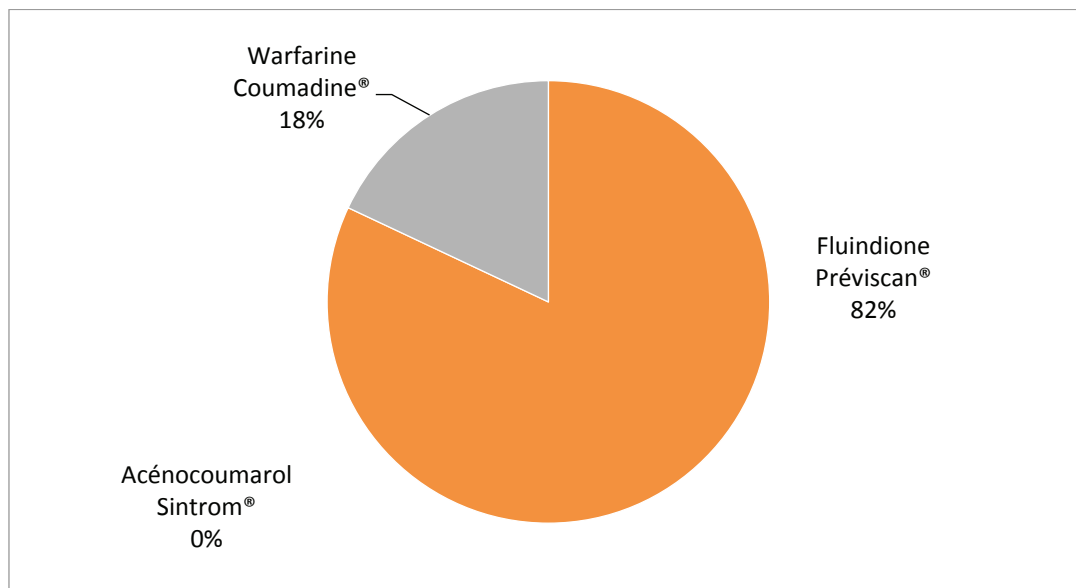


Figure 15 : Répartition des différents AVK dans l'étude

Les résultats PRADICO à l'échelle nationale font le même constat. Le 31 Décembre 2018 :

- ◆ À la première place nous notons le Rivaroxaban (Xarelto®), avec 109 patients recensés.
- ◆ Suivi de la Fluidione (Previscan®) avec 76 patients inclus. (Figure 16)

Le 15 Février 2019, le classement est inchangé avec 123 patients traités par Rivaroxaban et 96 par Fluidione. (Figure 17)

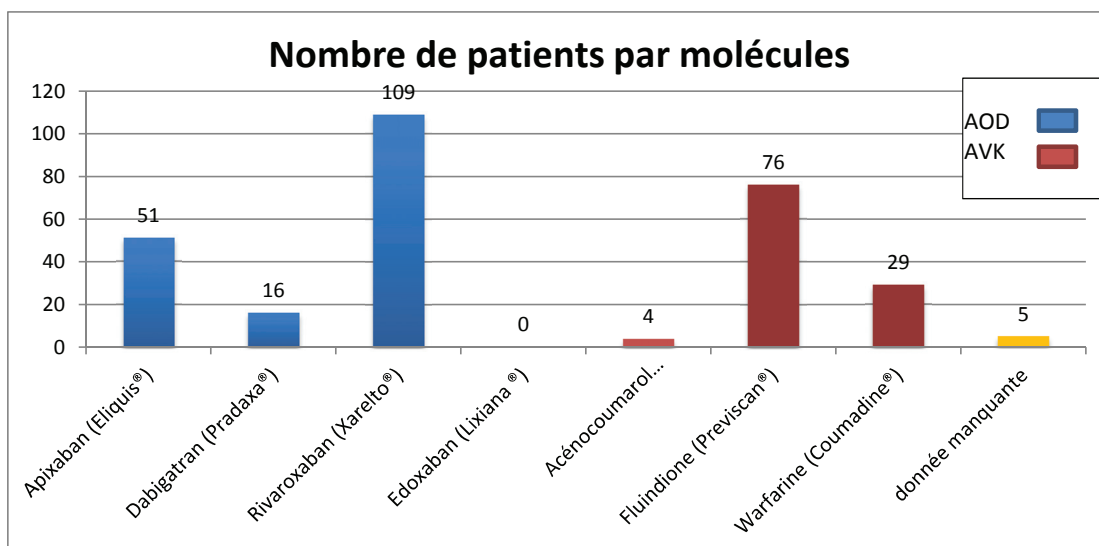


Figure 16 : Nombre de patients par molécules au sein de l'étude PRADICO, le 31 Décembre 2018.

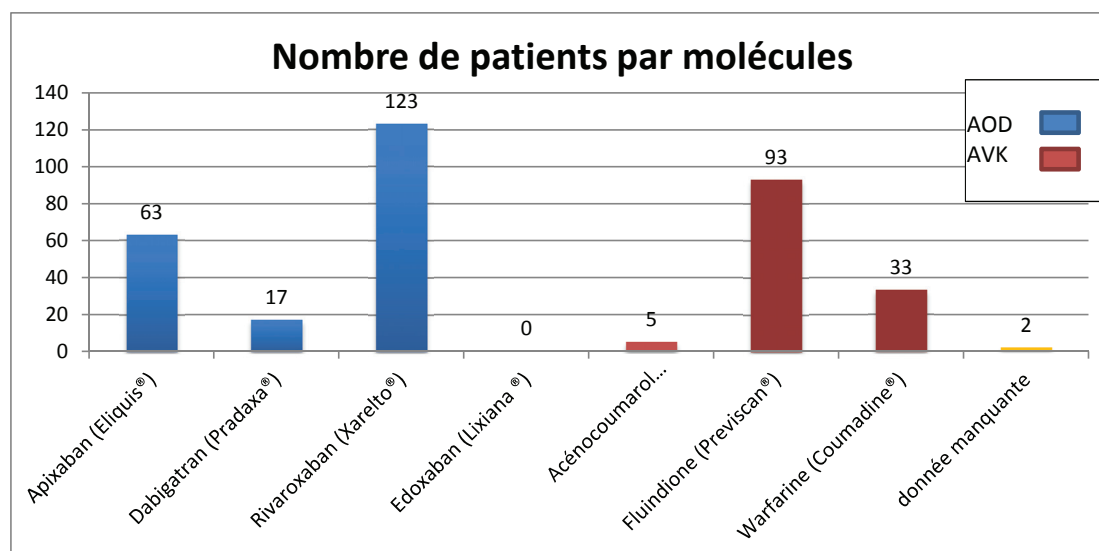


Figure 17 : Nombre de patients par molécules au sein de l'étude PRADICO, le 15 Février 2019.

### 1.1.3. Effectif sexe ratio

Dans notre étude de cohorte, les hommes représentaient 53 % des inclusions et les femmes 47 %. Il y avait donc une représentation quasi égale des deux sexes. (Figure 18)

D'après ABOYANS et col. en 2018, l'incidence des maladies cardiovasculaires est 5 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme. Cependant, cette différence entre les sexes diminue avec l'âge.

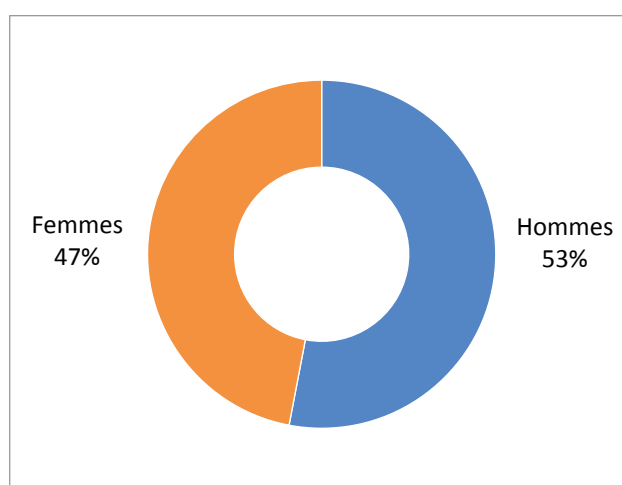


Figure 18 : Répartition en fonction du sexe dans l'étude.

### 1.1.4. Âge

- La moyenne d'âge de l'étude était de  $76 \pm 14,4$  ans
- Avec un minimum de 39 ans et un maximum de 104 ans

Dans notre échantillon, nous pouvons compter 7 individus dans la catégorie des 30 – 60 ans, soit 12,30 %. L'incidence est relativement importante ce qui a déjà été constaté par ABOYANS et col. en 2018, incidence en hausse dans cette catégorie de patients notamment à cause du tabagisme.

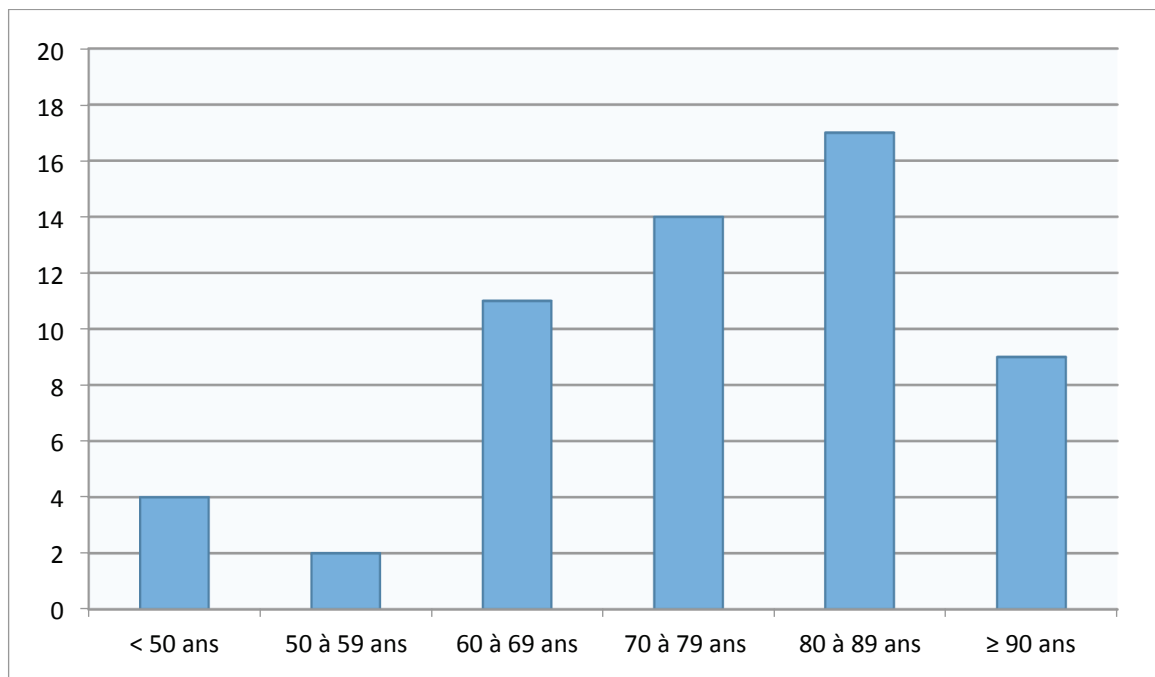


Figure 19 : Nombre de patients par tranche d'âge

L'âge n'était pas un critère intervenant dans la sélection des patients. Cependant notre population était largement composée de personnes âgées, avec une majorité pour la catégorie des 80 à 89 ans, ce qui reflète bien l'incidence des fibrillations auriculaires (FA) et des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) avec l'âge (Figure 19). Associé au vieillissement de la population, le nombre de personnes concernées ne cesse d'augmenter. (TESSIER et BRISSON, 2013)

Les études chez les personnes de 75 ans et plus sont rares. Cette catégorie est dite sous incluse dans les essais cliniques pour plusieurs raisons : dysfonctionnement rénaux, comorbidités qui excluent ces patients, non inclusion au dessus d'un âge donné, etc. Dans de nombreuses études, le rapport bénéfice/risque de certains médicaments pour ces patients est donc difficile à évaluer, à cause du manque de données. Les médecins sont peu guidés lors des prescriptions des médicaments nouvellement autorisés, ce qui montre l'importance des études post-commercialisations s'intéressant aux adultes âgés.

