



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR  
EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par

Mélanie AUBRY  
Née le 15 septembre 1987 à Epinal (Vosges)

**Nouveaux anticoagulants oraux :  
applications et recommandations  
en odontologie**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2014

Examineurs de la thèse :

**Pr MARTRETTE**

**Professeur des Universités**

**Président**

**Dr GUILLET-THIBAUT**

**Maître de Conférences des Universités**

**Directeur de thèse**

**Dr ESNAULT**

**Docteur en Chirurgie-Dentaire**

**Co-directeur de thèse**

**Dr KICHENBRAND**

**Assistant Hospitalo Universitaire**

**Juge**

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI — Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG – Pr M. VIVIER – Pr ARTIS -

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS

<b>Sous-section 56-01</b> Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mlle Mlle	<b>DROZ Dominique (Desprez)</b> PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali JAGER Stéphanie LAUVRAY Alice	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante* Assistante
<b>Sous-section 56-02</b> Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle	<b>FILLEUL Marie Pierryle</b> EGLOFF Benoît BLAISE Claire	Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante
<b>Sous-section 56-03</b> Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. Mme	<b>CLEMENT Céline</b> CAMELOT Frédéric LACZNY Emily	Maître de Conférences* Assistant* Assistante
<b>Sous-section 57-01</b> Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	<b>AMBROSINI Pascal</b> BISSON Catherine PENAUD Jacques JOSEPH David BOLONI Eszter PAOLI Nathalie	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conf. Associé Assistante Assistante*
<b>Sous-section 57-02</b> Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutiques  Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. Mlle M. Mlle M. Mlle M.	<b>GUILLET-THIBAUT Julie</b> BRAVETTI Pierre PHULPIN Bérengère VIENNET Daniel BALZARINI Charlotte DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlène MASCHINO François	Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistante* Assistant
<b>Sous-section 57-03</b> Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<b>YASUKAWA Kazutoyo</b> MARTRETTE Jean-Marc WESTPHAL Alain	Maître de Conférences* Professeur des Universités* Maître de Conférences*
<b>Sous-section 58-01</b> Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle M.	<b>ENGELS-DEUTSCH Marc</b> AMORY Christophe BALHAZARD Rémy MORTIER Éric BON Gautier MUNARO Perrine VINCENT Marin	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistante Assistant*
<b>Sous-section 58-02</b> Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. x M. Mlle M. M. Mlle Mme	<b>DE MARCH Pascal</b> xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Doriane VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistant Assistante Assistante*
<b>Sous-section 58-03</b> Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. M.	<b>STRAZIELLE Catherine</b> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Associé

Par délibération en date du 11 décembre 1972, la Faculté de chirurgie dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# REMERCIEMENTS

## **A Notre président de thèse**

### **Monsieur le professeur Jean-Marc Martrette**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Doyen de la Faculté d'Odontologie de Nancy

Chef de service du CSERD de Nancy

Docteur en Sciences Pharmacologiques

Habilité à diriger des Recherches

Sous-section : Sciences biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie,

Embryologie, Génétique, Anatomie Pathologique, Bactériologie,

Pharmacologie).

*Vous nous faites l'honneur et le plaisir de présider  
le jury d'examen de cette Thèse.*

*Nous vous remercions pour vos qualités  
pédagogiques et humaines que nous avons pu  
apprécier durant nos années d'études.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre plus  
grande gratitude et de notre plus profond respect.*

## **A notre directrice de thèse**

### **Madame GUILLET-THIBAUT Julie**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Ancien interne

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier responsable de la sous-section :

Chirurgie buccale, pathologie et thérapeutique, anesthésiologie et réanimation.

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail*

*Nous vous remercions de la pédagogie et de la  
sympathie dont vous avez fait preuve à notre  
égard tout au long de nos études, ainsi que pour le  
savoir que vous nous avez délivré.*

*Veillez trouver, ici, le témoignage de notre  
profonde reconnaissance et l'assurance de nos  
remerciements les plus respectueux.*

## **A notre co-directeur de thèse**

### **Monsieur Pierre-henri Esnault**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifié en chirurgie orale

Chef du service d'Odontologie du centre hospitalier Emile Durkheim

Praticien coordonnateur de la chirurgie ambulatoire.

*Nous vous remercions d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Votre disponibilité et les conseils que vous nous avez prodigués ont été pour nous une aide précieuse.*

*Veillez trouver, ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance et l'assurance de nos remerciements les plus respectueux.*



**A notre juge**

**Madame Charlène Kichenbrand**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistant hospitalo-universitaire.

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter notre  
invitation à siéger parmi le jury de cette Thèse  
et nous vous en remercions.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre  
gratitude et de notre profond respect.*

## **A mes parents,**

*A qui je dois tout ce que je suis !*

*Merci pour ces belles valeurs que vous nous avez inculqué et pour tout ce que vous nous avez donné et permis.*

*Merci pour votre soutien inébranlable qui m'est si cher.*

*J'aimerais vous dire combien je suis fière de vous, autant pour votre réussite professionnelle que personnelle.*

*Vous êtes mes modèles.*

*Je vous aime.*

## **Papa,**

*J'admire particulièrement ta détermination, ton organisation, ton côté épicurien, ton empathie...*

## **Maman,**

*J'admire particulièrement ton courage, ta patience, ta persévérance, ta tolérance...*

## **A ma sœur, ma petite sœur chérie,**

*Je t'ai attendu avec impatience et quand tu es arrivée je me suis dit : « chouette ! Une poupée une vraie ! Je vais pouvoir lui faire des nattes et jouer à la dinette ». Enfin ça c'est ce que je croyais. En fait je ne pouvais presque pas te coiffer et tu voulais plutôt jouer au foot qu'à la dinette.*

*On semblait si différente, mais au fond on ne l'est pas tant que ça !*

*Petite on te pensait le feu et moi la glace. En réalité nous sommes un mélange des deux, aussi sentimentale l'une que l'autre, née du même moule. Je n'oublierai jamais tous ces bons moments passés avec toi. J'ai des souvenirs plein la tête.*

*Je te souhaite une belle jouissance professionnelle et sentimentale.*

*Vivement les repas de famille avec nos bambins respectifs !! ☺*

*Je t'aime*

## **A Thibault,**

*Je suis contente que ma sœur t'ai trouvé et je vous souhaite un bel et long avenir ensemble. Je te souhaite également une belle jouissance professionnelle.*

**An schatz,**

*Verrückt Geschichte ! Wenn wir an das denken.*

*Der Schicksal hat dir auf meinem weg gelegt. Das war nicht wirklich, wie ich es mich vorstellen hatte. Das leben gibt uns viele überraschungen und ich hoffe, dass es uns einen schönen Zukunft zusammen reserviert.*

*Ich bin glücklich, dass ich eine so schöne Person getroffen habe.*

*An uns die Brezele!*

*Ich habe dich lieb !*

## **A ma famille,**

*Des souvenirs par milliers, je ne garderai que les meilleurs. Ceux de mon enfance particulièrement.*

*J'ai une pensée particulière pour :*

- *Ma « marraine » regrettée, notre mamie magasin.*
- *Sylvain.*
- *Mon papi regretté, décédé à deux reprises comme je le dis. Une fois en perdant la tête et l'autre en perdant la vie.*
- *Mon pépère regretté, à qui j'avais promis un sourire de star.*

*Vous nous manquez...*

## **A mes amis,**

- **De la fac,**

*Merci pour ces belles années d'études !! Des moments succulents !! A jamais gravés dans ma mémoire...*

- *Pensée particulière pour mes trois bichettes : Elise, Marina et Nora.*

***Elise** : je n'oublierai jamais tous ces endroits insolites où tu nous as amené ;). Tu es toujours positive et déstressante. C'est très appréciable !*

***Marina** : notre petit bout en train, toujours motivée tu as su nous motiver plus d'une fois lol !  
Merci ! Je pense à toi quand l'effet frite me prend ;)*

***Nora** : notre métisse aux odeurs des îles. Tu es un peu comme moi, hésitante, jamais sûr de toi. Je me reconnais un peu en toi. Vive les virées en Merco ou modèle en tout genre  
Je voulais vous dire que je suis contente d'avoir rencontré des filles comme vous natures, simples, sans superflus. J'espère que l'on poursuivra nos week-ends Tupperware longtemps.  
Je vous souhaite une belle réussite professionnelle et personnelle.*

*Je vous adore !*

- *A tous mes camarades de promoS*
- *A mes binômes « grands et petits » : Alice, Aurélien, Armande, Baptiste, Florian, Laurianne, Maxim, Toufic et Pierre. De bons moments partagés avec chacun d'entre vous. Et vive les patients de la fac !*

- **Du cheval,**

*Le cheval ! Le cheval ! C'est trop génial ! Merci pour ces superbes moments au cheval et en dehors ! Qu'est-ce qu'on a ri ! ☺*

*Des anecdotes j'en ai des tonnes alors au lieu de citer vos prénoms, je vais écrire un mot clef vous concernant et j'espère que vous vous reconnaitrez ☺.*

*String oublié, David Guetta, pompier, mère-noël, poupinette, à poils les \*, hmmm !, pole dance, mini, t'i anus, reflex, scarface, tabernac, toute douce, cannette, chocolat, caca, yiep yiep yiep !, lucie D, les filles au secours !, irish, nez, le 5,*

*Et tant d'autres...*

**A loustic,**

*Ma bouffée d'oxygène.*

**A mon kyky nounourse,**

*Ma zobette <3*

**A tous mes autres boubouches.**

**Au Dr Emilie Husson et à Nadine,**

*Pour mon stage actif.*

**Au CAV (centre Alexis Vautrin, maintenant centre de cancérologie de lorraine),**

*Six mois qui m'ont marqué à vie !*

**Au centre Emile Durkheim,**

*Au Dr Esnault et à toute son équipe, pour ces six mois de stages.*

*Et aussi pour ce sujet de thèse.*



## TABLE DES MATIERES

---

1. <b>Introduction</b> .....	8
2. <b>Physiologie de la coagulation</b> .....	9
2.1. Place de la coagulation dans l'hémostase.....	9
2.2. Lien entre hémostase primaire et coagulation .....	9
2.3. Les facteurs de la coagulation .....	11
2.3.1. Définition .....	11
2.3.2. Présentation du facteur X ou facteur Stuart et du facteur IIa ou thrombine.....	13
2.4. L'activation des facteurs de la coagulation .....	13
2.4.1. Activation du facteur X.....	13
2.4.1.1. Par la voie exogène ou extrinsèque.....	14
2.4.1.2. Par la voie endogène ou intrinsèque .....	15
2.4.2. Activation du facteur II .....	17
2.4.3. Schéma global de la coagulation.....	18
2.5. La régulation de la coagulation .....	19
2.5.1. Par le flux sanguin.....	20
2.5.2. Par les inhibiteurs physiologiques.....	20
2.6. Fibrinolyse.....	22
3. <b>Exploration de la coagulation</b> .....	26
3.1. Les tests de première intention .....	26
3.1.1. Le TCA.....	26
3.1.2. Le TQ .....	27
3.1.3. Le taux de fibrinogène ou temps de thrombine.....	29
3.1.3.1 Le temps de thrombine .....	29
3.1.3.2 Le dosage du fibrinogène .....	30

3.2.	Les tests de seconde intention .....	32
4.	<b>Processus de cicatrisation des plaies de la cavité buccale et devenir du caillot.....</b>	<b>34</b>
5.	<b>Pharmacologie des N.A.C.O.....</b>	<b>39</b>
5.1.	Caractéristiques communes des N.A.C.O expliquées par rapport aux autres anticoagulants .....	39
5.1.1.	Action directe .....	39
5.1.2.	Action spécifique.....	39
5.1.3.	Compétitifs .....	40
5.1.4.	Action réversible .....	41
5.2.	Les N.A.C.O ayant une A.M.M (Pradaxa <sup>®</sup> , Xarelto <sup>®</sup> , Eliquis <sup>®</sup> ).....	42
5.3.	Pharmacodynamie .....	42
5.3.1.	Définition de la pharmacodynamie .....	42
5.3.2.	Dabigatran étexilate ou Pradaxa <sup>®</sup> .....	43
5.3.3.	Rivaroxaban ou Xarelto <sup>®</sup> .....	43
5.3.4.	Apixaban ou Eliquis <sup>®</sup> .....	44
5.4.	Pharmacocinétique.....	45
5.4.1.	Définitions .....	45
	La pharmacocinétique : .....	45
	La demi-vie : .....	45
	Le métabolite : .....	45
	La biodisponibilité : .....	45
5.4.2.	Introduction .....	45
5.4.3.	Dabigatran étexilate ou Pradaxa <sup>®</sup> .....	46
5.4.4.	Rivaroxaban ou Xarelto <sup>®</sup> .....	46
5.4.5.	Apixaban ou Eliquis <sup>®</sup> .....	47
5.5.	Conclusions de la commission de transparence .....	48
5.5.1.	Pradaxa <sup>®</sup> .....	48

5.5.2.	Xarelto® .....	49
5.5.3.	Eliquis® .....	49
5.6.	Surveillance biologique .....	49
5.6.1.	Généralités.....	49
5.6.2.	A quel moment faire la prise de sang? .....	50
5.6.3.	Quels tests utiliser selon l'anticoagulant administré? .....	50
5.6.3.1.	Pradaxa® .....	50
5.6.3.2.	Xarelto® .....	51
5.6.3.3.	Eliquis® .....	51
5.6.3.4.	Conclusion .....	52
<b>6.</b>	<b>Intérêts et controverses</b> .....	<b>54</b>
6.1.	Intérêts .....	54
6.1.1.	Autorisation de mise sur le marché (A.M.M) .....	54
6.1.2.	Intérêts recherchés en amélioration des premières générations .....	54
6.1.2.1.	Améliorations pharmacologiques .....	54
6.1.2.2.	Interactions alimentaires .....	55
6.1.2.3.	Interactions médicamenteuses .....	55
6.1.3.	Efficacité clinique et évaluation du risque hémorragique par rapport aux A.V.K 55	
6.1.4.	L'environnement .....	57
6.2.	Limites et controverses.....	57
6.2.1.	Population à risque .....	57
6.2.1.1.	Insuffisants hépatique .....	57
6.2.1.2.	Insuffisants rénaux .....	58
6.2.1.3.	Personnes âgées .....	58
6.2.1.4.	Poids extrêmes .....	58
6.2.2.	Interactions médicamenteuses.....	59

6.2.2.1.	Avec les inhibiteurs de la P-gp .....	59
6.2.2.2.	Avec les inducteurs de la P-gp.....	59
6.2.2.3.	Avec les inhibiteurs du CYP450.....	59
6.2.2.4.	Avec les inducteurs du CYP450 .....	60
6.2.3.	Polymorphisme génétique .....	60
6.2.4.	Manque de suivi biologique .....	61
6.2.5.	Posologie à adapter.....	62
6.2.6.	Antidotes .....	62
6.2.7.	Coût.....	63
6.2.8.	Risque de mésusage .....	63
<b>7.</b>	<b>N.A.C.O et chirurgie orale .....</b>	<b>67</b>
7.1.	L'interrogatoire médical .....	67
7.1.1.	Mise en évidence d'une perturbation de l'hémostase ?.....	67
7.1.2.	Facteurs de risques hémorragiques associés .....	68
7.1.2.1.	Facteurs de risques généraux .....	68
7.1.2.2.	Interactions médicamenteuses .....	71
7.2.	Examen clinique .....	75
7.2.1.	Examen extra-oral .....	75
7.2.2.	Examen intra-oral .....	75
7.2.3.	Examens complémentaires .....	76
7.3.	Evaluation des risques .....	76
7.3.1.	Facteurs de risques liés à l'acte opératoire .....	76
7.3.1.1.	Actes sans risque hémorragique.....	76
7.3.1.2.	Actes avec risque hémorragique faible à modéré .....	76
7.3.1.3.	Actes avec risque hémorragique élevé.....	77
7.3.1.4.	Actes déconseillés en cas de risque hémorragique présumé important .....	77
7.3.2.	En milieu hospitalier ou en ville .....	77

7.4.	Etude et proposition de protocoles de prise en charge des N.A.C.O.....	78
7.4.1.	Etude du rapport entre le risque thrombotique et le risque hémorragique .....	78
7.4.2.	Maintien des N.A.C.O.....	79
7.4.3.	Arrêt des N.A.C.O.....	80
7.4.4.	Relais par H.B.P.M.....	83
7.4.5.	Proposition d'un arbre décisionnel.....	84
7.5.	Protocole per-opérateur .....	85
7.5.1.	Type d'anesthésie.....	85
7.5.2.	Chirurgie.....	87
7.5.3.	Révision tissulaire et osseuse .....	87
7.5.4.	Pose d'hémostatiques locaux .....	88
7.5.4.1.	Produits d'origine animale.....	88
7.5.4.2.	Produits d'origine végétale .....	89
7.5.5.	Sutures.....	90
7.5.6.	Compression locale .....	91
7.5.7.	Le froid.....	91
7.5.8.	Hémostase locale complémentaire .....	92
7.5.8.1.	Les colles .....	92
7.5.8.1.1.	Colles biologiques.....	92
7.5.8.1.2.	Colles d'origine synthétique .....	93
7.5.8.2.	Les gouttières .....	95
7.6.	Protocole post opératoire .....	98
7.6.3.	Continuité des soins .....	99
7.6.4.	Hémorragie post-opératoire.....	100
7.6.4.1.	Etiologie d'une hémorragie post-opératoire en chirurgie orale .....	100
7.6.4.1.1.	Causes générales directes.....	100
7.6.4.1.2.	Causes générales indirectes.....	100

7.6.4.1.3. Causes locales .....	100
7.6.4.2. Conduite à tenir .....	100
8. <b>Conclusion</b> .....	103

## **Nouveaux anticoagulants oraux**

### **Applications et recommandations en Odontologie**

# 1. Introduction

Pendant de nombreuses années, les seuls agents anticoagulants disponibles pour la voie parentérale étaient : l'héparine non fractionnée (HNF) ou héparine standard, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) développées dans les années 1980 et un héparinoïde le canaparoïde. Pour la voie orale, les antagonistes de la vitamine K (AVK) représentaient le seul traitement disponible depuis plus de cinquante ans.(1)

Depuis 2008, des nouveaux anticoagulants oraux (N.A.C.O) sont apparus. Désignés au départ sous l'appellation N.A.C.O, ils prennent progressivement la dénomination d'anticoagulants oraux directs (A.O.D).

A ce jour, trois ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM): Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>), Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) et Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>).

La haute autorité de santé (HAS) relate d'après une étude de l'assurance maladie de novembre 2013 que 265000 patients sont traités par des NACO contre 1013900 par AVK. Cette étude montre aussi qu'en moins d'un an, près de la moitié des patients débutant un traitement anticoagulant par voie orale s'est vu prescrire un NACO. (2)

Le nombre de prescriptions de ces nouvelles molécules ne cesse d'augmenter et il occupe déjà une place importante.

Cependant ces nouveaux anticoagulants oraux n'ont pas les mêmes propriétés pharmacologiques que les AVK. De plus aucun antidote n'est encore mis au point et il n'y a pas de suivi biologique de routine.

Or ils peuvent comme tous les anticoagulants être à l'origine de complications hémorragiques parfois graves.

On ne peut donc pas simplement se contenter de suivre les recommandations émises pour la prise en charge des patients sous AVK. Celles-ci devront être adaptées aux propriétés pharmacologiques de ces nouveaux médicaments.

L'objectif de ce travail est d'étudier les propriétés des N.A.C.O et de proposer à partir de ces données, un arbre décisionnel provisoire qui servira à la prise en charge des patients en chirurgie orale.



## 2. Physiologie de la coagulation

### 2.1. Place de la coagulation dans l'hémostase

La coagulation est l'étape cible de ces nouveaux anticoagulants oraux car leur action est dirigée vers deux des douze facteurs de la coagulation.

La coagulation du sang est la deuxième étape de l'hémostase qui permet de limiter les pertes sanguines provoquées par une lésion vasculaire. Elle fait intervenir des protéines plasmatiques (facteurs de la coagulation et inhibiteurs de la coagulation), une protéine tissulaire (facteur tissulaire), les plaquettes et les ions calciums.

La lésion d'un vaisseau provoque en effet dans un premier temps une vasoconstriction accompagnée d'une adhésion des plaquettes au site de la lésion, suivie de l'activation et de l'agrégation des plaquettes pour former ce que l'on appelle un « clou plaquettaire » ; ces réactions sont regroupées sous le nom « d'hémostase primaire ». Le clou plaquettaire est formé dans les cinq premières minutes suivant la brèche vasculaire. Il est très instable et peut à tout moment être détruit.

Dans un second temps, le thrombus plaquettaire va être très rapidement consolidé par un réseau de fibrine insoluble et forme ainsi le « bouchon hémostatique ». Ce réseau de fibrine va assurer la durabilité du bouchon hémostatique durant toute la période de guérison des tissus. Il est formé dans les dix minutes après la brèche vasculaire. La formation de celui-ci se fait par l'intervention d'une dizaine de facteurs de la coagulation. C'est ce que l'on nomme la « coagulation » ou « hémostase secondaire ».(3)

### 2.2. Lien entre hémostase primaire et coagulation

Bien que nous nous intéressions au cours de ce travail plus particulièrement à l'étape de coagulation et aux facteurs de coagulation sur lesquels agissent les nouveaux anticoagulants

oraux, il faut souligner que l'hémostase primaire et la coagulation ne sont pas des étapes dissociées.

L'hémostase primaire a pour but l'activation des plaquettes.

Lors d'une brèche vasculaire, le sous endothélium est mis à nu et les plaquettes vont adhérer au facteur von Willebrand et au collagène.

Cela va entraîner l'activation des plaquettes. Celles-ci vont changer de forme. Elles vont devenir sphériques et émettre des pseudopodes, ce qui va favoriser leur étalement sur le collagène, leur liaison au fibrinogène et l'agrégation des plaquettes entre elles pour former le « clou plaquettaire ».

En parallèle, l'activation plaquettaire a également déclenché la formation de thrombine suite à la réaction en cascade de la coagulation. Ces réactions enzymatiques de la coagulation se produisent, en situation physiologique, à la surface des plaquettes sanguines activées qui fournissent une surface procoagulante indispensable à la phase de coagulation. En effet, les réactions enzymatiques de la coagulation sont peu efficaces lorsque la concentration en substrat est faible et ne permet pas de saturer l'enzyme. L'agrégation des plaquettes entre elles augmente la concentration en substrat.

La coagulation peut avoir lieu. On l'appelle aussi hémostase secondaire car la thrombine formée va aller stabiliser le clou plaquettaire dans un second temps en transformant le fibrinogène présent à la surface des plaquettes activées en fibrine. Ceci aboutit à la formation du « bouchon hémostatique » ou réseau de fibrine insoluble.

De plus les plaquettes présentent à leur surface un récepteur PAR-1 qui présente une affinité pour la thrombine. La thrombine va activer ce récepteur, ce qui va augmenter l'agrégation plaquettaire.(4) (5)

La réaction d'hémostase s'accroît.

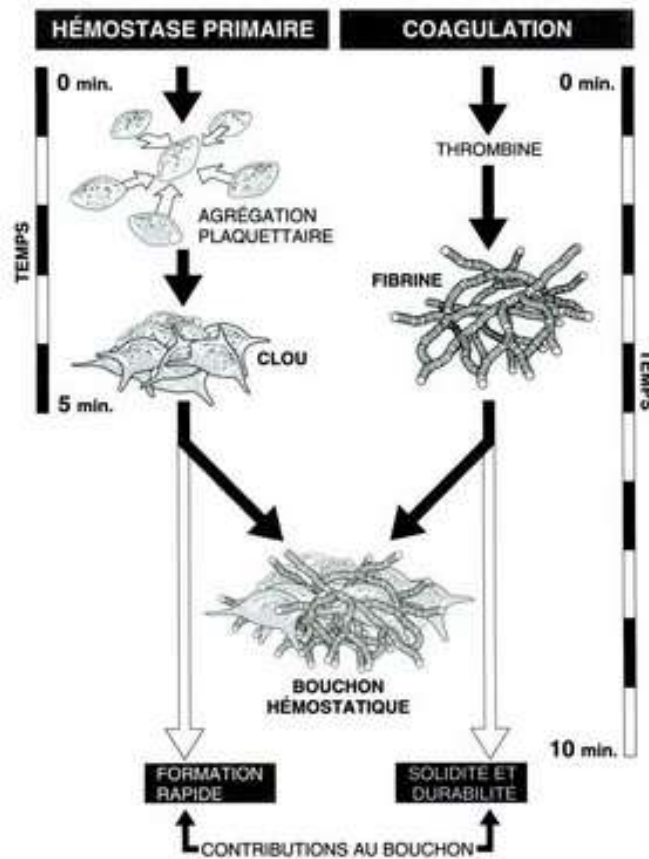


Figure 1: L'hémostase.(6)

## 2.3. Les facteurs de la coagulation

### 2.3.1. Définition

Les facteurs de la coagulation sont au nombre de douze. Ce sont des protéines plasmatiques qui ont des propres noms, mais sont, pour la majorité d'entre elles, désignées dans la nomenclature internationale, en 1954, par des chiffres romains. Certains des numéros attribués à l'époque ont été abandonnés (III, IV et VI). L'ordre des numéros n'a qu'une signification historique et aucune implication fonctionnelle.(3)

Une fois activé au cours du processus de coagulation, un facteur de la coagulation porte son nom suivi d'un suffixe « a » qui signifie que le facteur est activé. Il y a deux voies d'activation que l'on détaillera ci-après.

Les facteurs de la coagulation sont tous des glycoprotéines plasmatiques synthétisées dans les hépatocytes.(7)

Tableau I: les facteurs de la coagulation.(6)(3)

CLASSE ET NOM	FONCTION
<b>Pro-enzymes vitamines K dépendants</b>	
Facteur II (prothrombine)	Précurseur de la thrombine
Facteur X	Le Xa génère la thrombine
Facteur VII	Démarre les voies extrinsèque et intermédiaire
Facteur IX	Rôle important dans les voies intrinsèque et intermédiaire
<b>Cofacteurs protéïques</b>	
Facteur tissulaire	Cofacteur du VIIa
Facteur VIII	Cofacteur du IXa
Facteur V	Cofacteur du Xa
<b>Phospholipides membranaire</b>	
De plusieurs cellules vasculaires	Cofacteur du (VIIa+ facteur tissulaire)
Des plaquettes	Cofacteur du complexe (IXa+VIII) et (Xa+V)
<b>Facteurs de la phase de contact (pro-enzymes)</b>	
Facteur XII	Génère le XIa
Prékallitréine	Génère le XIa
Kininogène de haut poids moléculaire	Génère le XIa
Facteur XI	Le XIa active le IX
<b>Facteurs formant le caillot</b>	
Fibrinogène	Précurseur de la fibrine
Facteur XIII (pro-enzyme)	Stabilise la fibrine

Dans ce présent traité nous nous intéresserons surtout aux facteurs Xa et IIa. En effet la nouvelle génération d'anticoagulant agit pour le rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) et l'apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) sur le facteur Xa, tandis que le dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) agit sur le facteur IIa. Les

facteurs X et II appartiennent avec les facteurs VII et IX à la famille des protéines vitamine-k-dépendantes. Ces protéines ont besoin de vitamine K pour que leur synthèse hépatique soit complète.

### 2.3.2. Présentation du facteur X ou facteur Stuart et du facteur IIa ou thrombine

Le facteur X est une glycoprotéine, vitamine K dépendante, synthétisée par le foie. Sa demi-vie est de 36-48 heures.(8)(6)

La thrombine ou facteur IIa est une sérine-protéase, enzyme clé de la coagulation. L'absence de thrombine est incompatible avec la vie. C'est également un facteur vitamine K dépendant. Sa demi-vie est de 3 à 4 jours.(6)(9)

## 2.4. L'activation des facteurs de la coagulation

Deux voies d'activation des facteurs de la coagulation existent et sont déclenchées de deux manières différentes. Mais elles aboutissent toutes deux à l'activation du facteur stuart (X) en facteur stuart activé (Xa) qui lui-même va activer la prothrombine (II) en thrombine (IIa).

### 2.4.1. Activation du facteur X

Le facteur stuart est activé en Xa soit par le complexe facteur tissulaire-VIIa, soit par le complexe IXa-phospholipe-VIIIa. Son activation par le complexe facteur tissulaire-VIIa peut se faire directement lorsque la concentration en facteur tissulaire est importante. Lorsque la concentration du facteur tissulaire est limitée, c'est le facteur IX qui devient meilleur substrat que le facteur X. Dans ce cas, le complexe facteur tissulaire-VIIa active le facteur IX qui devient IXa. (3)

#### 2.4.1.1. Par la voie exogène ou extrinsèque

La voie extrinsèque peut activer le facteur X de manière directe ou indirecte en activant d'abord le facteur IX qui à son tour activera le facteur X. (Figure 2)

Dans la voie exogène le stimulus initial de la coagulation est le facteur tissulaire. C'est une glycoprotéine membranaire synthétisée par les fibroblastes présents dans la tunique externe (Adventice) des vaisseaux.

Il est à la fois l'initiateur de l'activation de la coagulation sanguine et un vrai récepteur. Celui-ci est uniquement présent dans les tissus à la surface des cellules qui le produisent, il n'est pas soluble et n'est donc pas accessible au plasma, en temps habituel.