Les conclusions des essais cliniques sur les AOD (études RELY, ARISTOCLE, ROCKET-AF) montrent la non infériorité de ces traitements anticoagulants par rapport aux AVK.

Cependant les personnes âgées, de faible poids, avec une atteinte rénale, en général non incluses dans les études sont des individus à risque hémorragique élevé, d'autant plus s'ils cumulent les 3 facteurs. Cette proportion de patients est limitée dans ces études (moins de 20 % dans l'étude RE-LY) (HARPER et col., 2012). Le rapport bénéfice/ risque de la prise des AOD pour ces patients peut donc être remis en question. D'autant plus que des événements hémorragiques graves sont rapportés chez les personnes fragiles depuis la commercialisation de ces médicaments (MAHE, 2017).

### 1.1.5. Actes chirurgicaux invasifs

Une grande majorité des actes réalisés au cours de notre étude a été les avulsions uniques ou multiples, représentant 96,5 % des interventions (Figure 20). Il faut distinguer les extractions multiples situées dans le même secteur, des extractions siégeant dans des secteurs différents. Dans certains cas exceptionnels, lorsque le risque hémorragique était très important, nous avons fractionnés les actes pour réaliser les avulsions par cadran. Aucun acte d'implantologie n'a été réalisé dans notre étude. Et les actes de chirurgies parodontales ont été pratiqués sur deux patients uniquement 037-0030-P-E et 030-0036-L-S.

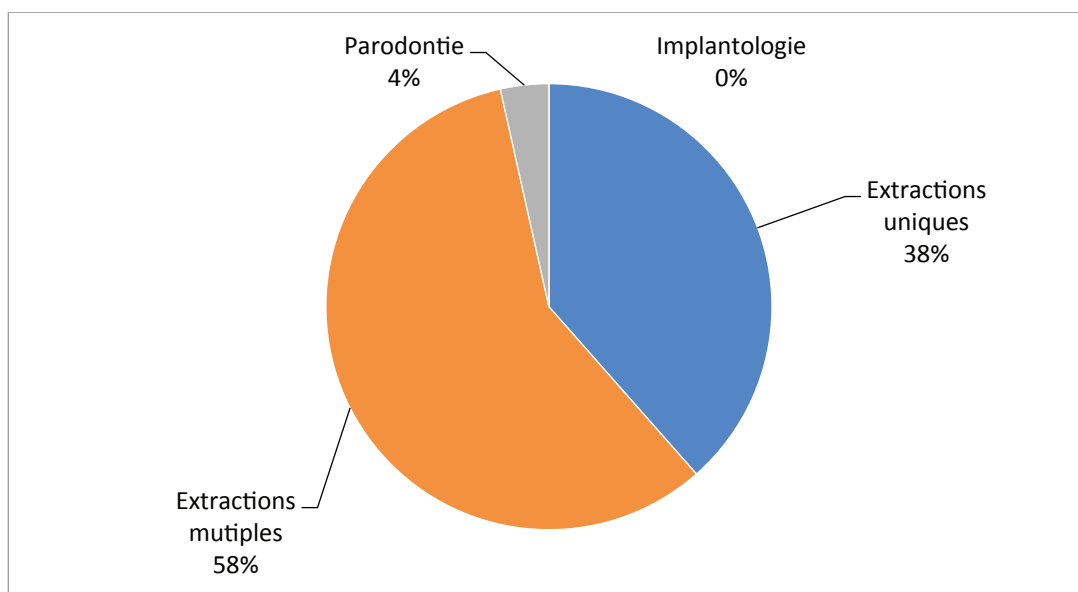


Figure 20 : Répartition des actes chirurgicaux invasifs



### 1.1.6. Etat médical

Rappel : L'indication de prescription des anticoagulants est posée lorsqu'un ou plusieurs facteurs de risque pouvant provoquer un AVC ou une embolie pulmonaire sont concomitants :

- Hypertension artérielle (HTA)
- Insuffisance cardiaque
- Âge avancé
- Diabète
- Antécédent d'AVC ou accident ischémique transitoire

L'hypertension artérielle est l'un des principaux facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires, des complications rénales et des accidents vasculaires cérébraux. Nous avons regroupé dans cette étude des patients atteints ou à risque de pathologies cardio-vasculaires, ce qui explique que 54 % des patients inclus présentaient de l'HTA.

56% étaient atteints d'un trouble du rythme : arythmies, fibrillation auriculaire ou ventriculaire, port de pacemaker. La fibrillation auriculaire est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, sa prévalence en France dans la population adulte est de 1 à 2 %. (BOUDALI, 2013)

Les autres pathologies cardiovasculaires étaient fréquemment retrouvées lors de l'anamnèse, soit 35 %. Cela comprenait l'insuffisance cardiaque, la présence de prothèses valvulaires cardiaques, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) regroupant les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP). Cette dernière est la troisième cause de mortalité cardiovasculaire après l'AVC et l'IDM. (BOUDALI, 2013)

L'âge avancé est considéré comme un facteur de risque des pathologies cardio-vasculaires, ce qui correspond aux personnes de plus de 75 ans. Les patients de 65 ans et plus sont également concernés lorsque des maladies concomitantes sont associées : diabète, maladie coronaire, HTA. (DIEVART, 2011)

Le diabète faisait partie des comorbidités retrouvées chez 5 % des individus intégrés dans l'étude, comme nous pouvons le retrouver au niveau de la population française générale. (FOSSE-EDORH et col., 2018)

L'antécédent d'AVC ou l'accident ischémique transitoire concernait 17,5 % de l'effectif.

De nombreuses pathologies et facteurs de risques peuvent être associés chez un même patient. Les interactions éventuelles avec les pathologies concomitantes et traitements en cours peuvent interférer et avoir un impact sur la décision de prescription de la molécule choisie, de même que le contexte médico-social, l'âge et les fonctions cognitives. (ANSM [3], 2012)

### 1.1.7. Modification de traitement

12 modifications de traitement sont intervenues au sein de l'étude ; soit 21 %. (Figure 21)  
Pour l'ensemble de ces patients aucune complication n'a été observée.

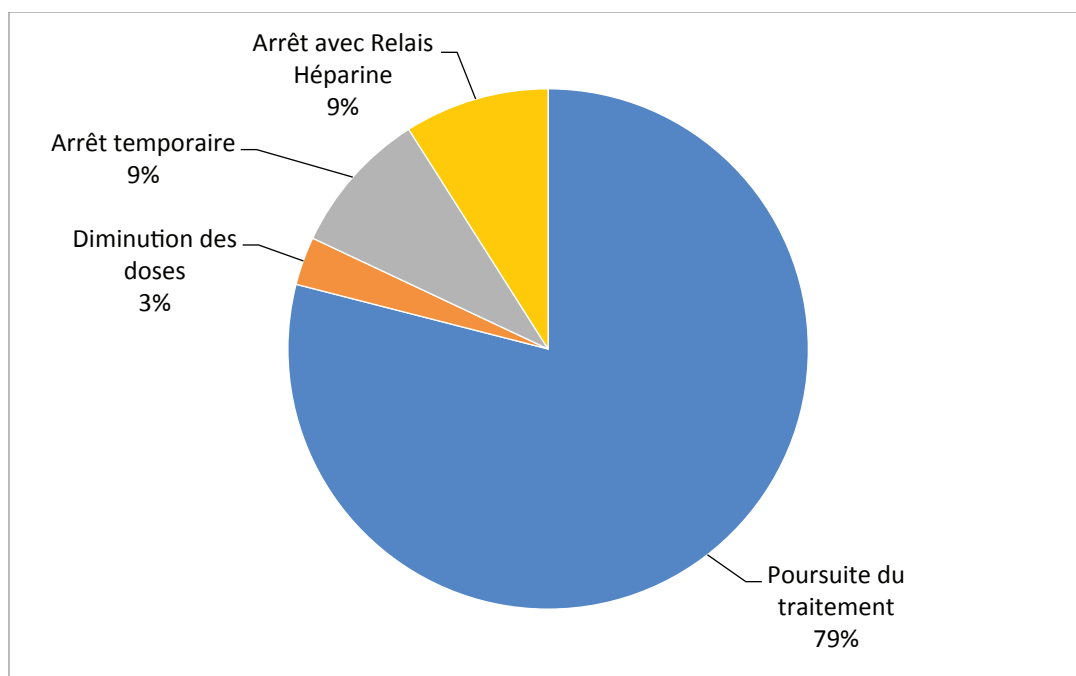


Figure 21 : Modalités de gestion des traitements anticoagulants en pré et per opératoire

Parmi eux, 4 individus sous AVK et possédant un INR strictement inférieur 4 ont vu leur traitement modifié en amont de l'intervention bucco-dentaire, par leur **médecin prescripteur**.

- Pour les patients 037-0004-E-J et 037-0005-S-F : arrêt du traitement par AVK puis mise en place d'un relais héparine.
- Pour les individus 037-0013-S-M et 037-0058-L-J : arrêt sans relais héparine.

8 patients sous AOD ont également eu une modification de leur traitement habituel, résumée dans le tableau VIII, ci-dessous.

<b>Patients</b>	<b>Traitement AOD</b>	<b>Modification / Relais héparine</b>	<b>Décision thérapeutique</b>	<b>Délai d'arrêt avant l'intervention</b>
037-0006-G-J	Apixaban	Arrêt avec relais	Cardiologue	3 jours avant
037-0008-C-G	Rivaroxaban	Arrêt sans relais	Médecin généraliste	4 jours avant
037-0009-C-P	Rivaroxaban	Arrêt sans relais	Remplaçant du cardiologue	3 jours avant
037-0011-B-M	Apixaban	Arrêt avec relais	Médecin généraliste	2 jours avant
037-0012-P-F	Apixaban	Arrêt sans relais	Cardiologue	2 jours avant
037-0040-R-E	Dabigatran	Diminution des doses journalières	Chirurgien-dentiste de CIMIEZ	Pas de prise le matin de l'intervention
037-0041-B-J	Apixaban	Diminution des doses journalières	Chirurgien-dentiste de CIMIEZ	Pas de prise le matin de l'intervention
037-0047-R-G	Rivaroxaban	Arrêt sans relais	Le patient seul	1 jour avant

Tableau VIII : Récapitulatif des modifications de traitement AOD avant l'intervention bucco-dentaire.

Nous remarquons donc une divergence de protocole dans la prise en charge des patients sous AOD. La décision de continuer le traitement, de réaliser une fenêtre thérapeutique ou un relais héparine est **praticien-dépendant** et sans lien avec le type d'acte invasif réalisé, le traitement AOD ou les doses journalières prescrites.

#### 1.1.8. Prise de décision et contact avec le médecin

Deux groupes de patients se sont distingués :

- Ceux dont la décision de poursuite du traitement a été prise par le chirurgien-dentiste.
- Ceux dont un contact avec le médecin a été établi pour une éventuelle modification de traitement.

Nous avons observé une différence de prise en charge en fonction du praticien responsable.

◆ Pour 24,5 % soit 14 patients, un contact avec le médecin généraliste ou le cardiologue a été établi, de manière directe par courrier ou indirecte par l'intermédiaire du patient lui-même.

Suite à ce contact, 9 patients sur 14 (64 % d'entre eux) ont eu une modification de traitement en amont de l'intervention invasive programmée. Une hypothèse peut être émise :

**Les médecins ont tendance à opter pour la sécurité face aux risques hémorragiques per et post-opératoires.**

◆ Pour 75 % des patients, les chirurgiens-dentistes au CHU de Nice ont pris la responsabilité de gérer la situation, lorsque l'avis du médecin ne semblait pas nécessaire. A contrario des médecins, uniquement 2 individus ont diminué leurs doses de traitement anticoagulant avant l'intervention sur demande du chirurgien-dentiste de Cimiez. La connaissance de notre plateau technique et de nos compétences quant à la gestion du risque hémorragique face à ce type d'intervention, permet aux chirurgiens-dentistes de miser sur la sécurité. En effet, les patients continuent leur traitement anticoagulant et évitent le risque de développer un évènement thromboembolique.

## 1.2. Complications et évènements indésirables survenus

En cas de complications, une continuité de prise en charge a été assurée par les urgences dentaires la semaine à l'hôpital Saint-Roch et le dimanche à l'hôpital Pasteur.

### 1.2.1. Caillots sanguins

3 patients, soit 5 %, ont présenté une complication hémorragique locale en lien avec la prise de traitement anticoagulant. Des saignements post-opératoires ont persisté puis un volumineux caillot sanguin s'est formé au niveau du site opératoire dans les 48 heures après l'intervention. (Figures 22 a et b)

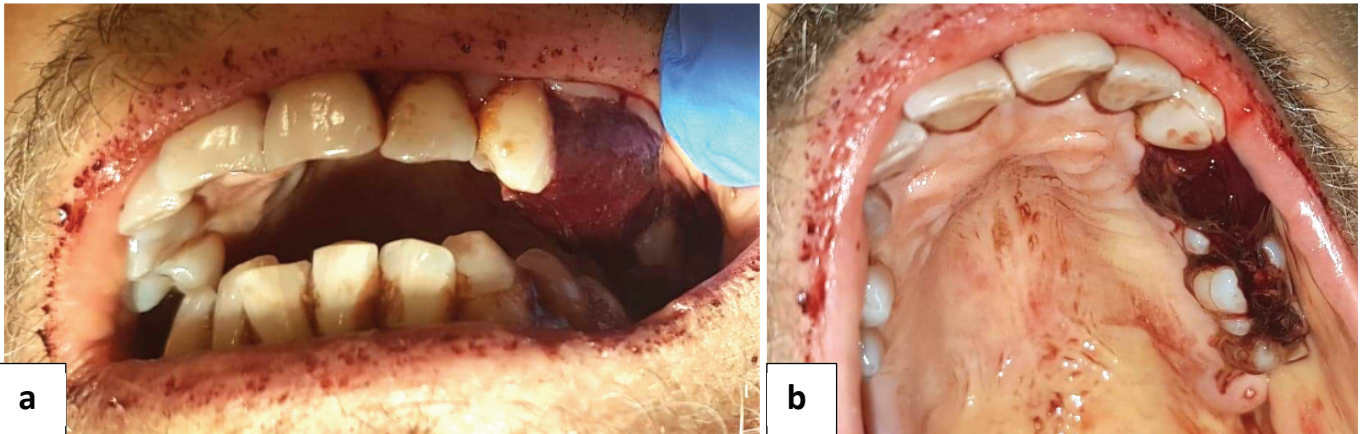
Il s'agissait pour chacun de ces patients d'une extraction unique pour laquelle aucune modification de traitement n'avait été effectuée en préopératoire.

- Le premier patient 037-0001-Z-A possédait un pacemaker et prenait 20 mg de Rivaroxaban par jour. L'unique facteur de risque était son âge avancé de 90 ans, aucune comorbidité ou autres facteurs pouvant influencer sa coagulation n'était à prendre en compte.
- Le deuxième individu 037-0010-F-B était traité par une dose de Rivaroxaban de 15 mg par jour, pour une fibrillation auriculaire. Âgé de 95 ans, il présentait un état de santé général altéré par son insuffisance cardiaque très évoluée et sa maladie de Parkinson.
- Le patient 037-0051-L-N, âgé de 86 ans était sous traitement journalier de 5mg d'Apixaban et était atteint d'hypertension artérielle et de cholestérol. Il possédait des stents suite à un infarctus du myocarde.

Nous avons donc constaté que : 100% des complications hémorragiques étaient survenues chez des patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux, dont une majorité par Rivaroxaban (Xarelto®). Ces patients ont suivi leur traitement durant toute la période péri-

opératoire, comme le préconisent les recommandations pour les actes à faible risque hémorragique.

Leur point commun était l'âge avancé.



Figures 22 a et b: Photographies cliniques prises à l'hôpital Saint-Roch d'un caillot sanguin post-extractionnel.

Il s'agissait de complications non graves car les situations étaient gérables en urgence. Aucune hospitalisation pour arrêter l'hémorragie n'a été nécessaire. Une reprise du site chirurgical a été réalisée, avec l'utilisation de produits hémostatiques locaux. Notre protocole a permis de maîtriser le risque hémorragique pour tous ces cas :

- Elimination du caillot sanguin
- Curetage de l'alvéole
- Mise en place d'un produit hémostatique de type Pangen®
- Points de sutures
- Compression manuelle
- Eventuellement utilisation d'acide tranéxamique (Exacyl®) en local

D'autres techniques peuvent être utilisées ou associées pour gérer le risque hémorragique : des éponges de collagène ou de gélatine, la colle biologique ou synthétique, des gouttières de compression.

Face à ces situations, les recommandations générales de la SFCO (2016) pour la prise en charge des patients à risque hémorragique prennent leur sens. Une intervention invasive doit de préférence être réalisée **le matin et en début de semaine**, une continuité des soins doit être assurée et la coopération du patient est nécessaire. Lors d'une prise en charge en ville, la proximité d'une structure hospitalière est appréciée.

### 1.2.2. Autres complications

Aucun accident hémorragique grave, ni d'événement thromboembolique en lien avec la chirurgie dentaire pratiquée n'est survenu au cours de l'étude.

Cependant, le décès du patient 037-0023-GG s'est produit au cours du suivi de 30 jours. Cet événement indésirable grave, après obtention des informations nécessaires, a été déclaré sans lien avec l'intervention bucco-dentaire réalisée et donc avec notre étude.

La cause du décès était indépendante d'une complication hémorragique ou thromboembolique, mais la conséquence d'un état de santé général altéré par une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) très sévère et d'un cancer.

## 2. Tableau récapitulatif (Tableau IX)

PATIENTS	Âge	Type d'acte invasif	Molécule	Dose/Jour	IRN	Causes	Contact médecin	Modification de traitement	Complications post-opératoires
037-0001-Z-A	90 ans	1 avulsion	Rivaroxaban	20 mg		Pacemaker	×	×	Caillot sanguin 48h après l'intervention
037-0002-V-R	68 ans	Avulsions multiples même secteur	Fluindione	40 mg	3,8	Prothèse valvulaire mécanique	×	×	×
037-0003-G-R	72 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Rivaroxaban	15 mg		EP, Péricardite	✓	×	×
037-0004-E-J	88 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Fluindione	10 mg	1,54	FA	✓	Arrêt avec relais héparine	×
037-0005-S-F	39 ans	1 avulsion	Warfarine	8 mg	1,3	Phlébites bilatérales	✓	Arrêt avec relais héparine	×
037-0006-G-J	69 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Apixaban	10 mg		HTA	✓	Arrêt avec relais héparine	×

037-0007 exclut



PATIENTS	Age	Type d'acte invasif	Molécule	Dose/ Jour	IRN	Causes	Contact médecin	Modification de traitement	Complications post-opératoires
037-0008-C-G	88 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Rivaroxaban	15 mg		FA, HTA, IRC	✓	Arrêt sans relais	×
037-0009-C-P	104 ans	Avulsions multiples même secteur	Rivaroxaban	20 mg		IRC	✓	Arrêt avec relais héparine	×
037-0010-F-B	95 ans	1 avulsion	Rivaroxaban	15 mg		FA, Insuffisance cardiaque évoluée	✓	×	Caillot sanguin 48h après l'intervention
037-0011-B-M	91 ans	Avulsions multiples même secteur	Apixaban	5 mg		TVP et EP, HTA	✓	Arrêt avec relais héparine	×
037-0012-P-F	69 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Apixaban	2,5 mg		EP, HTA	✓	Arrêt sans relais	×
037-0013-S-M	87 ans	1 avulsion	Fluidione	7 mg	2,92	IRC, HTA	✓	Arrêt sans relais	×

PATIENTS	Âge	Type d'acte invasif	Molécule	Dose/ Jour	IRN	Causes	Contact médecin	Modification de traitement	Complications post-opératoires
037-0014-T-J	90 ans	Avulsions multiples même secteur	Rivaroxaban	15 mg		Pacemaker, HTA, dénutrition	✓	×	×
037-0015-D-J	88 ans	Avulsions multiples même secteur	Fluidione	5 mg	2,4	Arythmies	×	×	×
037-0016-P-J	94 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Apixaban	5 mg		FA, stents, troubles cognitifs	×	×	×
037-0017-T-J	50 ans	Avulsions multiples même secteur	Warfarine	6 mg	1,27	AVC, Pacemaker, Diabète	×	×	×
037-0018-F-J	67 ans	1 avulsion	Dabigatran	300 mg		FA	×	×	×
037-0019-A-A	76 ans	1 avulsion	Rivaroxaban	20 mg		HTA	×	×	×
037-0020-C-D	57 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Rivaroxaban	20 mg		EP, Pacemaker, Tachycardie	×	×	×
037-0021-M-A	71 ans	Avulsions multiples même secteur	Rivaroxaban	15 mg		HTA, IRC, arythmie	×	×	×
037-0022-V-G	84 ans	1 avulsion	Fluidione	10 mg	2,09	FA, HTA, stents	×	×	×

PATIENTS	Age	Type d'acte invasif	Molécule	Dose/ Jour	IRN	Causes	Contact médecin	Modification de traitement	Complications post-opératoires
037-0023-G-G	73 ans	1 avulsion	Rivaroxaban	20 mg		HTA	×	×	Décès
037-0024-B-J	71 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Apixaban	10 mg		FA, AVC	×	×	×
037-0025-E-J	77 ans	1 avulsion	Fluidione	15 mg	2,47	HTA IRC, stents	×	×	×
037-0026-J-R	69 ans	Avulsions multiples même secteur	Apixaban	5 mg		AVC, HTA	×	×	×
037-0027-L-M	78 ans	1 avulsion	Apixaban	5 mg		FA	×	×	×
037-0028-D-M	87 ans	1 avulsion	Apixaban	10 mg		FA, HTA	×	×	×
037-0029-A-E	73 ans	Avulsions multiples même secteur	Fluidione	15 mg	2,3	AVC, Diabète	×	×	×
037-0030-P-E	75 ans	Surfaçages	Rivaroxaban	10 mg		EP, Phlébite, Hypertension pulmonaire	✓	×	×
037-0031-B-C	90 ans	Avulsions multiples même secteur	Fluidione	20 mg	3,4	Prothèse valvulaire mécanique	×	×	×