En cas de brèche vasculaire le contact du plasma avec les tissus permet la fixation du facteur VII et VIIa résultant d'une auto activation du facteur VII, sur le facteur tissulaire. Le facteur Xa est aussi capable à son tour d'activer le facteur VII.

Le complexe facteur VIIa-facteur tissulaire va ensuite activer les facteurs IX (voie indirecte) et X (Voie directe).

Les facteurs Xa et IXa activent leurs substrats respectifs facteurs II et X à la surface des membranes des plaquettes activées.

Suite à cet enchainement de réaction les premières molécules de thrombine sont formées. La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation. Elle stimule les plaquettes ce qui va renforcer le thrombus plaquettaire.

La thrombine active également les cofacteurs VIII et V. Le cofacteur VIIIa va accélérer l'activation du facteur X par le facteur IXa, et le facteur Va accélère l'activation du facteur II par le facteur Xa.

La thrombine ainsi formée va transformer le fibrinogène en fibrine.

Pour conclure la voie exogène est composée de deux étapes, la première étape est une phase d'initiation qui aboutit à la formation de thrombine, et la seconde étape est une phase

d'amplification de la formation de thrombine par la thrombine elle-même. C'est une deuxième voie d'activation du facteur X. (4, 7, 10, 11)

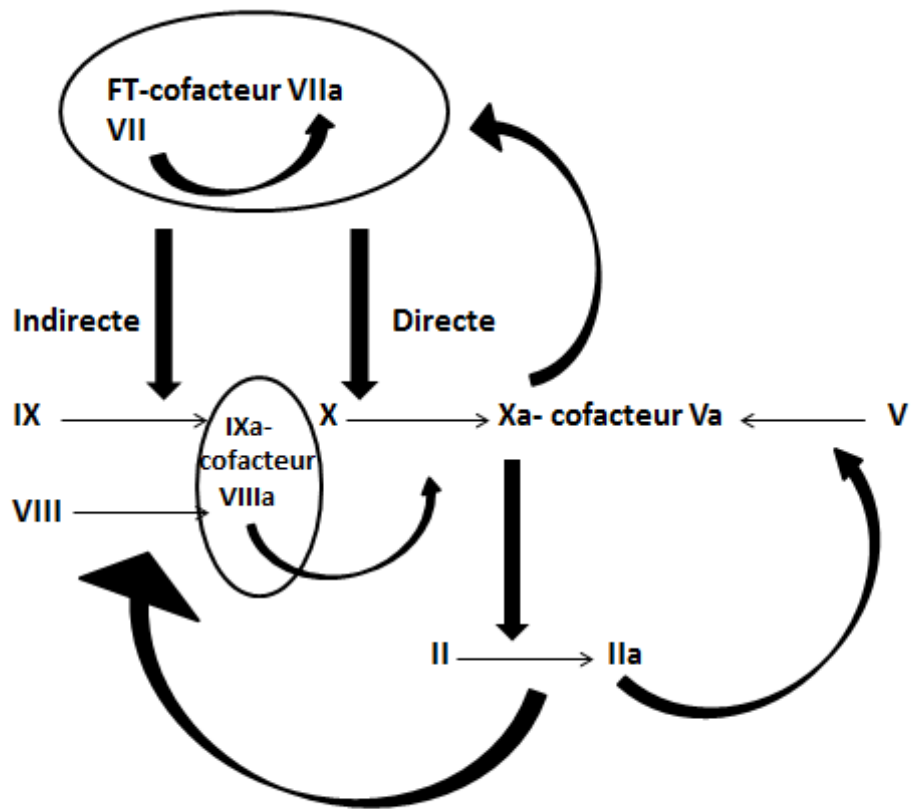


Figure 2: activation du facteur X par la voie exogène. (Schéma personnel d'après les références 3, 4, 7, 10, 11)

#### 2.4.1.2. Par la voie endogène ou intrinsèque

Il existe une autre voie d'activation et donc d'initiation de la coagulation. Cette voie à une importance mineure comparée à la voie exogène. Son objectif est aussi d'activer le facteur X. (Figure 3)

Cependant l'initiation de cette voie ne se fait pas par le facteur VII mais par l'activation du facteur XI.

Seul le facteur VIIa ne participe pas à la cascade de la voie intrinsèque de la coagulation.

L'exposition du collagène sous endothélial est capable d'activer le système « contact », où interviennent le facteur XII, le kininogène de haut poids moléculaire (rôle de cofacteur), et la prékallikréine. La prékallikréine circule dans le sang liée au kininogène de haut poids moléculaire (KHPM).

En cas de brèche vasculaire, le facteur XII et le KHPM se fixent au sous endothélium. La prékallikréine se transforme alors en kallikréine par une protéase de la paroi vasculaire. La kallikréine active à son tour le facteur XII qui lui-même active le facteur XI. Le facteur XIIa amplifie le processus en activant de façon rétroactive la prékallikréine.

Il existe également des activateurs physiologiques du facteur XI, tels que la surface plaquettaire activée, et la thrombine par une rétroaction. La part jouée par ces acteurs physiologiques reste encore à déterminer.

Une fois le facteur XI activé (XIa), celui-ci va activer le facteur IX et la suite s'enchaîne avec les mêmes facteurs de la voie extrinsèque : c'est ce que l'on appelle la voie commune finale. Aboutissant ainsi à la formation de thrombine puis du caillot de fibrine stabilisé par le facteur XIIIa.

Le rôle de cette voie endogène est mineur et les déficits même majeurs en facteur XII, prékallikréine ou KHPM, n'entraînent pas d'augmentation du risque hémorragique. (4, 7, 10, 11)



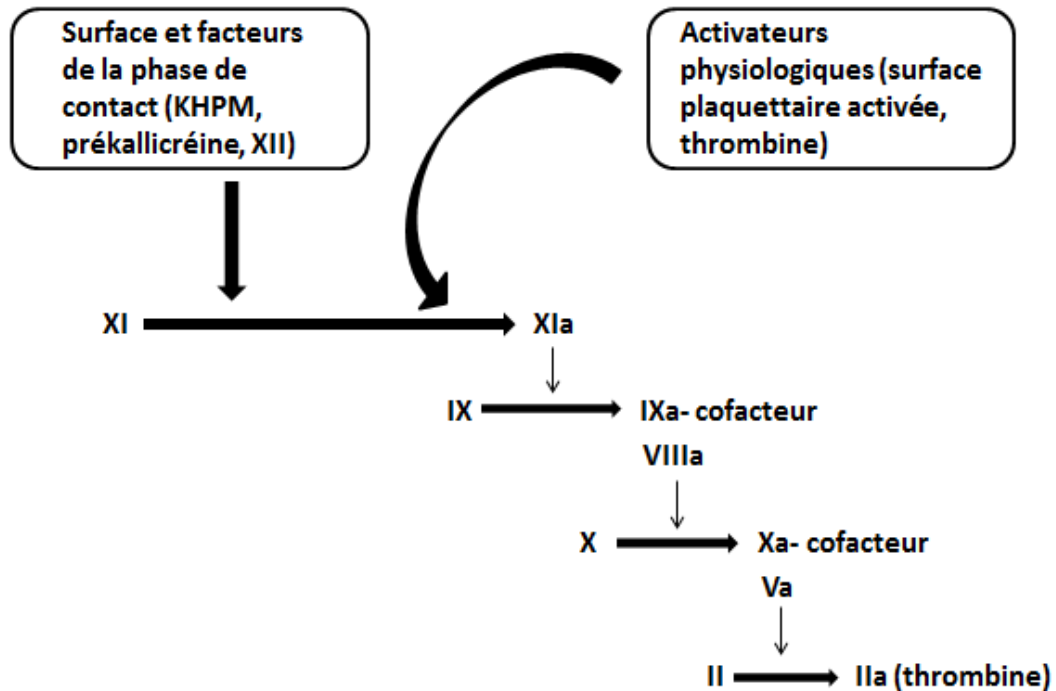


Figure 3: activation du facteur X par la voie endogène. (Schéma personnel d'après les références 3, 4, 7, 10, 11)

#### 2.4.2. Activation du facteur II

L'activation de la prothrombine (II) en thrombine (IIa) se fait par le facteur Xa qui forme un complexe équimolaire avec le co-facteur Va en présence d'ions calcium et des phospholipides anioniques exposés à la surface des plaquettes activées. (figure 4) Ce complexe appelé prothrombinase est construit sur le même modèle que le complexe IXa-phospholipides-VIIIa qui active le facteur X. Il va activer la prothrombine par scission de deux liaisons peptidiques. Cela va donner naissance à la thrombine. Pour ce faire il est nécessaire que le facteur V soit préalablement activé pour qu'il puisse interagir avec la prothrombine et le facteur Xa.

L'activation du facteur V se fait initialement par le facteur Xa. Puis une fois les premières molécules de thrombine formées, l'activation du facteur V se fera également par la thrombine elle-même. La formation de thrombine s'accélère puisqu'elle auto-amplifie sa propre formation.

Pour conclure la thrombine joue un rôle central dans les mécanismes de l'hémostase. Elle n'est pas seulement capable de transformer le fibrinogène en fibrine. Elle amplifie sa propre

formation en activant les facteurs V et VIII, mais aussi le facteur XI (de la voie endogène). Elle est aussi l'agoniste physiologique des plaquettes le plus puissant (Cf 2.2.).(3)

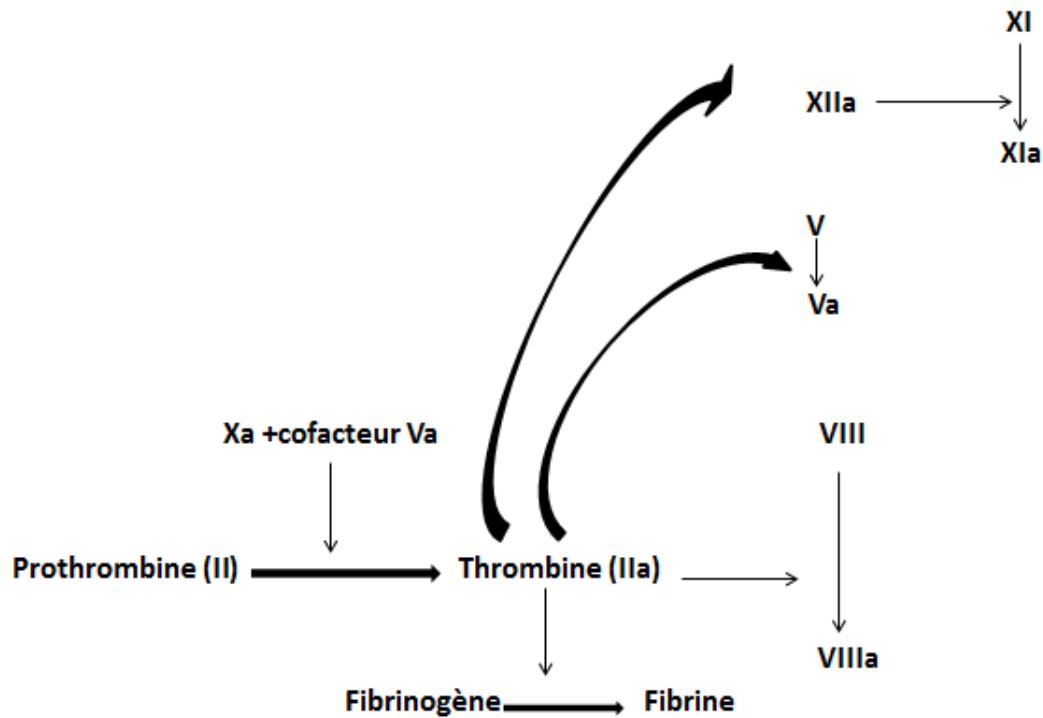


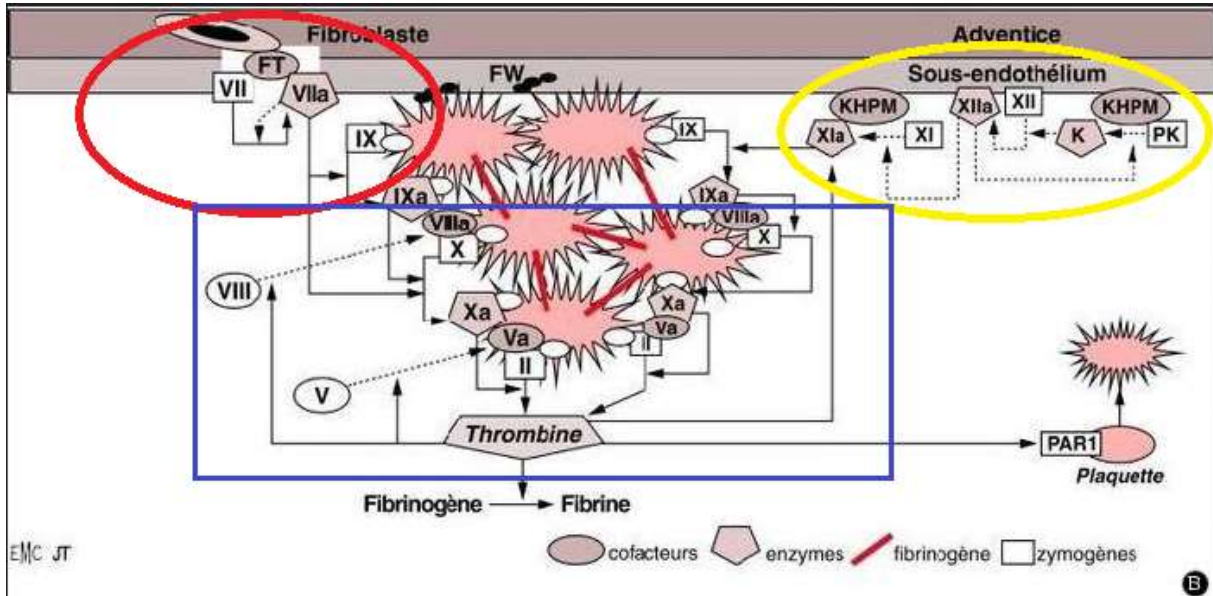
Figure 4: activation du facteur II par la voie commune. (Schéma personnel d'après les références 3, 4, 7, 10, 11)

### 2.4.3. Schéma global de la coagulation

Deux voies mènent à l'activation de la prothrombine en thrombine : la voie exogène et la voie endogène.

Ces deux voies ont pour objectif commun l'activation du facteur X. Elles se réunissent donc en un tronc commun. Ce tronc commun permet l'activation de la prothrombine en thrombine grâce au facteur Stuart activé. Puis l'activation de la fibrine en fibrinogène grâce à la thrombine précédemment formée.