PATIENTS	Âge	Type d'acte invasif	Molécule	Dose/Jour	IRN	Causes	Contact médecin	Modification de traitement	Complications post-opératoires
037-0032-B-M	79 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Fluindione	20 mg	2,6	Prothèse valvulaire mécanique	×	×	×
037-0034-N-A	89 ans	Avulsions multiples même secteur	Rivaroxaban	20 mg		HTA, Arythmie	✓	×	×
037-0035-G-M	79 ans	1 avulsion	Dabigatran	300 mg		AVC, Arythmie	×	×	×
037-0036-L-S	90 ans	Surfaçages	Apixaban	5 mg		HTA, Fibrillation ventriculaire, démence	×	×	×
037-0037-D-N	83 ans	Avulsions multiples même secteur	Apixaban	2,5 mg		2 AVC, HTA	×	×	×
037-0038-A-M	80 ans	1 avulsion	Apixaban	5 mg		HTA, Arythmie	×	×	×
037-0039-A-M	80 ans	Avulsions multiples même secteur	Fluindione	20 mg	2,4	HTA, Arythmie	×	×	×
037-0040-R-E	74 ans	Avulsions multiples même secteur	Dabigatran	300 mg		FA, AVC, HTA	×	Diminution des doses habituelles	×
037-0041-B-J	85 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Apixaban	5 mg		Arythmie, AVC, HTA, Diabète	×	Diminution des doses habituelles	×

PATIENTS	Âge	Type d'acte invasif	Molécule	Dose/Jour	IRN	Causes	Contact médecin	Modification de traitement	Complications post-opératoires
037-0042-M-O	99 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Fluindione	10 mg	2,85	Arythmie, EP, HTA	×	×	×
037-0043-E-M	80 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Rivaroxaban	15 mg		FA, Tachycardie, alcool/tabac	×	×	×
037-0044-S-T	64 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Apixaban	5 mg		Pacemaker	×	×	×
037-0045-M-R	69 ans	1 avulsion	Dabigatran	110 mg		FA, AVC	×	×	×
037-0046-C-A	63 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Fluindione	20 mg	2,78	EP, Phlébite, HTA	×	×	×
037-0047-R-G	85 ans	Avulsions multiples même secteur	Rivaroxaban	15 mg		AVC, Tachycardie	×	Arrêt sans relais	×
037-0048-C-D	64 ans	Avulsions multiples même secteur	Apixaban	10 mg		Arythmie, HTA	×	×	×
037-0049-B-T	47 ans	1 avulsion	Apixaban	5 mg		Phlébites, tabac	×	×	×
037-0050-T-M	48 ans	1 avulsion	Fluindione	25 mg	3,9	Prothèse valvulaire mécanique	×	×	×
037-0051-L-N	86 ans	1 avulsion	Apixaban	5 mg		IDM, stents, HTA	×	×	Caillot sanguin dans les 24h

PATIENTS	Âge	Type d'acte invasif	Molécule	Dose/ Jour	IRN	Causes	Contact médecin	Modification de traitement	Complications post-opératoires
037-0052-G-D	61 ans	1 avulsion	Dabigatran	150 mg		HTA	×	×	×
037-0053-P-V	87 ans	1 avulsion	Dabigatran	220 mg		HTA	×	×	×
037-0054-R-M	88 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Rivaroxaban	15 mg		Fibrillation ventriculaire, HTA, Insuffisance cardiaque chronique	×	×	×
037-0055-D-M	80 ans	Avulsions multiples même secteur	Rivaroxaban	20 mg		HTA, troubles cognitifs	×	×	×
037-0056-H-B	65 ans	1 avulsion	Fluindione	20 mg		Malformation cardiaque	×	×	×
037-0057-R-M	63 ans	1 avulsion	Apixaban	10 mg		EP, HTA	×	×	×
037-0058-L-J	74 ans	1 avulsion	Warfarine	4 mg	3,9	Prothèse valvulaire mécanique, HTA	✓	Arrêt sans relais	×
037-0059-P-R	74 ans	Avulsions multiples plusieurs secteurs	Dabigatran	300 mg		IDM, HTA Pacemaker	×	×	×

Tableau IX : Synthèse des patients inclus dans l'étude au CHU de Nice.

### 1. Le risque hémorragique et thromboembolique

#### 1.1. Facteurs de risques supplémentaires (Annexe 2)

Le risque hémorragique n'est pas uniquement lié au traitement anticoagulant, plusieurs facteurs sont à prendre en compte, selon la HAS [2] (2018).

Les risques liés au patient directement (SAMAMA et col., 2014) :

- Les antécédents d'hémorragies.
- L'âge : ce facteur de risque est controversé car il ne s'agit pas de l'âge chronologique mais des pathologies associées au vieillissement, ainsi que l'altération des fonctions rénales et hépatiques, les interactions médicamenteuses, la dénutrition et de la faible masse pondérale, les troubles mnésiques et l'altération des capacités cognitives pouvant entraîner des problèmes d'observance, etc.
- Les comorbidités : en effet une thrombopénie peut s'ajouter aux troubles de l'hémostase. Une atteinte hépatique peut modifier le métabolisme des antithrombotiques provoquant un surdosage par exemple, ainsi qu'une HTA mal contrôlée.
- La consommation d'alcool et de drogue.

Les facteurs liés à l'intervention :

Une inflammation des tissus au niveau du site opératoire est un facteur de risque significatif des saignements post-opératoires. Et lorsque qu'une intervention dure plus d'une heure, la perte de sang est également plus importante.

## 1.2. Gestion des patients sous AVK

L'étude réalisée au CHU de Nice nous a permis de mettre en pratique les recommandations recensées dans la littérature quant à la prise en charge des patients sous anticoagulants.

En effet, pour la gestion du risque hémorragique des individus sous AVK, les protocoles sont stricts. **La valeur de l'INR** est indispensable pour la prise de décision thérapeutique.

- Lorsque la valeur est inférieure ou égale à 4, l'acte invasif peut être programmé et le risque de saignement est contrôlé.
- À l'inverse, lorsque la valeur de l'INR est supérieure à 4, les études cliniques montrent **une divergence des protocoles** proposés par les médecins traitants ou spécialistes. Les relais héparines sont instaurés de manière aléatoire et non systématique. La difficulté est d'établir un protocole identique pour chaque patient en tenant compte des facteurs individuels influençant le risque hémorragique et thromboembolique. (BAVOZET et col., 2014) (HUGUET, 2017)

D'après les guidelines de DOUKETIS et col. (2012), l'arrêt des AVK se fait 5 jours avant une chirurgie invasive. Ce délai suffit à diminuer les effets anticoagulants par l'écoulement des demi-vies et à la régénération des facteurs de coagulation vitamine K dépendant. La reprise du traitement commence 12h à 24h après l'intervention, une fois l'hémostase complète obtenue, pour éviter le risque thromboembolique post-opératoire. Le relais héparine est instauré uniquement pour les patients à haut risque de thromboembolie, évalué de manière individuelle.

Cependant les chirurgies bucco-dentaires sont considérées comme mineures, notamment pour les extractions multiples de moins de 6 dents (KÄMMERER et col., 2015). La poursuite des AVK fait donc partie du protocole standard dans le domaine bucco-dentaire. Néanmoins, dans certains cas justifiés, un arrêt temporaire de 2 à 3 jours en préopératoire suffit. Malgré ces recommandations, peu d'essais randomisés comparent l'effet de l'interruption précoce et retardée des AVK sur les hémorragies péri-opératoires.



Au cours de notre étude, les médecins ont instauré des relais héparines pour 2 patients :

- 037-0004-E-J ayant une valeur d'INR respective de 1,54
- 037-0005-S-F avec un INR à 1,3.

Deux autres individus ont interrompu leur traitement AVK sans relais héparine :

- 037-0006-G-J avec un INR à 2,92
- 037-0058-L-J avec un INR à 3,8

**L'évaluation correcte du rapport bénéfice/risque** se pose pour ces patients sachant que les interventions bucco-dentaires auraient pu être programmées sans modification de traitement et sans risque pour l'état de santé de ces patients.

Initialement, l'instauration d'un traitement anticoagulant par les médecins est un choix avisé, lorsque les indications de prescription sont réunies. Il s'agit le plus souvent d'un traitement au long cours pour lequel le pronostic vital du patient est engagé en l'absence de médicament. Un arrêt des AVK inférieur à 2 jours, augmente le risque thromboembolique de 0,02% à 1%, et les conséquences associées à ces événements sont une invalidité permanente dans 40% des cas et une issue fatale dans 20% des cas (KÄMMERER et col., 2015). Ainsi l'arrêt des anticoagulants pour réaliser un acte invasif, doit être le fruit d'une décision réfléchie et pluridisciplinaire. Malgré le faible risque de survenu, le risque thromboembolique ne doit pas être sous-estimé et négligé. Les complications hémorragiques sont beaucoup plus recensées dans la littérature mais les issues sont moins dramatiques.

L'arrêt et la poursuite des AVK sont comparés au cours des extractions dentaires dans de nombreuses études. L'incidence des saignements post-opératoires, pour les patients poursuivant leur traitement AVK, est directement liée à la valeur de l'INR le jour de l'intervention. (AL-MUBARAK et col., 2006) (IWABUCHI et col., 2014)

L'ensemble de ces études permet d'obtenir des données pertinentes sur la Warfarine (Coumadine®) mais les autres AVK sont peu étudiés.

L'utilisation d'un **plateau technique adapté** prend toute son importance pour éviter les complications. L'efficacité des techniques d'hémostase locale est prouvée, notamment l'utilisation d'acide tranéxamique, le curetage minutieux de l'alvéole déshabillée pour éliminer tout le tissu de granulation présent, ainsi que la prise en charge des parodontites sévères. (BLINDER et col., 2001) (MADRID, 2005)

### 1.3. Gestion des patients sous AOD

Pour les patients sous AOD, nous avons suivi les lignes directrices établies préconisées en général mais **aucun protocole strict** avec un haut niveau de preuve n'est d'actualité. Les pratiques varient donc considérablement.

À l'hôpital Saint-Roch, nous avons majoritairement **adopté la poursuite du traitement** pour ces patients. Nous avons estimé les saignements gérables et sans danger pour les actes à faible risque hémorragique, vu qu'il n'existe pas de différence significative entre les différents dosages des nouveaux anticoagulants. (AL-MUBARAK et col., 2006)

**Les décisions des médecins semblaient plus variées**, des interruptions de traitement étaient souvent mises en place. Mais les délais d'arrêt et date de reprise du médicament ne suivaient pas des règles définies, et pouvaient paraître assez arbitraires.

Notre protocole au cours de l'étude, reposait sur les recommandations de la SFCO (2016) et s'adaptait selon les cas à notre expérience clinique :

- Actes à risque hémorragique faible et modéré, poursuite du traitement sans modification et sans contacter le médecin traitant.
- Actes à risque hémorragique élevé, mise en place d'une fenêtre thérapeutique de 48 heures, voire d'un relais héparine sur décision du médecin traitant ou spécialiste.

Cependant, ces recommandations sont basées sur des avis d'experts et ne font pas de distinction entre les différents AOD.

Dans l'étude RE-LY (HEALEY et col., 2012), les recommandations des auteurs suivent celles de la HAS (Recommandations de la HAS [2], 2018) (SAMAMA M. et col., 2016) :

- Actes à risque hémorragique faible : arrêt de 2 à 3 demi-vies, soit 24 heures avant l'intervention.
- Actes à risque hémorragique modéré ou élevé : interruption durant 4 à 5 demi-vies, ce qui correspond à un arrêt de minimum 48 heures et pouvant être prolongé jusqu'à 5 jours. Sans relais héparine et sans dosage biologique.

Aucune preuve de l'efficacité de ce protocole n'a été apportée, même s'il tient compte de la pharmacocinétique des AOD.

Plusieurs études cliniques ont tenté d'éclaircir la démarche thérapeutique à adopter pour gérer les patients sous AOD au cours d'une intervention invasive, notamment pour les traitements implantaires (BEYER-WESTENDORF et col., 2014) (CLEMM et col., 2016). Toutes les études depuis la commercialisation des nouveaux anticoagulants ont abouti aux mêmes conclusions : **les extractions et les actes bucco-dentaires à risque hémorragique modéré, peuvent être réalisées en toute sécurité sans interruption ou modification des doses. Les saignements qui surviennent au cours des études sont légers et faciles à maîtriser.**

## 2. Comparaison d'après la littérature

### 2.1. Les essais cliniques

Plusieurs essais cliniques ont été réalisés sur des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, à risque d'AVC et d'embolie pulmonaire et nécessitant un traitement anticoagulant. **La Warfarine est comparée aux nouveaux anticoagulants.** Les AVK sont le traitement de référence mais les inconvénients sont nombreux (lourdeur du suivi, variabilité interindividuelle et crainte du risque hémorragique). Ainsi, seulement 42 % des patients se voient prescrire le traitement anticoagulant nécessaire suite au diagnostic. (TESSIER et col., 2013)

- **L'étude ARISTOTLE** (GRANGER et col., 2011) présente un essai clinique randomisé de 18 201 patients, en double aveugle, étudiant deux groupes : sous **Apixaban** (Eliquis®) ou sous Warfarine (Coumadine®). Sous Eliquis®, le traitement paraît moins contraignant et plus efficace pour prévenir le risque d'AVC et EP, avec une mortalité diminuée et sans différence significative sur le nombre d'hémorragies majeures.

- **L'étude RE-LY** (HEALEY et col., 2012) compare le **Dabigatran** (Pradaxa®) et la Warfarine (Coumadine®) sur un échantillon de 18 113 patients devant subir des interventions invasives, durant une période de 2 ans. Le grand nombre de patients et la randomisation en aveugle permettent d'affirmer l'absence de différence significative concernant les saignements péri-opératoires et les complications thrombotiques. Cependant, les auteurs observent une augmentation des saignements gastro-intestinaux.

Deux posologies du Dabigatran (Pradaxa®) sont opposées dans cette étude :

- ◆ 110 mg : le taux d'AVC et EP est comparable à la Warfarine, avec un taux d'hémorragies majeures diminué.
- ◆ 150 mg : le taux d'AVC et EP est moindre comparée à la Warfarine, mais le taux d'hémorragies majeures est identique.

Ainsi les bénéfices et risques globaux sont similaires, une adaptation clinique individuelle est suggérée.

- **L'étude ROCKET-AF** (PATEL et col., 2011) sur le **Rivaroxaban** (Xarelto®) est une étude randomisée en double aveugle comprenant 14 264 patients. En comparaison avec la Warfarine (Coumadine®), aucune différence significative n'est à signaler entre les deux groupes.

Plusieurs problématiques apparaissent suite à ces études cliniques :

- Elles concernent uniquement les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire, ainsi les résultats obtenus sont difficilement applicables à l'ensemble des patients sous AOD. (DIEVART, 2009)

- Beaucoup de données sont manquantes dans l'étude Aristotle, laissant un doute sur la fiabilité de cette étude. Quant à l'étude Rocket-AF, des biais de confusion et de sélection sont mis en évidence. (MILLER et col., 2013)
- L'insuffisance rénale grave est un critère d'exclusion de ces essais cliniques. (STÖLLBERGER et FINSTERER, 2013)
- Les personnes âgées sont sous représentées, ainsi que le taux d'hémorragies majeures inhérent à cette population vulnérable (MILLER et col., 2013) (RUFF et col., 2014). Avec l'âge, les concentrations des médicaments anticoagulants dans le sang peuvent être augmentées par la diminution de la clairance. (STÖLLBERGER et FINSTERER, 2013)
- Ces études sont sponsorisées par les laboratoires des médicaments respectifs. Il est donc nécessaire d'évaluer le risque des biais, avoir des études indépendantes pour comparer l'efficacité et le risque des AOD par rapport aux AVK et mettre à jour la littérature. (MOTTA et col., 2017)

D'après certains auteurs, les résultats sont non homogènes à propos du Rivaroxaban (Xarelto®). Ils suggèrent que ce médicament provoque un risque de saignement plus élevé que les autres AOD. Ces résultats ne sont pas en désaccord avec ceux de notre étude à Nice : deux caillots sanguins sont survenus chez des patients traités sous Xarelto® au cours de la période post-opératoire. (LANAU et col., 2017)

## 2.2. Les études comparatives

De nombreuses méta-analyses et revues de la littérature comparent les essais cliniques vu précédemment : RE-LY, Rocket-AF et Aristotle (Tableau X). Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les AOD à propos du risque thromboembolique. **Les prescriptions sont néanmoins plus favorables pour l'Apixaban (Eliquis®)** qui présente un risque de saignement moins important. Il constitue donc une option de traitement plus intéressante que le Dabigatran et le Rivaroxaban.

Etudes	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE
Molécule	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban
Mode d'action	Antithrombine directe	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa
Voie d'administration	Orale	Orale	Orale
Demi-vie	12-17 heures	9-12 heures	8-15 heures
Elimination	80 % rénale, 20 % hépatique	60 % rénale, 28 % hépatique et fécale	25 % rénale, 75 % non rénale
Posologie	110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour	20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour en cas d'insuffisance rénale)	5 mg deux fois par jour (2,5 mg une fois par jour chez les patients à risque)
Comparateurs	Warfarine	Warfarine	Warfarine
Méthode	PROBE	Double aveugle	Double aveugle
Critère primaire	AVC et embolies systémiques	AVC et embolies systémiques	AVC et embolies systémiques
Mode d'arrêt	Lorsque au moins 450 événements seront survenus	Lorsque au moins 400 événements seront survenus	Lorsque au moins 300 événements seront survenus
Nombre de patients	18 000	14 000	15 000
Marge de non infériorité	01:46	1:46	01:44
Inclusion	FA non valvulaire et CHADS $\geq$ 1	FA non valvulaire et CHADS $\geq$ 2 Surtout sans AVK préalablement	FA non valvulaire et CHADS $\geq$ 1 Surtout sans AVK préalablement
Exclusion suivant la fonction rénale ou hépatique	Insuffisance rénale, insuffisance hépatique	Insuffisance rénale, insuffisance hépatique	Insuffisance rénale, insuffisance hépatique
Nombre de centres	> 800	1 100	800
Suivi prévu	3 ans	3 ans	3 ans
Résultats prévus en	2009	2010	2010
Sponsor	Boehringer- Ingelheim	Bayer – Johnson and Johnson	BMS

Tableau X : Etudes évaluant les nouveaux antithrombotiques chez les patients en FA (DIEVART, 2009).

De nombreuses méta-analyses mettent en parallèle les trois essais cliniques pour comparer les AOD entre eux. Cette comparaison indirecte des AOD peut entraîner des biais potentiels, car les méthodes utilisées dans les essais cliniques et les caractéristiques des patients

recrutés ne sont pas entièrement similaires. Une étude comparative entre les AOD à grande échelle doit être réalisée pour prouver les différences.

**En comparaison avec les AVK, les AOD présentent un profil d'innocuité favorable, sans atteindre la preuve de sa supériorité.** Certaines études suggèrent que la diminution des AVC et des EP par les AOD n'est pas liée aux propriétés pharmacologiques des médicaments. En effet, les moins bons résultats de la Warfarine sont potentiellement en lien avec sa mauvaise gestion. De même, la diminution des saignements sous AOD est retrouvée chez les patients qui avaient des difficultés à maintenir un INR stable sous AVK. (MILLER et col., 2013) (RUFF et col., 2014) (COHEN et col., 2015) (MOTTA et col., 2017)

L'ANSM a déclaré que **le pronostic des évènements hémorragiques au cours d'un acte invasif est comparable, pour les AVK et des AOD.** Il y a donc un bon équilibre efficacité/sécurité. (ANSM [2], 2013) (BOUDALI, 2013)

Cependant, dans notre étude le taux de complications hémorragiques semblerait supérieur pour les AOD. Les conclusions de l'étude PRADICO à l'échelle nationale permettront d'appuyer les résultats des études cliniques déjà réalisées.

### 2.3. Les relais héparines

La demi-vie courte des AOD permet de réaliser une interruption à court terme du traitement. Cette solution est amplement recommandée en cas de risque de saignement important. Elle minimise les risques et complications possibles, notamment ceux consécutifs à l'injection d'héparine. **En effet, il existe une prévalence de saignements plus élevée chez les patients recevant un relais héparine.** Tant pour les AOD que les AVK, ces relais sont injectés à dose thérapeutique et représentent donc un risque accru de saignements. Il y a, effectivement, une addition des risques et des inconvénients des deux traitements anticoagulants. (AL-MUBARAK et col., 2006) (MOTTA et col., 2017)

La méta-analyse de SIEGAL et col. (2012) comprend 12 000 personnes sous AVK, pour lesquels une intervention invasive est réalisée avec ou sans relais héparine. L'incidence des évènements thromboemboliques est de 0,9% avec relais héparine et de 0,6% sans relais. Les résultats sont donc quasiment similaires dans les deux groupes. À l'inverse le risque d'hémorragies globales est multiplié par 5 lorsqu'on ajoute des injections d'héparine.

L'arrêt à court terme sans relais héparine de l'Apixaban et de la Warfarine avant une intervention invasive est associé à un faible taux d'AVC ou d'embolie systémique. Ainsi, la décision d'interruption dépend des risques de saignements per et post-opératoires, et de la probabilité de survenu des évènements thromboemboliques individuels. (GARCIA et col., 2014)

D'après les guidelines de PERRY et col. (2007), **le risque thromboembolique en cas d'arrêt du traitement AVK est faible mais souvent néfaste**. Sur 542 procédures pour lesquels un arrêt temporaire du traitement était indiqué, 1% des patients ont subi des complications thromboemboliques, dont 4 fatales. Sur 2 012 patients inclus au sein de l'étude, 0,2% ont eu des saignements majeurs ; malgré un INR thérapeutique inférieur à 4 en préopératoire. **Le risque hémorragique est donc peu fréquent, sans conséquence mortelle** et le plus souvent lié à un INR supra-thérapeutique le jour de l'intervention ou la semaine suivante.