Pour conclure sur les facteurs IIa et Xa, ils ne sont pas totalement indépendants l'un de l'autre au contraire. Le facteur Xa active la prothrombine en thrombine qui elle-même participe à l'activation du facteur X en Xa en activant les cofacteurs V et VIII. (Figure 5)



Légende :

Place de la voie endogène

Place de la voie exogène

Tronc commun final

Figure 5: schéma global de la coagulation.(7)

## 2.5. La régulation de la coagulation

En étudiant les voies d'activation de la coagulation, on se rend compte que les facteurs activés stimulent à leur tour leur propre activation. L'hémostase présente alors un effet « boule de neige » ou « explosif » grâce à ces nombreux rétrocontrôles activateurs.

Il existe donc nécessairement un ou plusieurs systèmes de contrôle à distance du processus de coagulation.

### 2.5.1. Par le flux sanguin

Plusieurs mécanismes contrôlent l'extension du processus de coagulation au-delà de son site initial.

Le premier mécanisme est le flux sanguin lui-même. Il dilue les enzymes de la coagulation, la thrombine et les monomères de fibrine.

C'est pourquoi dans les systèmes à bas débit (veines, cavités cardiaques), la stase est un facteur majeur du risque thrombotique. En effet, rappelons que, lors d'une brèche dans un vaisseau sanguin, le premier phénomène à se mettre en place est la vasoconstriction. Elle va diminuer le débit sanguin, ce qui va augmenter la concentration en enzyme de la coagulation. Et donc permettre d'amorcer l'hémostase.(4)

### 2.5.2. Par les inhibiteurs physiologiques

Le second mécanisme fait intervenir les inhibiteurs physiologiques de la coagulation. (Figure 6) Ils se trouvent sur la membrane endothéliale saine en aval de la brèche vasculaire. Ici l'endothélium présente un feutrage de sulfate d'héparane sur lequel se fixent les inhibiteurs.

L'antithrombine III est un des inhibiteurs physiologiques qui va se fixer aux sulfates d'héparane. Le complexe antithrombine-sulfates d'héparane est capable d'inhiber les facteurs activés de la coagulation, en particulier la thrombine. Il se forme ainsi une phase anti coagulante fixe à la surface des vaisseaux. Si la thrombine n'est pas inactivée par ce mécanisme, elle développera des propriétés antithrombotiques. Elle va se lier à son récepteur spécifique, ce qui induit la production par l'endothélium de prostacycline et d'oxyde d'azote (NO), qui sont de puissants inhibiteurs de l'activation plaquettaire. Par liaison avec un autre protéoglycane membranaire appelé thrombomoduline, elle perd toutes ses activités pro coagulantes et devient capable d'activer la protéine C du plasma, autre inhibiteur physiologique de la coagulation.

En association avec la protéine S (autre inhibiteur) et en présence de  $\text{Ca}^{2+}$  et de phospholipides, la protéine C activée clive les facteurs Va et VIIIa qui perdent leur fonction de cofacteurs.(4)

L'antithrombine III est une anti-sérine-protéase ayant des propriétés d'inhibition de la thrombine, des facteurs: Xa, IXa et XIa.

Le rôle de ces inhibiteurs est de limiter la formation de thrombine et donc le développement du caillot. Le déficit d'un de ces facteurs engendre un risque accru de thrombose.

Un autre mécanisme d'inhibition est possible grâce au TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire). L'inhibition se fait en deux étapes, nécessitant pour se déclencher que le facteur Xa ait été produit.

Dans un premier temps le TFPI se lie au facteur Xa, qui est alors inhibé.

Dans un second temps, le complexe facteur Xa-TFPI va se lier au complexe facteur VIIa-FT. Il se forme ainsi un complexe quaternaire au sein duquel le facteur Xa, le facteur VIIa et le facteur tissulaire n'ont plus d'activité. Le TFPI est présent dans le plasma et est lié à la membrane des cellules endothéliales. (4,12)

L' $\alpha$ 2-macroglobuline est un autre inhibiteur physiologique. Elle forme des complexes avec des enzymes de la coagulation. Les enzymes complexées par l'inhibiteur deviennent incapable d'exercer leur action vis-à-vis de leurs substrats. L' $\alpha$ 2-macroglobuline inhibe la thrombine et la kallikréine. Elle représente 25% de l'activité antithrombine du plasma, contre 75% pour l'antithrombine III.(3)

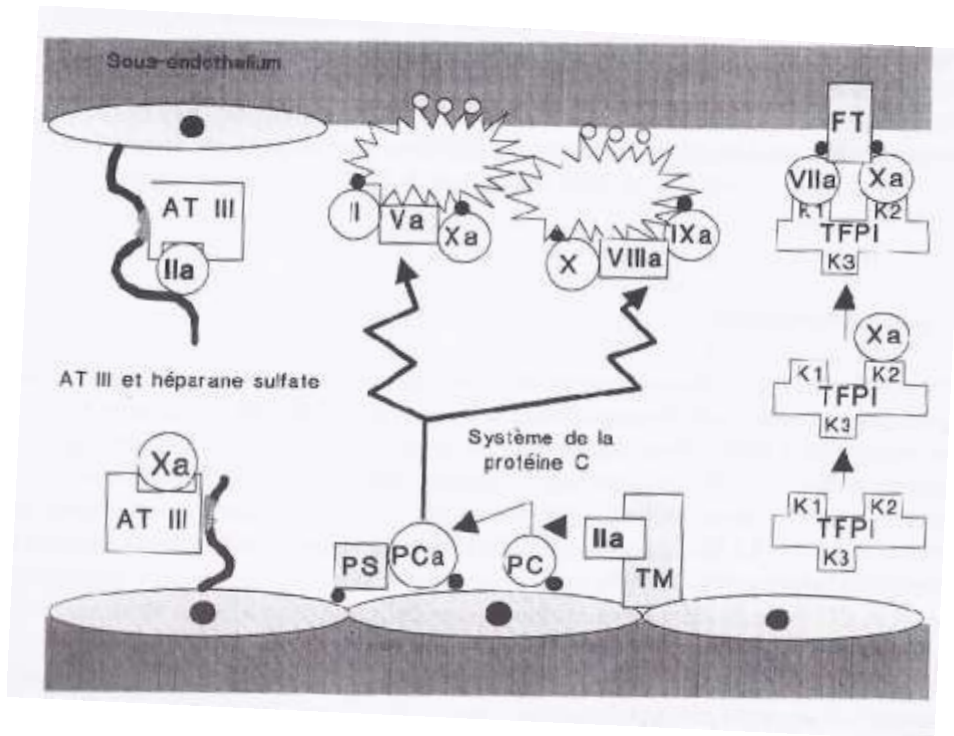


Figure 6: régulation de la coagulation par les inhibiteurs physiologiques.(3)

## 2.6. Fibrinolyse

Le système fibrinolytique joue un rôle très important dans la limitation de l'extension et dans le processus de résorption du caillot, contribuant au rétablissement de la perméabilité du vaisseau.

La fibrinolyse est impliquée dans deux fonctions principales :

- La dégradation de la matrice extracellulaire, qui exerce un rôle capital dans le phénomène de migration cellulaire.
- La dégradation des dépôts de fibrine intra- et extravasculaires.

Ce mécanisme se passe en deux étapes :

- Transformation du plasminogène en plasmine sous l'action d'activateurs (t-PA (activateur tissulaire du plasminogène), système contact (facteur XII et prékallitréine), u-PA (urokinase plasminogen activator)).
- Dégradation des substrats par la plasmine.

Dès la formation du thrombus, donc dès que les premières molécules de fibrine sont élaborées, le plasminogène présent dans le plasma et ses activateurs sont incorporés au caillot de fibrine.

Le plasminogène est activé en plasmine par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui se lie à la fibrine. L'activité du t-PA est ainsi multipliée par 1000.

Les traces de plasmine formées vont amplifier l'activité fibrinolytique locale. De même la fibrine partiellement digérée est susceptible de fixer un nombre plus important de molécules de plasminogène et de t-PA.

Il en résulte une digestion de la fibrine par la plasmine en produits de dégradation de la fibrine (PDF).

Ce processus de fibrinolyse reste cantonné à l'intérieur du caillot. En effet, le complexe plasminogène-fibrine a une affinité très forte pour l'activateur tissulaire du plasminogène.

La lyse prématurée du caillot est cependant prévenue par l'incorporation d'inhibiteurs dans le caillot.

Il existe cinq systèmes inhibiteurs principaux de l'activité de la plasmine en circulation : (Figure 7)

- L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1).
- Le facteur XIIIa qui limite la fibrinolyse en stabilisant la fibrine.
- L'activation du facteur XI par la thrombine au sein du caillot stimule l'activation d'un inhibiteur de fibrinolyse, ce qui a pour effet de supprimer les sites de fixation du plasminogène à la surface du caillot. (4,12)
- L' $\alpha_2$  antiplasmine.
- Le TAFI. (13)

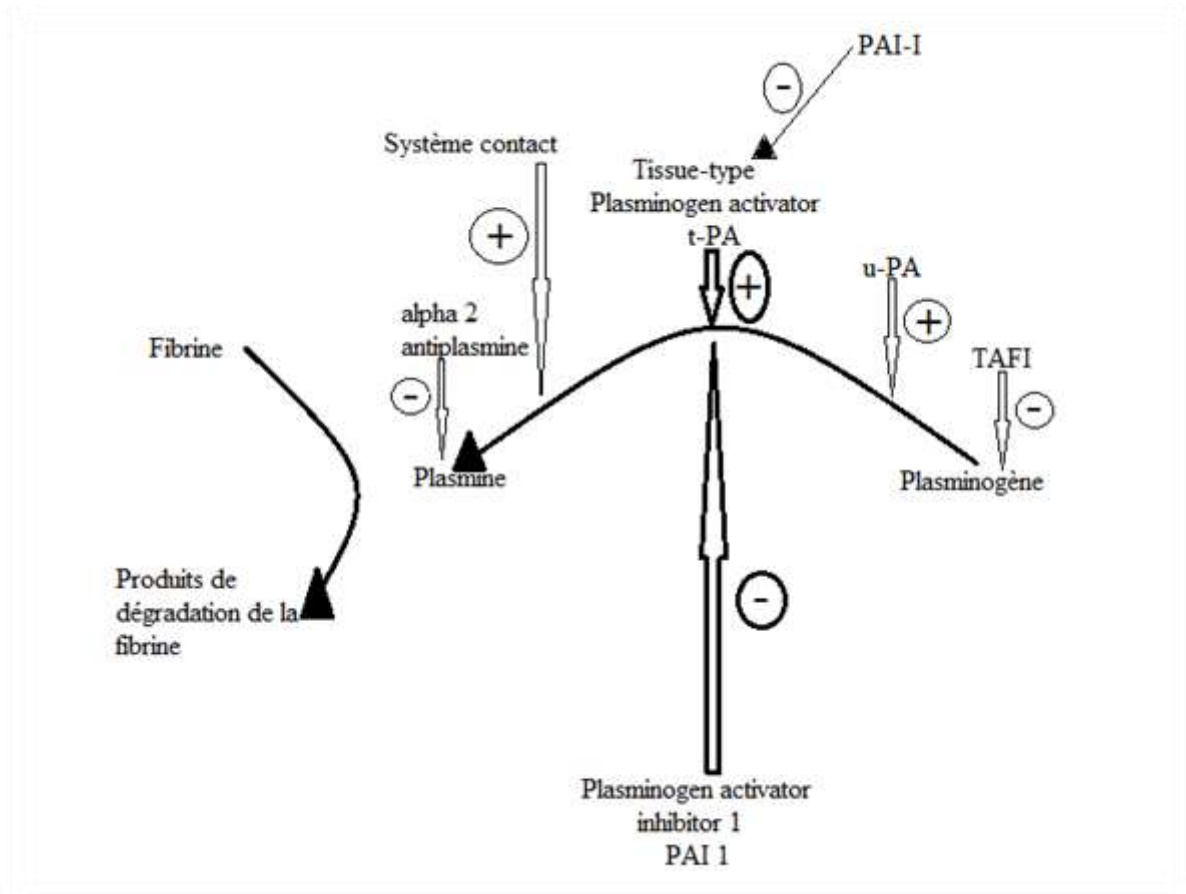


Figure 7: la fibrinolyse et sa régulation. (Schéma personnel d'après les références 4, 12, 13)

La fibrinolyse fonctionne donc comme une balance qui est activée d'un côté par le t-PA, le u-PA et le système de contact, puis inhibée de l'autre côté par le PAI, le TAFI et l' $\alpha$ 2-antiplasmine.

La fibrine dès sa formation favorise sa propre dégradation grâce à son affinité avec le t-PA. Donc un remaniement du caillot de fibrine se produit pour assurer son efficacité.



**L'essentiel :**

La coagulation est l'étape cible des nouveaux anticoagulants oraux. C'est la deuxième étape de l'hémostase dans laquelle un réseau de fibrine vient consolider le « clou plaquettaire », formant ainsi le « bouchon hémostatique ». Tout cela se passe en une dizaine de minute après la formation de la brèche vasculaire, grâce à une étroite collaboration entre l'hémostase primaire et la coagulation.

Les N.A.C.O ont une action ciblée sur deux des douze facteurs de la coagulation : le facteur Xa pour le Xarelto<sup>®</sup> et l'Eliquis<sup>®</sup> et le facteur IIa pour le Pradaxa<sup>®</sup>. Les facteurs de la coagulation peuvent être activés par deux voies différentes : la voie exogène qui commence par l'activation du facteur VII (ou facteur tissulaire) et la voie endogène qui commence par l'activation du facteur XI (dans le sous endothélium).

La coagulation est régulée par plusieurs systèmes :

- Le flux sanguin, qui ralentit grâce à la vasoconstriction. Le débit sanguin diminue ce qui permet une stase au niveau de la brèche, évite la dilution et augmente ainsi les chances de rencontre des éléments procoagulants.
- Les inhibiteurs physiologiques présents dans la membrane endothéliale saine en aval de la brèche.
- La fibrinolyse qui limite l'extension du processus et permet la résorption du caillot à la fin de la cicatrisation afin de redonner la perméabilité au vaisseau.

### 3. Exploration de la coagulation

L'exploration de la coagulation se fait en deux temps. Il existe des tests de première intention, simples, peu coûteux. Il existe également des tests de seconde intention plus spécifiques.

#### 3.1. Les tests de première intention

Il existe trois tests de première intention : Le TCA (temps de céphaline avec activateur), le TQ (temps de quick) et la mesure du taux de fibrinogène, soit par le temps de thrombine pour le fibrinogène actif ou alors le dosage du fibrinogène pour doser les produits de dégradation du fibrinogène.