Le relais héparine doit donc être instauré uniquement pour les patients à haut risque de thromboembolie, lorsque l'arrêt temporaire du traitement est indispensable avant une chirurgie à haut risque hémorragique. Une nouvelle approche est à étudier : l'injection de HBPM et HNF à faible dose pour obtenir une grande partie des bienfaits des anticoagulants à dose thérapeutique, en minimisant les risques de saignements majeurs post-opératoires. (DOUKETIS et col., 2012)

Les pourcentages des hémorragies varient beaucoup selon les études car l'interprétation des saignements graves n'est pas identique pour tous les auteurs. La comparaison est donc difficile et les nombreux facteurs d'influence des saignements (santé gingivale, matériel et technique de suture, prescription post-opératoire, etc) créent une hétérogénéité entre les études. (PERRY et col., 2007) (KÄMMERER et col., 2015) (YANG et col., 2016)



### **3. Les limites de l'étude**

Tout d'abord, l'objectif initial de l'étude PRADICO est l'obtention d'un effectif de 2000 patients à l'échelle nationale avec un taux égal de 1000 patients sous AVK et sous AOD. Le but est une répartition similaire des molécules également au sein des AOD. Par conséquent, l'arrêt des inclusions dès 333 patients pour chaque molécule de Dabigatran, Apixaban et Rivaroxaban est nécessaire afin de collecter la même quantité d'informations. Mais tous les centres de l'étude PRADICO sont indépendants, il est donc difficile de gérer leurs inclusions.

Ensuite, les organisateurs de l'étude PRADICO ont constaté une avancée trop faible des inclusions à l'échelle nationale. En particulier à cause de la difficulté à recruter des patients sous anticoagulants sans association avec les antiagrégants plaquettaires, très fréquemment prescrits. Pourtant, un échantillon de grande taille est nécessaire pour obtenir des résultats significatifs.

Au cours de notre étude au CHU de Nice, certains patients n'ont pas été inclus par refus de participation. De plus, deux patients ont été perdus de vue ce qui implique automatiquement une exclusion de l'étude. Une lacune dans le suivi ou un décès imposent un arrêt prématuré de l'inclusion pour le patient. Cependant, toutes les données collectées sont sauvegardées et analysées par l'étude PRADICO, sauf en cas d'opposition explicite du patient à propos de l'utilisation de ces informations.

D'autre part, les actes prévus ont été réalisés par des étudiants ou des praticiens différents. Le type d'anesthésie, les doses injectées, les points de sutures et techniques d'hémostase, ainsi que les conseils post-opératoires transmis aux patients n'ont pas pu être contrôlés pour chaque inclusion. Il y a donc un facteur praticien-dépendant constituant un biais dans notre étude.

Enfin, la prise en charge uniquement hospitalière peut entraîner une sélection de la population avec plus de comorbidités que dans les cabinets libéraux.

## 4. Les conclusions de notre étude

Pour conclure, les conjectures que nous pouvons tirer de cette étude sont multiples. La pratique d'une chirurgie bucco-dentaire sur un patient sous traitement par AOD ne présente pas de risque vital pour ce dernier. Dans la mesure où l'acte invasif est à risque faible ou modéré et que le plateau technique du praticien est adapté en conséquence, **les AOD peuvent être continués sans interruption.**

Les conclusions sont similaires pour les patients sous AVK lorsque l'INR est conforme aux recommandations, soit inférieur à 4.

Dans ces conditions, **le risque hémorragique est considéré comme contrôlable** et le risque thromboembolique n'est pas augmenté par une modification de traitement.

Les médecins ne vont pas dans ce sens et ont tendance à favoriser la mise en place des relais héparines, qui pourtant majore le risque hémorragique, pour un risque thromboembolique similaire. Les modifications des traitements et l'adjonction d'héparine doivent être le fruit d'une décision pluridisciplinaire instaurée selon un protocole précis. **Les médecins ont une grande différence dans leur pratique à ce sujet et ne sont pas aux faites des recommandations.**

Tout comme les chirurgiens-dentistes dans la prise en charge des patients sous anticoagulants pour une chirurgie bucco-dentaire.

**Une plus large diffusion des recommandations est indispensable.** Ainsi que des études à haut niveau de preuve et à grande échelle doivent être réalisées pour appuyer les protocoles déjà établis. La clarté d'un protocole pour les chirurgiens-dentistes apportera la sécurité de prise en charge, sans crainte et avec des risques de complications minimisés.

## CONCLUSION

Les études cliniques concernant les AOD, en comparaison avec les AVK, ont montré :

- La non infériorité des AOD
- La diminution des saignements intracrâniens
- Un nombre d'hémorragies graves similaire aux AVK
- Mais une augmentation des hémorragies intestinales

**Les AOD sont mieux tolérés**, notamment avec la suppression des effets indésirables inhérents aux AVK. Cependant, l'ANSM a instauré en 2013 une **surveillance renforcée** de ces médicaments car le risque de surdosage, lié à l'absence de surveillance biologique, devient un facteur de risque hémorragique non négligeable (YAVORDIOS, 2014). L'Assurance Maladie a également observé des prescriptions inappropriées des AOD, les recommandations sanitaires ne sont pas toujours respectées.

Il y a une réelle nécessité d'effectuer des études observationnelles post-commercialisation pour ces médicaments. À l'heure actuelle, le conseil est de ne pas changer les traitements des patients sous AVK pour lesquels le contrôle de l'INR est adéquat. L'avantage clinique des AOD n'est pas supérieur. (DIEVART, 2011)

Toutes les études aboutissent aux mêmes résultats, la prévalence des complications hémorragiques sous AOD n'est pas significativement plus importante qu'avec les AVK. Cependant, il manque des preuves scientifiques pour établir un protocole précis. Les résultats des études sur les AOD restent rassurants quant à la gestion de ces patients. D'avantages d'études cliniques comparatives sont donc nécessaires pour confirmer ces premières conclusions, d'où la réalisation de l'étude nationale PRADICO, toujours en cours à l'heure actuelle.

Des consensus sont établis par les auteurs, semblables à celui de la NHS et à notre pratique clinique à l'hôpital Saint-Roch :

- Il est important d'évaluer avant l'acte : les facteurs de risque liés au traitement, à l'intervention et au patient. La démarche suggérée est la continuité du traitement AOD sans modification, mais il est préférable de planifier l'intervention le plus tard possible après la dernière prise du médicament.
- En cas d'extractions multiples dans des secteurs différents pour les patients présentant de nombreux facteurs de risque hémorragique, une approche segmentaire est conseillée. Le nombre de sites opératoires est donc diminué, ainsi que le risque hémorragique. Même si le nombre de séance est augmenté, chaque acte est contrôlable et donc la situation devient favorable. (SUI, 2013)
- Il faut éviter la mise en place de relais héparine.
- Et lorsque la chirurgie est estimée à haut risque hémorragique ou dans le cas de patients complexes, et possédant des caractéristiques cliniques prédisposant aux saignements, une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire.

En effet, après l'évaluation du rapport bénéfice/ risque de chaque patient, les conclusions sont souvent similaires : le risque thromboembolique en cas d'arrêt des AOD est supérieur au risque hémorragique post-opératoire du patient sous traitement. Les saignements étant gérables localement. (LANAU et col., 2017)

Ainsi la prévention des thromboembolies est nécessaire à un tel degré que l'on peut accepter raisonnablement un risque hémorragique modéré lorsque le chirurgien-dentiste estime que ses connaissances et son plateau technique sont adaptés.

- Le protocole pour les AVK avec le calcul de l'IRN est clarifié par la HAS.
- Pour les AOD, notre étude a montré une bonne prise en charge du risque hémorragique. Une réflexion et une individualisation de chaque cas clinique sont tout de même indispensables.

Aucun décès suite à une hémorragie post-opératoire conséquent à un acte bucco-dentaire n'a été recensé. Mais les complications mortelles liées aux modifications des traitements anticoagulants sont plus répandues. Il y a donc la nécessité d'évaluer notre pratique professionnelle et de décrire une attitude standardisée en fonction des données de la littérature. La pharmacocinétique est à prendre en compte pour gérer les risques, les protocoles des AVK et des AOD ne peuvent donc pas être similaires.

Le facteur de risque le plus important de l'inefficacité du traitement AVK et de ses complications hémorragiques est **la mauvaise éducation du patient**. (STÖLLBERGER et FINSTERER, 2013)

Très récemment, le développement et la mise sur le marché **d'un antidote spécifique pour le Dabigatran** sont un grand progrès médical. L'Idarucizumab (Praxbind®) est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé possédant une très forte affinité avec le Pradaxa®. La conséquence est donc la neutralisation de son effet. La gestion d'une hémorragie en cas de complication devient possible par la réversion rapide des effets anticoagulants de l'AOD, notamment dans les situations d'urgences médicales. (DIEVART et col., 2014)

Les autres pistes sont :

- La création d'un facteur Xa recombinant modifié pouvant se fixer au anti-Xa et ainsi inhiber l'action des AOD.
- Ou des molécules synthétiques ayant une large activité pour les AOD.

Cependant peu de données sont disponibles pour estimer l'impact direct de Praxbind®. Il est donc préférable d'utiliser des agents hémostatiques locaux et non spécifiques. (HAS [3], 2016)

Le développement des antidotes et des tests biologiques permettant d'évaluer avec fiabilité le degré d'anticoagulation apportera un réel gain clinique aux AOD. Les hémorragies liées aux traitements anticoagulants sont la première cause d'accident iatrogène en France, il s'agit donc d'un réel problème de santé publique.

## Références Bibliographiques

---

Aboyans V, Bernard Y, Bonnet J, Elbaz M, Ernande L, Ferrari E, Furber A, Hoen B, Isaaq K, Isnard R, Lacroix D, Lamblin N, Levy M, Paillard F, Sarlon-Bartoli G, Stansal A, Thomas D, Virot P. Collège National des Enseignants de Cardiologie (CNEC). Elsevier Masson. 2018 ; Chapitre 1-Item 218-UE 8

Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé. [1] Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014 [en ligne]. Disponible : [https://www.ansm.sante.fr/content/.../2/file/ANSM-rapport\\_NACOs-avril+2014.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/.../2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf)

Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé. [2] Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée - Point d'information. Actualisé le 09/10/2013. [en ligne]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-Xarelto-Eliquis-Des-medicaments-sous-surveillance-renforcee-Point-d-information-Actualise-le-09-10-2013>

Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé. [3] Bon usage des médicaments antivitamines K (AVK). Actualisation\_Juillet 2012. [en ligne]. Disponible : <https://www.ansm.sante.fr/content/download/6187/59989/version/12/file/Bon+usage+AVK+actualisée+juillet+2012.pdf>

Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyyed 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.

Bavozet F, Mahé I. Relais d'un traitement anticoagulant oral par antivitamine K en ambulatoire dans le cadre d'un acte invasif ou de chirurgie programmée. Enquête de pratique auprès de médecins généralistes. *La Presse Médicale*. 2014 ; 43 :e221-e231.

Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *European Heart Journal*. 2014 ; 35, 1888–1896.

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.

Boudali L. Les anticoagulants bénéfiques cliniques et risques iatrogéniques. Recommandations de l'ANSM. 2013 [en ligne]. Disponible : [https://www.ansm.sante.fr/content/download/56139/722625/version/3/file/présentation+benefices-risques\\_iatrogenie\\_CP+27nov2013.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/56139/722625/version/3/file/présentation+benefices-risques_iatrogenie_CP+27nov2013.pdf)

Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, Tushabe D, Batson S. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long- Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLOS ONE. 2015 ; 10(12): e0144856.

Clemm R, Neukam F, Rushe B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. Clinical oral implants research. 2016 ; 27(10) : 1274-1282.

Dievart F. Etude ARISTOTLE Soyons pratique à défaut d'être philosophe. Réalités Cardiologiques 2011 ; 281.

Dievart F. Etude RE-LY : enfin une alternative aux AVK. Société Européenne de Cardiologie 2009.

Dievart F, Hulot J, Schmidt J, Smadja D. Antidotes des traitements anticoagulants. Réalités cardiologiques. #302\_septembre 2014 ; 32-39.