Ils ont trois caractéristiques communes :

- Ces trois tests s'exécutent avec du plasma citraté et pauvre en plaquettes. Ils ne mesurent donc pas l'activité coagulante des plaquettes.
- Ils mesurent le nombre de secondes qui s'écoulent entre le déclenchement de la première réaction du test et le début de la formation du caillot. En conséquence, les chaînes de réactions terminales évaluées respectivement par ces trois tests sont les mêmes, soit la voie finale commune pour deux d'entre eux et la fibrinoformation pour les trois.
- Aucun d'entre eux n'évalue la stabilisation de la fibrine par le facteur XIII.

Une numération plaquettaire est donc toujours associée car une thrombopénie peut être la cause de certains désordres.(6)

##### 3.1.1. Le TCA

Cet examen consiste à activer la voie intrinsèque (système de contact) et la voie finale commune de la coagulation par différentes substances.

En effet le TCA est le temps de coagulation d'un plasma recalcifié en présence de phospholipides substitués des plaquettes sanguines, après activation complète du système de contact. (3)

Dans ce test, la céphaline est un phospholipide qui remplace les plaquettes. Donc le TCA n'est pas modifié en cas de thrombopénie.

La valeur normale moyenne du TCA varie entre 20 et 40 s, mais ces résultats varient selon les réactifs et les équipements utilisés. C'est pourquoi les résultats sont comparés à ceux d'un plasma témoin et le rapport normal est compris entre 0,8 et 1,2.

Il explore les facteurs suivants : facteur du système de contact XII, XI, KHPM, prékallikréine, facteurs IX, VIII, X, V, II, I.(10) (figure 8)

En fait seuls les facteurs VII et XIII et l'activité coagulante des plaquettes ne seront pas évalués dans ce test. Le tout début de la voie intermédiaire et la voie extrinsèque ne sont pas analysés par le TCA.

Ce test est d'une grande valeur car il est le seul des trois tests de première intention à être sensible aux facteurs intervenant dans l'amplification de la coagulation (facteurs XI, IX, et VIII). Il est sensible aux déficits en facteurs X, V, II et en fibrinogène.

Enfin, il sert à l'adaptation posologique de l'héparine non fractionnée.(4)

Les causes d'un allongement de ce test peuvent être soit un déficit en protéines de coagulation, soit la présence d'un inhibiteur de la coagulation comme un anticoagulant circulant ou une héparine.(11)

### 3.1.2. Le TQ

Le temps de quick est le temps de coagulation du plasma recalcifié en présence d'un excès de facteur tissulaire, encore appelé thromboplastine.

La thromboplastine active le facteur VII et la voie extrinsèque.

Il explore donc la voie exogène.

Du fait de cet excès l'activation du facteur X par le complexe facteur VII-facteur tissulaire est directe et ne passe pas par le facteur IX. Le TQ explore donc les facteurs VII, V, X, II et le fibrinogène. Il court-circuite totalement la partie précoce de la voie intrinsèque. (Figure 8)

Le temps de quick mesure directement les secondes écoulées entre l'addition de la thromboplastine et la coagulation du spécimen de plasma.

Les valeurs normales du TQ sont comprises entre 10 et 14 s, mais l'usage est de les transformer en pourcentage. On obtiendra ainsi le taux dit de prothrombine ou TP. Pour cela on se réfère à une droite de conversion construite par chaque laboratoire avec ses réactifs. Il suffira donc de reporter le TQ obtenu sur cette droite, nommée « droite de Thivolle » pour obtenir ce pourcentage.

Les résultats du TP sont normalement compris entre 70 et 100%.

Tout comme pour le TCA, les résultats varient considérablement selon la thromboplastine et les équipements utilisés.

L'INR (International Normalized Ratio), est une des variantes du TP, utilisée pour le suivi de routine des patients sous AVK. Il normalise les résultats. Chaque préparation et chaque lot de thromboplastine sont calibrés par rapport à une norme internationale de haute sensibilité. Ainsi l'INR n'est pas fonction du laboratoire où il est effectué. Il permet alors la surveillance des anticoagulants oraux type AVK.(6)

Les causes d'un allongement peuvent être soit un déficit congénital en facteur VII, X, V, ou II, soit un déficit acquis (ce qui est plus fréquent) ce qui peut être dû aux maladies hépatiques, une carence en vitamine K ou à une fibrinogénolyse, soit encore par des inhibiteurs de la voie extrinsèque (anticoagulants, héparine ou dysfibrinogénémie congénitale).

Un allongement du TQ équivaut à un risque hémorragique. Ce risque augmente au fur et à mesure que le TP baisse. (4,11)

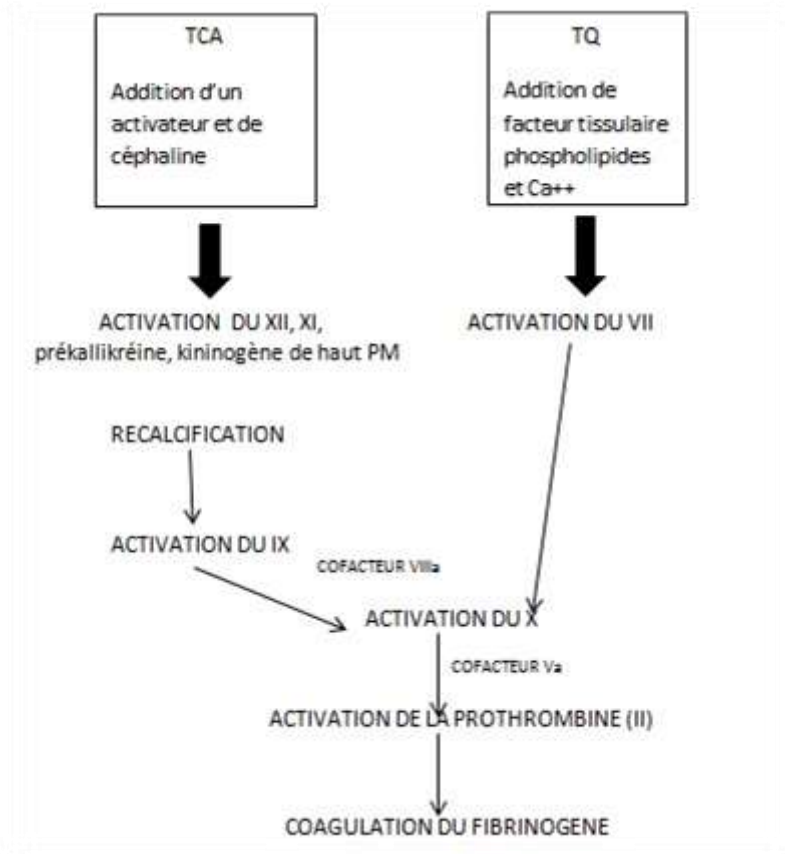


Figure 8: comparaison TQ et TCA.(4)

### 3.1.3. Le taux de fibrinogène ou temps de thrombine

Ce sont les deux tests de dépistage de la fibrinoformation et de la fibrinolyse.

#### 3.1.3.1 Le temps de thrombine

C'est un test très utile et simple qui explore la phase finale de la coagulation.

Une solution de thrombine est ajoutée au plasma citraté et on mesure le temps d'apparition du caillot de fibrine.

Le temps de thrombine normal se situe entre 15 et 20 secondes.

En revanche ce test n'évalue pas l'action stabilisatrice du facteur XIIIa sur la fibrine.(6)

### 3.1.3.2 Le dosage du fibrinogène

La mesure du taux de fibrinogène par une méthode fonctionnelle remplace le plus souvent le temps de thrombine, et explore comme lui la dernière étape de la coagulation.

Le taux normal de fibrinogène est compris entre 2 et 4 g/l chez l'adulte. Il augmente en cas de syndrome inflammatoire.

Le test est sensible aux déficits en fibrinogène et aux anomalies qualitatives de celui-ci. Ce test est fait très fréquemment car ces anomalies peuvent être responsables de troubles graves de la coagulation.(4)

Tableau II: les tests de première intention.(11)

Secteur exploré	Tests de dépistage	Analyses spécifiques appropriées	Examens complémentaires (déficits rares ou non détectés)
Voie intrinsèque	Temps de céphaline activé	Recherche d'un anticoagulant circulant Dosage des facteurs VIII, IX, XI, et II	Dosage de la prékallicroïne et du kringénogène de haut poids moléculaire
Voie extrinsèque	Temps de quick	Dosage des facteurs VII, X, V, II et du fibrinogène Recherche d'un anticoagulant circulant	
Fibrinoformation et fibrinolyse	Temps de thrombine  Dosage du fibrinogène	Dosage du fibrinogène Recherche d'une héparinémie et d'une dysfibrinogénémie  Dosage des produits de dégradation du fibrinogène et des D-dimères Tests pour dépister une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée)	Dosage du facteur XIII  Dosage de l'alpha-2-antiplasmine

### 3.2. Les tests de seconde intention

Ces tests de seconde intention ont pour objectif d'identifier et de quantifier une anomalie de la coagulation qui aurait été préalablement repérée lors de tests de première intention.

Ils dosent individuellement les facteurs de la coagulation.

Pour mesurer la quantité d'un facteur de coagulation, le plasma du patient est dilué dans un plasma réactif sélectivement dépourvu du facteur à mesurer. Le test devient ainsi sensible au seul taux de ce facteur, qu'il est alors facile de quantifier par référence à une courbe d'étalonnage établie dans les mêmes conditions à l'aide d'un plasma titré.

Ces tests sont donc très intéressants pour les nouveaux anticoagulants oraux qui n'ont pas encore de test approprié.

Ces tests dérivent des tests TQ et TCA.

La mesure des taux de facteurs II, V, VII, X repose sur un test dérivé du TQ.

Quant à celle des facteurs de contact, XII, XI, VIII, et IX repose sur un test dérivé du TCA.

Il existe aussi des tests qui dosent les inhibiteurs de la coagulation. On les prescrit plutôt dans le cadre du bilan biologique des thromboses.(4)



**L'essentiel :**

L'exploration de la coagulation se fait en deux temps. Il existe des tests de première intention, simples, peu coûteux, et des tests de seconde intention plus poussés.

Les tests de première intention sont :

- TCA : il étudie la voie endogène
- TQ : il étudie la voie exogène
- Taux de fibrinogène ou temps de thrombine : il étudie la phase finale de la coagulation.

Les tests de seconde intention ont pour but d'identifier et de quantifier une anomalie de la coagulation qui aurait été préalablement repérée lors des tests de première intention. Ils dosent individuellement les facteurs de la coagulation.

## 4. Processus de cicatrisation des plaies de la cavité buccale et devenir du caillot

### 4.1. Les différentes phases de cicatrisation

Lors d'une lésion tissulaire, de nombreux mécanismes cellulaires et moléculaires se mettent en place pour réparer cette brèche. D'après Cutright, la cicatrisation se déroule en trois phases successives :

- la phase d'hémostase
- la phase proliférative
- la phase de maturation. (14)

### 4.2. La phase d'hémostase

Les mécanismes de la phase d'hémostase ont été traités plus haut. Ils aboutissent à la formation du caillot et à l'arrêt de la brèche vasculaire.

### 4.3. La phase proliférative

La phase proliférative est la phase de réparation cellulaire de la plaie. On distingue deux types de réparations de première intention et celle de seconde intention.

La réparation de première intention est le mode de cicatrisation qui se produit lorsque, après un acte de chirurgie orale, les berges de la plaie sont hermétiquement repositionnées et suturées. Comme par exemple en chirurgie muco-gingivale.

Dans la réparation de seconde intention, comme par exemple après une avulsion dentaire, les bords de la plaie restent éloignés l'un de l'autre. L'alvéole va être comblée par le caillot sanguin. L'absence de formation de caillot ou la mauvaise formation de celui-ci expose le patient à un risque hémorragique plus important.

La réparation par seconde intention est plus longue et se fait à partir de la profondeur de la surface épithéliale. Elle se passe en deux étapes :

- **La phase détersion** ou de nettoyage qui se produit juste après le comblement de l'alvéole par le caillot sanguin. L'afflux des leucocytes vers l'alvéole, comblée par le caillot sanguin, permet la détersion de la plaie par phénomène de phagocytose. C'est ce qu'on nomme aussi la détersion chimique. Cependant ce nettoyage est plus lent à obtenir que celui obtenu mécaniquement à la curette lors du parage alvéolaire.
- **La phase de réparation** commence seulement à partir du troisième ou quatrième jour après l'extraction et se déroule en quatre temps ;
  - **Le comblement** : le caillot comblant initialement l'alvéole est progressivement remplacé par un tissu de granulation bourgeonnant et facilement hémorragique en raison de sa pénétration par les néovaisseaux provenant des artères alvéolaires gingivales et apicales. Cette néovascularisation se produit à partir du troisième jour après l'extraction. Attention ce tissu de granulation reste très facilement hémorragique jusqu'au sixième jour. Donc gare aux sollicitations mécaniques telles que les mouvements de langue, des aliments trop durs...
  - **La contraction** se fait vers le sixième ou huitième jour. Le tissu commence à s'organiser, on observera dans l'alvéole un tissu conjonctif jeune et un début d'ossification en périphérie de celui-ci.
  - **L'épithélialisation** commence à partir du 14<sup>ème</sup> jour. Elle commence au niveau des berges de la plaie où se produit une division cellulaire qui permet la formation d'une couche d'épithélium mince qui va recouvrir le conjonctif préalablement formé.
  - **L'ostéogénèse** : la reconstruction osseuse alvéolaire commence à partir de la huitième semaine post-extractionnelle. Aboutissant à un cal osseux visible sur les clichés radiographiques. (15)

#### 4.4. La phase de maturation

La maturation est la phase la plus longue. Elle peut durer jusqu'à plus de deux mois. On nomme aussi cette phase « phase de remodelage ». Le tissu de granulation diminue progressivement pour laisser place à une structure collagénique plus dense. Le réseau vasculaire se remet également en place.

C'est la restitution du tissu ad-integrum.

#### 4.5. Equilibre fibrinolyse/ fibrinogénèse

Au cours de la cicatrisation, au niveau du caillot, l'équilibre entre la fibrinogénèse et la fibrinolyse varie.

Pendant la phase de détersion, qui dure deux à trois jours, le caillot sanguin est à peine formé et se voit renforcé par la fibrine. C'est une phase de fibrinogénèse importante. La balance fibrinolyse/fibrinogénèse est en faveur de la fibrinogénèse.

Pendant la phase de réparation, la balance fibrinolyse/fibrinogénèse va évoluer. Les sept jours suivants, la balance fibrinolyse/fibrinogénèse atteint un équilibre. De telle sorte que le caillot reste stable. Puis elle bascule progressivement en faveur de la fibrinolyse, pour ensuite retrouver le même équilibre qu'avant la brèche vasculaire.

La présence d'anticoagulants oraux inhibe partiellement la fibrinogénèse et n'a aucune action sur la fibrinolyse.

Etant donné que dans les deux trois premiers jours, physiologiquement, la fibrinogénèse est supérieure à la fibrinolyse, son inhibition partielle n'a pas de grosses conséquences cliniques. Cependant il est parfois possible de constater un faible saignement continu aboutissant à la formation d'un caillot aberrant qui s'étoffera durant cette période.

En revanche lors des sept jours suivants, où l'on observe un équilibre entre fibrinogénèse et fibrinolyse, son inhibition partielle a des conséquences cliniques. En effet nous sommes dans la situation où la fibrinolyse est en fait supérieure à la fibrinogénèse. Si rien n'est fait le caillot devient de moins en moins fibrineux et fini par rompre. C'est l'hémorragie secondaire classique à partir de 48-72 heures. Il faut donc mettre en place un protocole permettant de limiter la fibrinolyse pour rétablir l'équilibre durant cette période entre fibrinogénèse et fibrinolyse. (Cf 4.5)

Nous avons vu que l'enzyme centrale de la fibrinolyse est la plasmine qui dérive d'un précurseur plasmatique inactif : le plasminogène. Ce dernier va être activé et transformé en

plasmine dès que la fibrine sera synthétisée, c'est-à-dire dès le début des réactions de coagulation.

L'acide tranexamique se fixe sur le plasminogène et y reste lié pendant sa transformation en plasmine. Le complexe acide tranexamique-plasmine aura une activité lytique considérablement diminuée vis-à-vis de la fibrine. L'acide tranexamique est donc une molécule de choix pour inhiber partiellement la fibrinolyse et sera donc intégré dans les protocoles de chirurgie sous N.A.C.O.(16)

**L'essentiel :**

La cicatrisation des plaies se déroule en trois phases successives :

- La phase d'hémostase (nous l'avons étudiée dans le chapitre 2)
- La phase proliférative : qui est une phase de réparation cellulaire. Deux types de réparation existent :
  - Réparation de première intention, lorsque les berges peuvent être rapprochées.
  - Réparation de seconde intention, lorsque les berges ne peuvent être rapprochées. Elle est plus longue et se déroule en quatre étapes (comblement, contraction, épithélialisation et ostéogénèse).
- La phase de maturation : la dernière et la plus longue (~2 mois). Elle permet la restitution du tissu ad-intégrum.

La cicatrisation est possible grâce aux variations de la balance fibrinolyse/fibrinogénèse. La présence d'anticoagulant a une influence sur la cicatrisation. Cependant, ces conséquences peuvent être contenues les trois premiers jours par la tendance plus forte à la fibrinogénèse qu'à la fibrinolyse. En revanche à partir du quatrième jour, la balance fibrinolyse/fibrinogénèse évolue en faveur de la fibrinolyse. Le caillot se trouve donc doublement fragilisé (fibrinolyse et anticoagulant), ce qui provoque parfois une hémorragie secondaire entre 48 et 72 heures. C'est pourquoi en cas de prise d'anticoagulant nous intégrons en post-opératoire l'acide tranexamique qui va inhiber la fibrinolyse physiologique.

## 5. Pharmacologie des N.A.C.O

### 5.1. Caractéristiques communes des N.A.C.O expliquées par rapport aux autres anticoagulants

Les nouveaux anticoagulants oraux (N.A.C.O) ont un mécanisme d'action qui diffère des antagonistes de la vitamine K (AVK) et des héparines (HNF et HBPM).

Ces nouvelles molécules présentent des caractéristiques communes. Elles ont une action directe, spécifique, compétitive et réversible.

#### 5.1.1. Action directe

Les N.A.C.O ont une action directe sur les facteurs de coagulation déjà activés (Xa ou IIa), qu'ils soient libres ou liés au thrombus pour la thrombine. Ce qui réduit leur délai d'action comparé aux AVK. En effet les AVK agissent plus en amont dans la cascade de coagulation.

Prenons par exemple le fonctionnement des héparines. Elles sont qualifiées d'inhibiteurs indirects car elles ne peuvent pas exercer leur activité qu'en présence d'antithrombine (AT).

L'antithrombine est une protéine produite par le foie et joue le rôle de cofacteur indispensable à l'action anticoagulante de l'héparine. Elle établit des liaisons covalentes avec les facteurs Xa et IIa et les inhibe.

Contrairement aux héparines, les nouveaux anticoagulants oraux peuvent donc exercer pleinement leur activité en l'absence d'antithrombine. Ils ont une action directe. C'est pourquoi on les appelle aussi anticoagulants oraux directs (A.O.D).

C'est également le cas pour les AVK qui n'ont pas besoin de cofacteur.

#### 5.1.2. Action spécifique

Les nouveaux anticoagulants ont chacun une action spécifique sur un des facteurs activés. (Figure 9)

Seuls deux des douze facteurs de la coagulation sont concernés par ces nouvelles molécules : le facteur IIa et le facteur Xa. Pour mémoire le Dabigatran a une action spécifique sur le facteur IIa (thrombine). Tandis que le Rivaroxaban et l'Apixaban ciblent le facteur Xa (Stuart activé).

Les AVK quant à eux ne sont pas spécifiques car ils agissent sur plusieurs facteurs de la coagulation en même temps (X, IX, VII, II)

De même pour les héparines. Elles agissent également sur plusieurs facteurs (XIIa, XIa, IXa, Xa, XIIIa, prékallicréine)

### 5.1.3. Compétitifs

Qu'est qu'un antagoniste compétitif ?

C'est un ligand d'un récepteur s'opposant à la liaison de l'agoniste endogène (médiateur) en se liant à un site de liaison de l'agoniste.

La réponse à la liaison de l'antagoniste correspond à la diminution de la réponse au médiateur endogène : l'antagoniste n'a pas d'effet par lui-même mais ne fait que diminuer l'effet du médiateur. (17)

Les N.A.C.O sont compétitifs d'enzymes. Agissant sur les facteurs de coagulation déjà activés, les nouveaux anticoagulants oraux entrent en compétition avec ceux-ci (Xa ou IIa).

Les A.V.K sont eux aussi des antagonistes compétitifs. Ils sont en compétition avec la vitamine K et se fixent sur les sites d'activation enzymatique de l'oxydo-réductase avec des liaisons covalentes. Ainsi ils empêchent la  $\gamma$ -carboxylation dans laquelle la vitamine K est le cofacteur de la carboxylase. Les AVK inhibent donc l'activation des facteurs Vitamine K dépendants (X, VII, IX, II) et de deux protéines inhibiteurs physiologiques (protéine C et S).

La concentration en vitamine K peut varier ce qui demande une adaptation quasi quotidienne de la posologie. On ne retrouve pas ce problème pour les nouveaux anticoagulants oraux, où la concentration des facteurs Xa et IIa ne varie pas de la sorte.



### 5.1.4. Action réversible

On considère que les N.A.C.O ont une action réversible, car ils n'établissent pas de liaisons covalentes à l'inverse des AVK ou des héparines. (1, 18)

Tableau III: mécanisme d'action des anticoagulants. (Tableau personnel à partir des références 1, 17, 18)

	NACO	AVK	Héparines
Directs ?	Oui	Oui	Non Besoin d'AT
Spécifiques ?	Oui (Xa ou IIa)	Non (X, VII, XI, II)	Non (XIIa, XIa, IXa, Xa, XIIIa, prékallicréine)
Réversibles ?	Oui	Non	Non
Compétitifs ?	Oui (des facteurs Xa ou IIa)	Oui (de la vitamine K)	Non

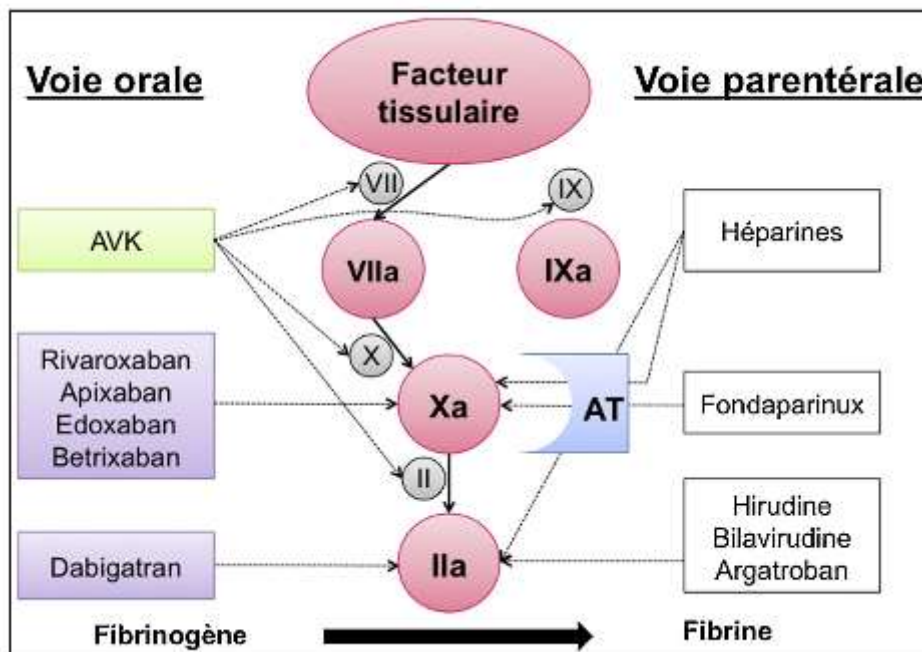


Figure 9: cible pharmacologique des anticoagulants.(19)

## 5.2. Les N.A.C.O ayant une A.M.M (Pradaxa<sup>®</sup>, Xarelto<sup>®</sup>, Eliquis<sup>®</sup>)

Face aux limites d'utilisation des AVK, qui nécessitent une adaptation posologique en fonction des résultats du suivi biologique, et du risque important d'interactions avec les aliments ou d'autres médicaments, de nouveaux anticoagulants ont été mis sur le marché depuis quelques années.(20) Il existe désormais des alternatives aux AVK.

Il s'agit de deux nouvelles classes d'anticoagulants :

- Les inhibiteurs directs non peptidiques de la thrombine (IDT), dont la dénomination commune se termine par « gatran »
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa (IDXa), avec une dénomination commune terminée par « xaban ». Les IDT et IDXa sont des petites molécules issues de synthèse chimique.

Ces molécules ont une action sur la coagulation et leur effet est immédiat. Elles inhibent directement et de façon réversible, l'activité de la thrombine pour les IDT et le facteur Xa pour les IDXa, même quand ces derniers sont liés à la fibrine dans un thrombus.(21)

Trois médicaments ont été enregistrés par différents organismes de santé dans de nombreux pays. Il s'agit du dabigatran ou Pradaxa<sup>®</sup>, inhibiteur direct et réversible de la thrombine ou facteur IIa d'une part, du rivaroxaban ou Xarelto<sup>®</sup> et de l'apixaban ou Eliquis<sup>®</sup>, inhibiteurs directs et réversibles du facteur Xa, d'autre part.(1)

Nous allons étudier les propriétés pharmacologiques de ces trois molécules.

## 5.3. Pharmacodynamie

### 5.3.1. Définition de la pharmacodynamie

La pharmacologie décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme (22)

### 5.3.2. Dabigatran étexilate (Pradaxa<sup>®</sup>)

Le dabigatran étexilate (Pradaxa<sup>®</sup>) appartient au groupe des antithrombotiques. C'est une molécule de petite taille administrée sous forme de prodrogue, le dabigatran étexilate, car son caractère très lipophile empêche l'administration du dabigatran en l'état. Sa petite taille le rend capable d'inhiber la thrombine qu'elle soit libre ou liée au thrombus. Après administration orale, le dabigatran étexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran, par hydrolyse catalysée par une estérase, dans le plasma et dans le foie.

Le dabigatran est un inhibiteur direct puissant, compétitif et réversible de la thrombine (facteur IIa de la coagulation) et de l'agrégation plaquettaire induit par cette enzyme.

Le dabigatran a reçu une A.M.M pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et pour l'embolie systémique en cas de fibrillation atriale non valvulaire associée à au moins un facteur de risque.

A savoir :

- Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%
- Insuffisance cardiaque symptomatique
- Age > 75 ans
- Age > 65 ans, associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle. (23, 24, 25)

### 5.3.3. Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>)

Le rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), dérivé oxazolidinone, est une molécule de très petite taille et de faible poids moléculaire.

Il appartient lui aussi au groupe des antithrombotiques. C'est un inhibiteur hautement sélectif du facteur Xa (stuart activé) de la coagulation, doté d'une biodisponibilité par voie orale. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement de

thrombus. Son effet d'inhibition directe s'exerce à la fois sur le facteur Xa libre, en phase fluide, à une IC50= 75 nM (concentration inhibitrice médiane), et sur le complexe que forme celui-ci avec la prothrombinase, à une IC50= 2.1 nM. Le rivaroxaban n'inhibe pas directement la thrombine (facteur IIa) et aucun effet direct sur les plaquettes n'a été démontré. (26, 27)

Le rivaroxaban a reçu une A.M.M pour les mêmes indications que le dabigatran. C'est-à-dire pour la prévention des A.V.C et des embolies systémiques chez des patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire et au moins un facteur de risque. (HAS)

#### 5.3.4. Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)

L'apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) appartient aussi au groupe des antithrombotiques. Plus précisément il fait partie de la même catégorie que le rivaroxaban. L'apixaban est un inhibiteur oral, puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. L'apixaban inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase. L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe de façon indirecte l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

L'apixaban ne nécessite pas d'antithrombine pour exercer son activité antithrombotique.

L'apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) est le dernier arrivé sur le marché et a reçu une A.M.M en avril 2013 pour la thromboprophylaxie de la maladie thromboembolique (M.T.E.V) plus particulièrement pour les patients adultes opérés pour une pose programmée d'une prothèse totale de hanche ou de genou.

Il représente une alternative à l'énoxaparine (ou Lovenox<sup>®</sup> en sous cutané) sur lequel il a une supériorité d'efficacité modeste sans sur-risque hémorragique évident. De plus il semble montrer un rapport efficacité antithrombotique/ risque hémorragique du même ordre que celui de dabigatran et rivaroxaban. (28)

Pour conclure, les N.A.C.O, contrairement aux A.V.K, agissent de façon spécifique et directe sur les facteurs de la coagulation activés. Il n'y a donc pas de délai d'action. Deux cibles font l'objet d'une inhibition spécifique, la thrombine activée ou facteur IIa qui sera inhibée par le dabigatran, et le facteur Xa qui est la cible du rivaroxaban et de l'apixaban.(19)

## 5.4. Pharmacocinétique

### 5.4.1. Définitions

La pharmacocinétique :

Branche de la pharmacologie étudiant le devenir des médicaments dans l'organisme. C'est-à-dire leur absorption, diffusion, métabolisme et élimination. (17, 22)

La demi-vie :

Temps nécessaire pour que soit réduite de moitié la concentration sanguine d'un médicament. (17)

Le métabolite :

Produit intermédiaire résultant de la transformation d'une substance chimique dans l'organisme lors d'un processus métabolique. (22)

La biodisponibilité :

Vitesse et taux d'absorption d'un principe actif à partir d'une préparation pharmaceutique donnée, déterminés au moyen de la courbe temps/concentration dans la circulation générale, ou par la mesure de l'excrétion urinaire. (22)

### 5.4.2. Introduction

Les N.A.C.O se caractérisent par une pharmacocinétique dépendante de transporteurs et un métabolisme hépatique sous l'action des cytochromes P450 pour certains d'entre eux.