Douketis J, Spyropoulos A, Spencer F, Mayr M, Jaffer A, Eckman M, Dunn A, Kunz R. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e326S–e350S

Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Piffaretti C. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2018 ; 1-8

Garcia D, Alexander J, Wallentin L, Wojdyla D, Thomas L, Hanna M, Al-Khatib S, Dorian P, Ansell J, Commerford P, Flaker G, Lanas F, Vinereanu D, Xavier D, Hylek E, Held C, Verheugt F, Granger C, Lopes R. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. Blood. 2014;124(25):3692-3698

Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopes R, Hylek E, Hanna M, Al-Khalidi H, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit C, Diaz R, Easton D, Ezekowitz J, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh B, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo A, Hohnloser S, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis B, Lopez-Sendon J, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt F, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. (étude ARISTOTLE). N Engl J Med 2011; 365:981-992

Haute Autorité de Santé. Rivaroxaban. Commission de la transparence. [1] Avis 3. 24 Janvier 2018. [en ligne].

Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16810\\_XARELTO\\_10mg\\_EI\\_Avis2\\_CT16810.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16810_XARELTO_10mg_EI_Avis2_CT16810.pdf)

Haute Autorité de Santé. [2] Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Bon usage du médicament. Juillet 2013-Mise à jour en Mai 2018. [en ligne]. Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2851094/fr/fiche-bon-usage-anticoagulants-oraux](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851094/fr/fiche-bon-usage-anticoagulants-oraux)

Haute Autorité de Santé. [3] Idarucinizab. Commission de la transparence. Avis 25 mai 2016. [en ligne].

Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/praxbind\\_synthese\\_ct14918.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/praxbind_synthese_ct14918.pdf)

Haute Autorité de Santé. [4] Les “NACO”, anticoagulants d’action directe, n’ont pas tous démontré la même efficacité. Janvier 2015 [en ligne].

Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite)

Haute Autorité de Santé. [5] Antiagrégants Plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique pour les gestes percutanés chez le coronarien. Synthèse des recommandations des bonnes pratiques. Novembre 2013. [en ligne].

Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/recommandations\\_antiagregants\\_plaquettaires\\_-\\_gestes\\_percutanes.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/recommandations_antiagregants_plaquettaires_-_gestes_percutanes.pdf)

Haute Autorité de Santé. [6] 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. Recommandations professionnelles. Avril 2008. [en ligne].

Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage\\_en\\_avk\\_situations\\_a\\_risque\\_et\\_accidents\\_hemorragiques\\_-\\_recommandations\\_v2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf)

Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med.* 2012 ; 366(9) : 864-866

Healey J, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, Themeles E, Heidbuchel H, Avezum A, Reilly P, Connolly S, Yusuf S, Ezekowitz M. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (étude RE-LY) Randomized Trial. *Circulation.* 2012 ; 126: 343-348.

Huguet M. Prise en charge des patients sous anticoagulants et antiagrégants plaquettaires en chirurgie buccale : étude de cas. Thèse dent : Université de Lille 2. 2017.

Iwabuchi H, Imai Y, Asanami S, Shirakawa M, Yamane G.Y, Ogiuchi H, Kurashina K, Miyata M, Nakao H, Imai H. Evaluation of postextraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open* 2014; 4: e005777.

Kämmerer P.W, Frerich B, Liese J, Schiegnitz E, Al-Nawas B. Oral surgery during therapy with anticoagulants—a systematic review. *Clin Oral Invest.* 2015; 19:171–180

Lanau N, Mareque J, Giner L, Zabalza M. Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *J Clin Exp Dent.* 2017; 9(11):e1346-54.



Madrid C. Doit-on modifier le traitement anticoagulant avant des extractions dentaires ? Rev Med Suisse 2005; volume 1. 30456

Mahé I. Enquête portant sur la gestion périopératoire des anticoagulants oraux chez les patients subissant une intervention de chirurgie buccale, d'implantologie ou de parodontologie. Protocole de recherche non interventionnelle PRADICO. Mars 2017.

Martinez M, Tsakiris D. Management of antithrombotic agents in oral surgery. Dentistry Journal. 2015, 3, 93-101; doi:10.3390/dj3040093

Miller C, Grandi S, Shimony A, Fillion K, Eisenberg M. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2012; 110:453–460.

Motta RHL, Bergamaschi C, de Andrade NK, Guimaraes C, Ramacciato J, Araujo J, Lopes L. Bleeding risk in patients using oral anticoagulants submitted to surgical procedures in dentistry: a systematic review protocol. BMJ Open 2017;7: e019161.

Patel M, Mahoney K, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W, Breithardt G, Halperin J, Hankey G, Piccini J, Becker R, Nessel C, Paolini J, Berkowitz S, Fox K, Cali R. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. (étude ROCKET AF). N Engl J Med 2011; 365:883-891

Perry D, Noakes T, Helliwell P. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. British Dental Journal. 2007; 203: 389-393

Pollentier S, Robillard E. Pradaxa (dabigatran etexilate) est désormais contre-indiqué chez les patients porteurs de prothèse valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. Boehringer Ingelheim. Janvier 2013.

Prêcheur I. Pharmacologie clinique et thérapeutique. 2015-2016

Ruff C, Giugliano R, Braunwald E, Hoffman E, Deenadayalu N, Ezekowitz M, Camm J, Weitz J, Lewis B, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014; 383: 955–62

Tessier JF, Brisson J. Étude ARISTOTLE : comparaison entre l'apixaban et la warfarine pour la prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. Pharmactuel 2013;46(3)

Samama C, Pernod G, Albaladejo P, Sie P. Gestion péri-opératoire des nouveaux anticoagulants oraux. La Presse Médicale. 2014 ; 43 :637-644.

Samama M. Bon usage des antithrombotiques. Recommandations COMEDIMS AP-HP. Septembre 2016. [en ligne]. Disponible : <http://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/68/files/2012/12/Recommandations-antithrombotiques-sept-20161.pdf>

Société Française de Chirurgie Orale. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale (Recommandations de la SFCO). *ID Inf Dent*. 2016;(4):18-22.

Siegel D, Yudin J, Kaatz S, Douketis J, Lim W, Spyropoulos A. Periprocedural Heparin Bridging in Patients Receiving Vitamin K Antagonists Systematic Review and Meta-Analysis of Bleeding and Thromboembolic Rates. *Circulation*. 2012; 126 : 1630-1639.

Stöllberger C, Finsterer J. Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging* 2013; 30(12): 949-958

Sui N. Avulsions dentaires et traitement par AVK et/ou AAP : à propos d'une étude menée sur 93 patients au CHU Estaing de Clermont-Ferrand. Thèse dent : Université de Clermont-Ferrand. 2013 ; 25.

Vidal. AVK (traitement par) : à savoir. Septembre 2018. [en ligne].  
Disponible sur : [https://www.vidal.fr/recommandations/1511/avk\\_traitement\\_par/a\\_savoir/](https://www.vidal.fr/recommandations/1511/avk_traitement_par/a_savoir/)

Vidal. HBPM (traitement par) : à savoir. Septembre 2018. [en ligne]. Disponible sur :  
[https://www.vidal.fr/recommandations/1534/hbpm\\_traitement\\_par/a\\_savoir/](https://www.vidal.fr/recommandations/1534/hbpm_traitement_par/a_savoir/)

Wans S. Odontologie chirurgicale et médication antithrombotique : - Etude de la prise en charge d'une cohorte de 74 patients ayant subi une intervention de chirurgie buccale au département d'odontologie du CHR de Metz-Thionville. – Rédaction d'une fiche médicale de liaison destinée aux patients et aux professionnels de santé. Thèse dent : Université Henri Poincaré–Nancy 1. 2006 ; 3406.

Yang S, Shi Q, Liu J, Li J, Xu J. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2016 ; 16:81

Yavordios S. Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. *Revue francophone des laboratoires*. Juin 2014 ; n°463.

## Table des illustrations

### Figures

Figure 1 : Evolution de la consommation des AOD et des AVK .....	10
Figure 2 : Relais AVK vers une héparine.....	23
Figure 3 : Relais héparine vers un AVK .....	24
Figure 4 : Fiche pratique de prise en charge d'un patient sous AVK .....	27
Figure 5 : Fiche pratique de prise en charge d'un patient sous AOD .....	29
Figure 6 : Options thérapeutiques des patients sous anticoagulants avant une chirurgie programmée .....	38
Figure 7 : Synthèse du cycle d'inclusion d'un patient et de la durée de chaque période au sein de l'étude .....	42
Figure 8 : Bilan des inclusions de PRADICO au 31 décembre 2018 .....	43
Figure 9 : Nombre de patients inclus par centre au 31 décembre 2018 .....	44
Figure 10 : Bilan des inclusions de PRADICO au 15 Février 2019 .....	45
Figure 11 : Nombre de patients inclus par centre au 15 Février 2019 .....	46
Figure 12 : Nombre de patients inclus par centre au 12 Juillet 2019 .....	46
Figure 13 : Bilan des inclusions de PRADICO au 12 Juillet 2019 .....	47
Figure 14 : Répartition des différents AOD retrouvés dans l'étude.....	50
Figure 15 : Répartition des différents AVK dans l'étude .....	51
Figure 16 : Nombre de patients par molécules au sein de l'étude PRADICO, le 31 Décembre 2018 .....	52
Figure 17 : Nombre de patients par molécules au sein de l'étude PRADICO, le 15 Février 2019 .....	52
Figure 18 : Répartition en fonction du sexe dans l'étude.....	53
Figure 19 : Nombre de patients par tranche d'âge .....	54
Figure 20 : Répartition des actes chirurgicaux invasifs .....	55
Figure 21 : Modalités de gestion des traitements anticoagulants en pré et per opératoire ..	57
Figures 22 a et b : Photographies cliniques prises à l'hôpital Saint-Roch d'un caillot sanguin post-extractionnel .....	61

### Tableaux

Tableau I : DCI des AVK, noms commerciaux et dosages respectifs .....	11
Tableau II : Caractéristiques des AVK .....	12
Tableau III : DCI des AOD, noms commerciaux et dosages respectifs .....	15
Tableau IV : Caractéristiques des AOD .....	16
Tableau V : Indications de prescriptions des AOD en fonction des dosages .....	18
Tableau VI : Avantages et inconvénients des AVK par rapport aux AOD .....	20
Tableau VII : DCI des AAP et noms commerciaux .....	35
Tableau VIII : Récapitulatif des modifications de traitement AOD avant l'intervention bucco-dentaire .....	58
Tableau IX : Synthèse des patients inclus dans l'étude au CHU de Nice .....	63
Tableau X : Etudes évaluant les nouveaux antithrombotiques chez les patients en FA .....	77

## Abréviations

---

AAP : Antiagrégant plaquettaire  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
AOD : Anticoagulant Oraux Direct  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
AVK : Antagoniste de la Vitamine K  
BNC : Bénéfice Clinique Net  
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
EP : Embolie Pulmonaire  
FA : Fibrillation Auriculaire  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HTA : Hypertension artérielle  
HNF : Héparine Non Fractionnée  
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire  
IDM : Infarctus Du Myocarde  
INR : International Normalized Ratio  
MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse  
SFCO : Société Française de Chirurgie Orale  
SFPIO : Société Française d'Implantologie et de chirurgie orale  
TCA : Temps de Céphaline Activée  
TP : Taux Prothrombine  
TQ : Temps de Quick  
TVP : Thrombose Veineuse Profonde

Annexe 1 : Evaluation du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie et mesures préventives appropriées, selon la SFCO (2016).