Tous les N.A.C.O sont des substrats de la glycoprotéine P. Cette glycoprotéine membranaire appartient à la famille des transporteurs ATP-binding cassette. Elle joue un rôle de pompe d'efflux vis-à-vis de nombreux médicaments et limite leur passage à travers les différentes barrières de l'organisme. On la retrouve au niveau intestinal, en particulier, où elle limite l'absorption du dabigatran étexilate, mais aussi au niveau du rein où elle joue un rôle dans l'élimination du rivaroxaban et de l'apixaban.

Contrairement au dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban subissent une dégradation métabolique au niveau hépatique par le CYP3A4/3A5. Le rivaroxaban est aussi métabolisé par le CYP2J2 (cytochrome P450).

Le métabolisme hépatique ne constitue pas une voie d'élimination exclusive comme pour les A.V.K. L'élimination se fait majoritairement sous forme active pour le dabigatran et sous forme mixte de métabolites ou active pour le rivaroxaban et l'apixaban.(19)

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des N.A.C.O sont présentées ci-après.

#### 5.4.3. Dabigatran étexilate (Pradaxa<sup>®</sup>)

Le dabigatran étexilate est métabolisé par des estérases du plasma pour le convertir dans sa forme active, le dabigatran. Il subit une élimination mixte, rénale sous forme inchangée à 80%, et rénale après glucuroconjugaison (réaction chimique qui produit une nouvelle molécule par fixation sur un substrat d'une molécule d'acide glucuronique) hépatique à 20% aboutissant à des métabolismes actifs. Le métabolisme hépatique ne passe pas par les voies du cytochrome P450. Il n'y a donc pas d'interactions médicamenteuses significatives à partir de ces voies métaboliques. De plus le métabolisme hépatique étant partiel, l'insuffisance hépatique ne modifie pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques du dabigatran. En revanche l'insuffisance rénale sévère est une contre-indication à l'administration du dabigatran car son élimination rénale représente 80%. (29, 30)

La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6,5% après une administration orale de Pradaxa<sup>®</sup>. La biodisponibilité est faible ce qui impose de prescrire des posologies importantes. Le pic de concentration maximale est atteint entre 0,5 et 2 heures après la prise. Il possède une demi-vie d'environ 14 à 17 heures. Elle est prolongée en cas de troubles de la fonction rénale. La pharmacocinétique du dabigatran est linéaire, dose-dépendante et prévisible. (19)

#### 5.4.4. Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>)

Comparé à l'autre molécule anti-Xa, l'apixaban, le métabolisme du rivaroxaban s'effectue aux 2/3 (vs 1/2) via le cytochrome P450 (3A4) et la P-glycoprotéine, une pompe d'efflux cellulaire.(27)

Le rivaroxaban est rapidement absorbé, le pic de concentration maximale est obtenu 2 à 4 heures après la prise du comprimé. L'absorption orale du Xarelto<sup>®</sup> est presque totale et sa biodisponibilité orale est élevée de l'ordre de 80 à 100%. La demi-vie terminale d'élimination est de 7 à 11 heures. Son élimination est à la fois rénale (2/3), sous forme inchangée (active) et sous forme de métabolites inactifs, mais également biliaire (1/3). (1, 25, 27)

#### 5.4.5. Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)

L'apixaban, comme le rivaroxaban, est un substrat du cytochrome P450 pour la moitié, à l'inverse du Pradaxa<sup>®</sup> qui n'est pas métabolisé par le cytochrome P450.

La biodisponibilité absolue pour l'apixaban est d'environ 50%. L'apixaban est rapidement absorbé et le pic de concentration maximale s'observe 2 à 4 heures après la prise du comprimé. Les voies d'élimination de l'apixaban sont multiples, 1/3 par voie rénale et 2/3 par voie biliaire. Une contribution supplémentaire des excrétions biliaires et intestinales ont été observées. Sa demi-vie est d'environ 10-14 heures.(25)

#### 5.4.6. Conclusion

De par leurs propriétés de pharmacocinétiques, ces N.A.C.O ont un délai d'action rapide limitant la nécessité de réaliser un relai avec un anticoagulant injectable (HBPM) dans le cas d'un traitement d'urgence. De plus, on peut utiliser des posologies fixes ce qui simplifie l'usage pour les patients car une monodose par jour suffit. Attention toutefois à ne pas banaliser ce genre de traitement à cause de sa simplicité d'usage.

Compte tenu de la demi vie très courte de ces molécules, une attention particulière doit être portée à l'observance du traitement, tant pour en assurer l'efficacité que pour prévenir de tout risque iatrogène d'hémorragie. Le patient doit être sensible à l'importance de l'auto surveillance, en particulier de signes évocateurs d'hémorragie (hématomes spontanés, épistaxis, hématuries, selles noires...) pouvant annoncer un potentiel surdosage.(20)

Tableau IV: principales caractéristiques pharmacocinétique des nouveaux anticoagulants oraux et des AVK. (Tbleau personnel à partir des références 1, 17, 19, 20, 22, 25, 27, 29, 30)

Type d'anticoagulant	AVK	Pradaxa <sup>®</sup>	Xarelto <sup>®</sup>	Eliquis <sup>®</sup>
Cible pharmacologique	VKORC	IIa	Xa	Xa
Biodisponibilité	~ 100%	6.5%	80-100%	50%
Fixation aux protéines plasmatiques	>97%	35%	95%	87%
Demi-vie	8-45h	14-17h	7-11h	10-14h
Concentration max	2-6h	0.5-2h	2-4h	2-4h
Elimination	Métabolique majeure et rénale	80% rénale forme active 20% rénale et biliaire sous forme de métabolites	2/3 rénale forme active et métabolites 1/3 biliaire	1/3 rénale 2/3 biliaire

VKORC : vitamine K oxydo réductase complexe

NB : moins les anticoagulant peuvent se fixer aux protéines plasmatiques, moins grande est la thrombopénie.

## 5.5. Conclusions de la commission de transparence

### 5.5.1. Pradaxa<sup>®</sup>

La commission considère que Pradaxa<sup>®</sup> n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux A.V.K.

En effet, à la posologie de 150 mg 2x/j, le dabigatran est plus efficace que la warfarine mais les effets secondaires sont plus importants.

A la posologie de 110 mg 2x/j, aucune infériorité n'a été démontrée par rapport à la Warfarine.



De plus l'absence de surveillance hémostatique ne doit pas conduire à privilégier sa prescription par rapport à celle d'un A.V.K.

Les patients qui seraient susceptibles de recevoir du dabigatran sont ceux ayant un risque thromboembolique élevé et dont le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous A.V.K. La commission de transparence a donné un avis favorable pour l'inscription du dabigatran sur la liste des médicaments remboursables. Le taux de remboursement s'élève à 65%. (31)

### 5.5.2. Xarelto<sup>®</sup>

Les conclusions de la commission sont les mêmes que pour le Pradaxa<sup>®</sup> et le même taux de remboursement lui est attribué.

### 5.5.3. Eliquis<sup>®</sup>

Eliquis<sup>®</sup> apporte une amélioration du service médical rendu mineure de niveau intra veineux par rapport au Lovenox<sup>®</sup>.

Il peut désormais être prescrit en première intention.

Comme pour les deux anticoagulants cités auparavant, on ne dispose pas d'antidote en cas de surexposition à l'apixaban.

De même le taux de remboursement pour Eliquis<sup>®</sup> sera de 65%.

## 5.6. Surveillance biologique

### 5.6.1. Généralités

Une surveillance de routine n'est pas préconisée pour ces nouveaux anticoagulants oraux. Cependant elle peut être intéressante dans quelques situations particulières. Notamment chez les personnes en insuffisance hépatique ou rénale, en cas d'hémorragie ou de récurrence, ou avant un geste invasif. (32)

### 5.6.2. A quel moment faire la prise de sang?

- Le meilleur moment est celui où l'activité anticoagulante est maximale c'est-à-dire 2 à 3 heures après la prise.
- On peut toutefois prélever le sang quand la concentration de l'anticoagulant est minimale, juste avant la prise de la nouvelle dose. Une concentration résiduelle élevée signifierait qu'il existe une accumulation du médicament évoquant un risque hémorragique. (32)

### 5.6.3. Quels tests utiliser selon l'anticoagulant administré?

Du fait de leur action à visée anti-IIa ou anti-Xa, les nouveaux anticoagulants influencent un grand nombre de tests de la coagulation, notamment les tests utilisés couramment dans le suivi biologique de routine, tels que le T.C.A et le T.Q.(33)

C'est aussi le cas pour les tests plus spécialisés tels que le dosage des facteurs de la coagulation, la recherche d'anticoagulant circulant, le dosage du fibrinogène, de l'A.T, des protéines C et S activées... Il est primordial pour le corps médical de connaître leur retentissement sur la coagulation.(34)

#### 5.6.3.1. Pradaxa®

Le dabigatran allonge le T.C.A mais cet allongement n'est pas proportionnel aux concentrations plasmatiques, surtout en cas de fortes concentrations. Le T.Q n'est pas assez sensible et précis.

Trois méthodes sont plus adaptées : le temps de thrombine dilué (Hémoclot TT® ou Hyphen), le temps d'écarine par coagulation ou chromogénique (Stago), ou encore le dosage de l'activité anti-IIa chromogénique.

Le temps de thrombine dilué est le plus sensible. Il consiste à incuber un pool de plasmas normaux avec le plasma à étudier dilué. Puis à mesurer un temps de coagulation après ajout de thrombine. La relation entre le temps de coagulation mesuré et la concentration en dabigatran (établie avec un calibreur dabigatran), linéaire, permet de rendre un résultat en concentration de dabigatran (ng/ml).(32)

Le Pradaxa<sup>®</sup> entraîne aussi une diminution du taux de fibrinogène mesuré avec certains réactifs.(33)

#### 5.6.3.2. Xarelto<sup>®</sup>

En présence de rivaroxaban, il existe une relation linéaire entre le Temps de Quick et la concentration plasmatique du produit avec une sensibilité variable en fonction des réactifs utilisés.

Avec l'I.N.R, conçu pour les A.V.K, l'hétérogénéité persiste.

C'est pourquoi il faut utiliser des plasmas lyophilisés contenant une quantité connue de l'anticoagulant, confirmée ou corrigée par dosage H.P.L.C au laboratoire Bayer Healthcare.

Une autre méthode est plus recommandée. Il s'agit de la mesure de l'activité anti-Xa, en utilisant une méthode modifiée. Le plasma doit être plus dilué : Rotachrom<sup>®</sup>, Stachrom<sup>®</sup>, Coatest<sup>®</sup>. Ces tests sont sensibles aux héparines et aux fondaparinux. Mais une technique spécifique aux anti-Xa directe a été mise au point. (32)

Le Temps de céphaline activé est allongé mais avec une sensibilité moindre et l'allongement n'est pas proportionnel aux concentrations plasmatiques notamment aux fortes concentrations.(33)

#### 5.6.3.3. Eliquis<sup>®</sup>

Les données sur l'apixaban sont plus limitées car c'est le dernier arrivé sur le marché. Mais il a été montré in vitro que le T.Q est allongé avec une sensibilité différente en fonction des réactifs comme pour le rivaroxaban.

Les tests seront à priori les mêmes que le Xarelto<sup>®</sup> étant donné qu'Eliquis<sup>®</sup> est également un anti-Xa. (33)

### 5.6.3.4. Conclusion

Les N.A.C.O allongent les tests courants de la coagulation (T.Q, T.C.A, T.P (=I.N.R)). L'effet produit sur ces tests varie en fonction des médicaments et des réactifs utilisés. Ils ne sont donc pas recommandés pour le dosage de ces nouvelles molécules. Il est difficile d'évaluer l'effet de ces médicaments sur une possible coagulopathie.(33) Les études menées jusqu'à présent ont validé l'utilisation de ces N.A.C.O en l'absence de suivi biologique. Mais que faire en cas de surdosage ? Avant une intervention chirurgicale ? Pour l'observance ?(19)

Pour des situations particulières comme celles-ci, le développement de tests plus spécifiques est en cours. Les tests de coagulation qui sont à l'étude pour cette tâche sont comme nous l'avons vu précédemment :

- Le temps d'écarine, ou bien un temps de thrombine dilué type hémoclot<sup>®</sup>, pour les I.D.T (dabigatran)
- Un test d'activité anti-Xa spécifique des I.D.Xa (rivaroxaban, apixaban), différent du test d'activité anti-Xa employé pour les H.B.P.M.(21)

Beaucoup de travail reste encore pour permettre la standardisation de ces tests et définir leurs intervalles de référence. Ils ne peuvent pas encore être utilisés en test de routine et ne seront disponible qu'en milieu hospitalier. De plus leur coût est trop important pour un usage systématique de ces tests.

*Tableau V: tableau récapitulatif des tests de la coagulation utiles pour les N.A.C.O (en gras les tests préconisés) (32)*

Molécules Tests	dabigatran (Pradaxa <sup>®</sup> )	Rivaroxaban (Xarelto <sup>®</sup> )	Apixaban (Eliquis <sup>®</sup> )
Test global	TCA ou Temps d'écarine ou TT ( <b>hémoclot<sup>®</sup></b> )	TP	/
Test spécifique	Anti-IIa	<b>Anti-Xa</b> avec technique modifiée	<b>Anti-Xa</b> avec technique modifiée

### **L'essentiel :**

Les N.A.C.O ont des caractéristiques pharmacologiques communes :

- Une action **directe** sur les facteurs de la coagulation déjà activés (Xa et IIa)
- Une action **spécifique** ciblée sur l'un des facteurs de la coagulation (soit Xa pour Xarelto<sup>®</sup> et Eliquis<sup>®</sup>, soit IIa pour Pradaxa<sup>®</sup>)
- Ils sont antagonistes **compétitifs** d'enzymes agissant les facteurs de coagulation déjà activés.
- Une action **réversible** car ils n'établissent pas de liaisons covalentes.

En comparaison, les A.V.K n'ont pas d'action spécifique (agissent sur plusieurs facteurs de la coagulation non activés en même temps) et ne sont pas réversibles.

Pour l'instant trois N.A.C.O ont reçu une A.M.M (dabigatran, rivaroxaban et apixaban).

On les distingue en deux classes :

- Les inhibiteurs directs de la thrombine (IIa), ceux dont la dénomination se termine par « -gatran »
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa, ceux dont la dénomination « -xaban ».