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

Annexe 2 : Âge et comorbidités associés à une augmentation du risque d'événement hémorragique chez les patients traités par un antithrombotique, d'après le protocole de recherche PRADICO. (MAHE, 2017)

Facteurs de risque de saignements spontané ou provoqué
Âge : plus fréquent après 65 ans et plus grave après 75 ans
Faible masse pondérale (chez l'adulte < 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/min)
Insuffisance cardiaque sévère
HTA mal contrôlée (pression systolique > 160 mmHg)
Anémie
Pathologie intercurrente modifiant le métabolisme des antithrombotiques et risquant de provoquer un surdosage, hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > 3 fois la normale) ou destruction de la flore intestinale (antibiotiques, diarrhée)
Association avec des médicaments à l'origine d'une potentialisation des molécules antithrombotiques (AINS, Millepertuis, antifongiques azolés, vérapamil ...)
INR instable
Consommation excessive d'alcool

Annexe 3 : Fiche de renseignement remplie avant l'inclusion de chaque patient

**PRADICO- Fiche coordonnées patient**

N° Centre: |\_|\_|\_|\_|

Date d'inclusion: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Initiales (Nom-Prénom): |\_|\_|\_|

N° d'inclusion : |\_|\_|\_|\_|\_|

**1. Patient :**

Nom : .....

Prénom : .....

Téléphone Fixe : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Téléphone Mobile : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Adresse mail:.....

Adresse : .....

Code postal : |\_|\_|\_|\_|\_|

Ville:.....

**2. Disponibilité pour les appels téléphoniques:**

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi
La matinée (8h30-12h00)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Après-midi (12h00-18h00)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

par téléphone       par mail

**3. Médecin généraliste**

Dr .....(Nom, prénom)

Adresse : .....

Code postal : |\_|\_|\_|\_|\_|

Ville: .....

Téléphone Fixe : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Adresse mail:.....

**4. Laboratoire de ville pour les analyses biologiques**

Nom du laboratoire: .....

Adresse : .....

Code postal : |\_|\_|\_|\_|\_|

Ville: .....

Téléphone Fixe : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Adresse mail:.....

**⇒ Cette fiche est à compléter sur l'e-CRF, sinon à faxer et à envoyer au 01.42.16.75.98**

Annexe 4 : Formulaire de consentement éclairé remis au patient dès son entrée dans l'étude.

Pradico\_NI\_V1.0\_20151229



« ENQUÊTE PORTANT SUR LA GESTION PÉRIOPÉRATOIRE DES ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LES PATIENTS SUBISSANT UNE INTERVENTION CHIRURGICALE ORALE »

**PRADICO**

Pratiques Anticoagulants oraux Directs Chirurgie Orale

Cette recherche est organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
Département de la Recherche Clinique et du Développement  
1 avenue Claude Vellefaux  
75010 Paris

#### NOTE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Le Docteur... PESCI BARRON... (nom, prénom), exerçant à l'hôpital/en cabinet/en clinique... Saint Roch..., vous propose de participer à une recherche observationnelle concernant votre traitement anticoagulant.

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications.

#### 1) But de cette recherche

Cette recherche porte sur la gestion des anticoagulants oraux (traitement permettant de diminuer la coagulation du sang et pris par voie orale) chez les patients subissant une intervention chirurgicale orale avant et après l'opération.

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure 2000 personnes traitées par des anticoagulants oraux et bénéficiant d'une intervention chirurgicale orale (avulsion dentaire, pose d'implants dentaires, chirurgie parodontale...), dans des établissements de soins situés en France.

#### 2) Calendrier de la recherche

La recherche durera 13 mois et votre participation sera de 1 mois :

- Le jour de l'intervention chirurgicale prévue, les données suivantes seront collectées :
  - la nature, la gestion et l'indication de votre traitement anticoagulant
  - les maladies concomitantes

1/4



## Pradico\_NI\_V1.0\_20151229

- les résultats des tests biologiques éventuellement effectués avant l'intervention chirurgicale
  - le type d'intervention chirurgicale
  - les éventuels événements thromboemboliques, hémorragiques survenus pendant la période périopératoire
- 7 jours après votre intervention, vous aurez une consultation avec le praticien ayant réalisé l'intervention, qui est également le médecin en charge de la recherche. Les éventuels événements thromboemboliques, hémorragiques survenus pendant la période postopératoire ainsi que la nature et les modalités de gestion de votre traitement seront relevés auprès de vous-même et/ou votre médecin traitant.
  - 1 mois après votre intervention, votre médecin traitant et/ou vous-même serez contacté(s) par un technicien de recherche pour collecter les informations concernant les éventuels événements thromboemboliques, hémorragiques survenus pendant la période postopératoire ainsi que la nature et les modalités de gestion de votre traitement.

### 3) Quels sont les bénéfices et les contraintes liés à votre participation

- Aucun bénéfice ni contrainte n'est lié à votre participation à cette recherche.

Si vous acceptez de participer, vous devrez respecter les points suivants :

- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

### 4) Devenir des données recueillies pour la recherche

Dans le cadre de la recherche à laquelle l'AP-HP vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

À cette fin, les données médicales vous concernant, seront transmises au gestionnaire de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales.

De même, afin de pouvoir effectuer le suivi téléphonique 1 mois après votre intervention chirurgicale, votre chirurgien vous demandera de compléter une fiche coordonnée dans laquelle il sera demandé de renseigner votre identité, vos coordonnées postale et téléphonique, les coordonnées de votre médecin traitant ainsi que les coordonnées du laboratoire local dans lequel vous effectuez vos analyses biologiques habituellement.

Ces informations seront transmises au technicien de recherche clinique par l'intermédiaire d'un logiciel informatique de recueil de données. Ces informations seront saisies dans un onglet spécifique auquel seul le

## Pradico\_NI\_V1.0\_20151229

technicien de recherche clinique de l'étude et le médecin en charge de la recherche, qui sera en l'occurrence votre chirurgien, auront accès.

Les fiches de renseignement de vos coordonnées, aussi bien au format papier qu'au format informatique, seront détruites en fin d'étude.

### 5) Encadrement de la recherche

L'AP-HP a informé le Comité de Protection des Personnes Ile de France IV de cette recherche le 29/09/2016.

### 6) Vos droits ?

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur le déroulement de la recherche au praticien qui vous suit.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre praticien. A l'issue de ce retrait, vous pourrez être suivi par la même équipe médicale.

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche a été autorisé par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Conformément à la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données auprès du médecin en charge de la recherche ou auprès du technicien qui sera amené à vous contacter dans le cadre de cette recherche et qui seuls connaissent votre identité. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du praticien s'occupant de votre traitement ainsi que par des personnes dûment mandatées par l'AP-HP pour la recherche et soumises au secret professionnel.

À l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du praticien qui vous suit dans le cadre de cette recherche. Ces résultats vous seront communiqués après une demande de votre part auprès du médecin en charge de la recherche.

Vérification de la non-opposition du patient

Cadre réservé au service	
Nom/Prénom/identifiant du patient :	
Opposition exprimée : <input type="checkbox"/> oui	<input checked="" type="checkbox"/> non
Date de délivrance de l'information :	
Nom et signature du responsable de la consultation / du service :	<i>D<sup>r</sup> PESCI-BARON Catherine</i>

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires, dont l'original doit être conservé pendant toute la durée de la recherche par l'investigateur (dans le dossier médical du patient ou le cas échéant dans le classeur investigateur), le deuxième remis au patient.

## ETUDE Dr PESCI / COHEN

- ❖ Recherche de patients sous **anticoagulant** (au moins 1 an de traitement)

AVK	AOD
	(Nouveaux Anticoagulants Oraux)
Acénocoumarol : Sintrom®	Dabigatran : Pradaxa®
Fluindione : Préviscan®	Rivaroxaban : Xarelto®
Warfarine : Coumadine®	Apixaban : Eliquis®
	Edoxaban : Lixiana®

 **PAS D'ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE** (Kardégic®, Plavix®, Duoplatin®, etc → patients non inclus si association des AAP avec les AVK ou AOD)

- ❖ **Actes invasifs** réalisés sur votre patient (extractions, chirurgie parodontale, implants, ...)
- ❖ Patients suivis au cours de vos vacances ou aux urgences dentaires
- ❖ Aucune contrainte : quelques questions + un suivi post-op à 1 semaine

*\*Dr PESCI présente à l'hôpital le Lundi, Mardi et Vendredi / Margot présente le Lundi et Mercredi ou me contacter sur Fb*

Annexe 6 : Remerciements de l'équipe PRADICO pour la participation du CHU de Nice à l'étude nationale.

« Bonjour à tous,

**Nous tenons à vous adresser nos sincères remerciements pour votre participation active à l'étude PRADICO et vos inclusions régulières.**

**Grâce à vous et votre dynamisme 450 patients ont été inclus à ce jour.**

Nous comptons sur vous pour poursuivre les inclusions à ce rythme dans les prochaines semaines pour permettre à l'étude d'être la plus représentative possible de notre pratique quotidienne de la chirurgie orale et d'avoir des informations issues de la vraie vie concernant les différents traitements anticoagulants.

En vous souhaitant un bel été,

Bien sincèrement,

Isabelle Mahé et Loredana Radoï. »

Pr Isabelle Mahé, MD PhD, Chef de Service

Hôpital Louis Mourier, Service de Médecine Interne

Université Paris 7, APHP

Inserm UMR\_S1140, Innovations thérapeutiques en hémostase, Paris, France



## *Serment d'Hippocrate*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Approbation – Improbation

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

Lu et approuvé,

Vu,  
Nice, le

Le Président du jury,

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

Professeur

Professeur Laurence LUPI

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

**Margot COHEN**

# GESTION PERI-OPERATOIRE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX AU COURS D'UNE CHIRURGIE DENTAIRE

## ETUDE SUR 57 PATIENTS AU CHU DE NICE

**Thèse** : Chirurgie Dentaire, Nice, 2019, n° 42-57-19-30

**Directeur de thèse** : Docteur PESCI-BARDON Catherine

**Mots-clés** : Anticoagulants, AOD, AVK, relais héparine, hémorragie dentaire, complications vitales.

### **Résumé**:

Les AOD prennent une part de plus en plus importante sur le marché des fluidifiants sanguins à l'heure actuelle et tendent à supplanter les AVK. Les médecins les prescrivent largement même si aucun examen biologique n'est prédictible du risque hémorragique éventuel.

Avant un acte invasif, les chirurgiens-dentistes sont souvent amenés à décider eux-mêmes de la conduite à tenir pour gérer les patients sous anticoagulant et les pratiques varient. En effet, aucun protocole précis n'est encore établi pour une prise en charge en toute sécurité.

En face d'une chirurgie dentaire programmée, les médecins, plus frileux, instaurent des relais héparines qui mettent potentiellement le patient en danger au niveau général alors que le risque hémorragique local est relativement faible et maîtrisable avec des techniques d'hémostase intra-buccales bien maîtrisées. La décision de continuer le traitement, de réaliser une fenêtre thérapeutique ou un relais héparine est **praticien-dépendant** et sans lien avec le type d'acte invasif réalisé, le traitement AOD ou les doses journalières prescrites.

Ce sont les constatations qui émergent de l'étude niçoise. La poursuite du traitement pour les patients sous traitement AOD et AVK devrait être favorisée si on compare la hiérarchisation des risques, dont certains peuvent avoir un impact sur le pronostic vital.