De par leurs propriétés pharmacocinétiques, les N.A.C.O ont un délai d'action rapide. De plus on peut utiliser des posologies fixes de par leur faible variabilité inter et intra-individuelle. Une monodose est souvent suffisante mais attention de ne pas banaliser ce genre de traitement. L'observance du traitement est importante car la demi-vie de ces molécules est courte.

En ce qui concerne le suivi de ces traitements, il n'existe pas pour le moment de suivi biologique de routine. et les N.A.C.O allongent les tests courants de la coagulation.

## 6. Intérêts et controverses

### 6.1. Intérêts

#### 6.1.1. Autorisation de mise sur le marché (A.M.M)

Les nouveaux anticoagulants oraux ont bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché initialement pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (M.T.E.V) en chirurgie orthopédique programmée.

Leur utilisation s'est étendue rapidement à d'autres indications comme la prophylaxie des accidents thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire, le traitement de la M.T.E.V, la prévention de la M.T.E.V en situation médicale et à la phase aiguë, ou au décours du syndrome coronaire aigu.(33)

#### 6.1.2. Intérêts recherchés en amélioration des premières générations

##### 6.1.2.1. Améliorations pharmacologiques

Les nouveaux anticoagulants oraux ont des cibles pharmacologiques bien spécifiques (IIa et Xa), ils ont aussi une très faible variabilité pharmacocinétique ce qui les rends très intéressants.

Ils ont une action directe donc un délai d'action très court. En effet les N.A.C.O ont une activité qui ne nécessite pas la présence d'antithrombine à la différence des inhibiteurs indirects.

Leur demi-vie est courte ce qui est un avantage pour la réversibilité de leur action. Mais suffisamment longue pour permettre un usage monoquotidien.

La biodisponibilité des molécules anticoagulantes a été améliorée si ce n'est pour Pradaxa® qui montre une vitesse et un taux d'absorption du principe actif légèrement inférieur aux deux autres N.A.C.O.

Leur fenêtre thérapeutique est large et montre une faible variabilité inter individuelle. Leur pharmacologie est donc prédictible, c'est pourquoi ils sont administrés en posologies fixes et ils ne nécessitent pas de suivi biologique de routine.

Ainsi ils sont plus facile d'utilisation que les A.V.K. (1, 19, 21, 35)

#### 6.1.2.2. Interactions alimentaires

Contrairement aux A.V.K, la consommation de certains aliments riches en vitamine K, tels que les épinards, les avocats, les choux, les brocolis et les navets, n'aurait pas d'influence sur le comportement de ces nouveaux anticoagulants oraux.

#### 6.1.2.3. Interactions médicamenteuses

Toujours en comparaison avec les A.V.K dont le nombre d'interactions médicamenteuses est considérable, les nouveaux anticoagulants oraux les diminuent. Néanmoins il persiste encore un certain nombre d'interactions médicamenteuses que nous évoquerons dans le chapitre suivant.(19)

#### 6.1.3. Efficacité clinique et évaluation du risque hémorragique par rapport aux A.V.K

D'après les données de nombreux essais cliniques sur la prévention de la phlébite et de l'embolie pulmonaire après une chirurgie orthopédique de la hanche ou du genou, les trois nouveaux anticoagulants oraux ont démontré une similitude avec les héparines de bas poids moléculaire.

Puis d'autres essais ont recherché l'efficacité de ces nouvelles molécules dans le traitement curatif de la phlébite et de l'embolie, ainsi que dans la prévention des embolies cérébrales et systémiques de la fibrillation atriale.

Dans ces études, le dabigatran a affiché la même performance que les A.V.K après un traitement initial par les H.B.P.M dans le traitement curatif de la M.T.E.V.

Des performances équivalentes aux A.V.K ont aussi été montrées dans une étude sur la prévention des embolies et des accidents vasculaires cérébraux (A.V.C) associé à la fibrillation atriale.

C'est pourquoi le Pradaxa<sup>®</sup> a récemment obtenu une A.M.M européenne pour la prévention des embolies systémiques et des A.V.C chez des patients adultes présentant une fibrillation atriale non-valvulaire.

Le rivaroxaban, dans les études cliniques, a montré des résultats similaires aux H.B.P.M avec relai par A.V.K dans le traitement curatif de la phlébite sans embolie pulmonaire, et aux A.V.K dans la prévention des A.V.C et embolies associés à la fibrillation atriale avec un taux d'hémorragie égal. (21)

De plus, à petites doses dans le traitement des syndromes coronariens aigu, en plus d'un traitement antiplaquettaire, le rivaroxaban diminue l'incidence d'événements cardiovasculaires graves. Mais il élève le risque hémorragique grave de 2.1%.

Le Xarelto<sup>®</sup> possède depuis 2011, deux nouvelles A.M.M au niveau européen, pour le traitement de la phlébite et la prévention des embolies systémiques et des A.V.C chez des patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire. (21)

L'apixaban montre dans les essais cliniques, une franche supériorité par rapport à l'aspirine, sans plus d'hémorragies sévères. (21)

Aussi Eliquis<sup>®</sup> offre un avantage au regard de la warfarine, autant sur le taux d'hémorragie sévères que sur la réduction des A.V.C et embolies. Ce sont les meilleurs résultats obtenus par un nouvel anticoagulant dans la fibrillation atriale.

En revanche, en ce qui concerne le traitement du syndrome coronarien aigu on relève un taux d'hémorragies sévères significativement plus importantes chez les patients sous apixaban.

Aussi, une légère augmentation du taux d'hémorragie sévère sur les résultats sur la prévention de la maladie thromboembolique est mise en évidence.

Eliquis<sup>®</sup> a obtenu une A.M.M européenne en 2011 pour le traitement anticoagulant de la maladie thromboembolique après une chirurgie orthopédique. Une procédure d'A.M.M est en cours pour le traitement anticoagulant de la fibrillation atriale.(21)



#### 6.1.4. L'environnement

L'alimentation et le tabac sont deux facteurs à prendre en compte avant la prescription d'un A.V.K. En effet, l'apport de vitamine K en trop grande quantité par l'alimentation peut modifier la pharmacologie des A.V.K. De même pour le tabac qui est un inducteur enzymatique du CYP1A2 impliqué dans le métabolisme des A.V.K.

En revanche, en ce qui concerne les nouveaux anticoagulants oraux, aucune modification par l'environnement n'est attendue.

En conclusion, en limitant les cibles pharmacologiques et la variabilité pharmacologique, les N.A.C.O s'approchent du concept de l'anticoagulant idéal. Ils peuvent être administrés à doses fixes en une à deux fois par jour et sans suivi biologique.

### 6.2. Limites et controverses.

#### 6.2.1. Population à risque

##### 6.2.1.1. Insuffisants hépatiques

Le foie est le lieu de synthèse des facteurs de la coagulation. Ce qui, en cas d'insuffisance hépatique, peut poser des problèmes de surdosage du fait de la diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation.

De plus les nouveaux anticoagulants oraux ont un métabolisme hépatique partiel. Certes en comparaison avec les A.V.K qui ont un métabolisme hépatique total, les contre-indications aux insuffisants hépatiques vont être moins importantes. Chez le dabigatran le métabolisme hépatique partiel produit des métabolites actifs et inactifs. Donc l'insuffisance hépatique n'aura pas d'influence sur les propriétés pharmacocinétiques du Pradaxa<sup>®</sup>, l'élimination du dabigatran étant à 80% rénale. Pour le rivaroxaban, 1/3 de son élimination se fait au niveau hépatique. C'est pourquoi le Xarelto<sup>®</sup> est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Eliquis<sup>®</sup> est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En effet son élimination se fait pour les 2/3 par voie hépatique.(19)

### 6.2.1.2. Insuffisants rénaux

Le dabigatran est éliminé à 80% par voie rénale et sous forme inchangée. On observe un risque de l'altération de la fonction rénale chez les patients avec une insuffisance rénale sévère. Le Pradaxa<sup>®</sup> est contre-indiqué chez ces patients. Il en va de même pour les patients sous rivaroxaban et apixaban qui ont une élimination en partie rénale. Même si cette voie d'élimination est moins importante, 2/3 de l'élimination du Xarelto<sup>®</sup> et 1/3 de l'élimination d'Eliquis<sup>®</sup>.

La fonction rénale doit être absolument vérifiée avant la mise en place d'un traitement par ces nouvelles molécules et vérifiée en cours de traitement au moins une fois par an par la formule de crockcroft (G.E.H.T).

La valeur limite qui contre-indique ces traitements est un taux de clairance de la créatinine inférieur à 30mL/minute. Cela reflète le débit de filtration glomérulaire. (19, 21)

### 6.2.1.3. Personnes âgées

Avec l'âge s'additionnent les facteurs de risques tels que la dégradation de la fonction rénale ou hépatique, la polymédication et le risque d'interactions médicamenteuses, l'hypoalbuminémie, et le poids peut s'affaiblir. Alors il faudra prendre en compte tous ces éléments dans l'instauration de nouveaux traitements par anticoagulants, et adapter les posologies en fonction du risque. Concernant les N.A.C.O, on a pu mettre en évidence dans de nombreux essais cliniques que les hémorragies intra crâniennes ont été moins fréquentes qu'avec les A.V.K. Hémorragies qui ont les conséquences souvent les plus graves. Cependant ces molécules, ayant une élimination en partie rénale et hépatique, ont un usage limité en gériatrie du fait de la dégradation des fonctions. (19, 21)

### 6.2.1.4. Poids extrêmes

Le poids joue un rôle important dans la distribution des médicaments. Il faudrait donc modifier la posologie en cas de poids extrêmes ( $\leq 50\text{kg}$  et  $\geq 120\text{kg}$ ), mais aucune recommandation pour l'ajustement des posologies n'a encore vu le jour.

## 6.2.2. Interactions médicamenteuses

Bien que moins nombreuses qu'avec les A.V.K, des interactions médicamenteuses existent tout de même avec les nouveaux anticoagulants oraux. Ces interactions changent le devenir pharmacologique de ces médicaments. Leur concentration attendue dans le plasma sera modifiée.

Il y a deux mécanismes pouvant être à l'origine de ces modifications pharmacologiques chez les N.A.C.O. Ce sont ceux en relation avec la P-glycoprotéine et le cytochrome P450 (ou CYP3A4). La P-gp est une protéine de transport qui permet aux molécules ayant une excrétion intestinale majeure de rejoindre la lumière intestinale, tel que le dabigatran et le rivaroxaban. Les molécules, comme le rivaroxaban et l'apixaban, qui ont une élimination plutôt par voie fécale après passage hépatobiliaire sont en relation avec le CYP450. (1, 20, 21)

### 6.2.2.1. Avec les inhibiteurs de la P-gp

Le dabigatran éxilate et le rivaroxaban sont des substrats de la P-gp. L'administration d'un inhibiteur de la P-gp (tel que l'amiodarone, la quinidine, le vérapamil, le kétoconazole) augmente la concentration plasmatique de ces molécules. C'est pourquoi les inhibiteurs de la P-gp sont contre-indiqués chez les patients traités par les N.A.C.O.

### 6.2.2.2. Avec les inducteurs de la P-gp

A l'inverse, l'administration d'un inducteur (tel que la rifampicine, le millepertuis) en concomitance, diminue la concentration plasmatique des N.A.C.O et doit être évité.

### 6.2.2.3. Avec les inhibiteurs du CYP450

Le CYP450 métabolise le rivaroxaban et l'apixaban. Ainsi les inhibiteurs du CYP450 (tel que les antifongiques azolés : kétoconazole, ritonavir, érythromycine, clarithromycine) doivent être évités car ils augmentent la concentration plasmatique de ces N.A.C.O.

#### 6.2.2.4. Avec les inducteurs du CYP450

On observe une réduction de la concentration plasmatique du rivaroxaban et de l'apixaban lorsque des inducteurs du CYP450 sont aussi administrés (tel que rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis)

Tableau VI: interactions médicamenteuses avec les trois nouveaux anticoagulants oraux. (1)

Molécules	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP450</li> <li>• Inducteurs et inhibiteurs de la P-gp</li> <li>• Quinidine contre-indiquée</li> <li>• Amiodarone impose une réduction de 50% de la dose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteurs puissants du CYP450</li> <li>• Inhibiteur puissant de la P-gp</li> <li>• Kétonazole</li> <li>• Itiaconazole</li> <li>• Voriconazole</li> <li>• Ritonavir</li> <li>• Carbamazépine</li> <li>• Clarithromycine</li> <li>• Rifampicine</li> <li>• Millepertuis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peu sensible au système CYP450</li> <li>• Non publié</li> </ul>

#### 6.2.3. Polymorphisme génétique

Le polymorphisme génétique est relativement fréquent dans la population ( $\geq 1\%$ ). Cela peut modifier le phénotype. Il peut toucher des protéines actrices dans la pharmacologie des médicaments et donc modifier les propriétés de ces derniers. L'influence de ce mécanisme a bien été retrouvée pour les A.V.K. Des études sont encore en cours pour les N.A.C.O. Mais on sait déjà que le transporteur P-gp, ainsi que la carboxyestérase 1 impliquée dans la

transformation du dabigatran étexilate en dabigatran (avec pour avantage : une fréquence moindre des épisodes hémorragiques) sont sujet à des variations alléliques.(19)

#### 6.2.4. Manque de suivi biologique

Les nouveaux anticoagulants oraux affectent presque tous les tests d'hémostase du fait de leur mécanisme d'action spécifique et direct. Cela peut limiter leur utilisation.

Les tests de la coagulation semi-globaux sont modifiés et ce de façon différente selon la molécule. Le T.Q, le T.C.A et tous les tests courants sont allongés.

Pour le rivaroxaban une relation linéaire entre le T.Q et la concentration plasmatique de la molécule avec une sensibilité variable en fonction des réactifs. Le T.C.A est aussi allongé avec le rivaroxaban mais avec une sensibilité moindre et l'allongement n'est pas proportionnel aux concentrations plasmatiques surtout aux fortes concentrations.

Le dabigatran allonge également le T.C.A. Cet allongement n'est là aussi pas proportionnel aux concentrations plasmatiques surtout aux fortes concentrations. Le T.Q (exprimé en % ou en I.N.R) manque de sensibilité et de précision. Le temps de thrombine, en revanche, est très sensible. Le dabigatran diminue grandement le taux de fibrinogène mesuré avec certains réactifs avec des valeurs  $\leq 1\text{g/L}$ .

Les données concernant l'apixaban sont encore limitées car c'est le dernier apparu sur le marché. Mais il allonge aussi le T.Q avec une sensibilité différente selon les réactifs.

On considère qu'un allongement de plus de quatre à cinq fois du T.C.A ou du T.Q est indicateur d'un surdosage.

Ainsi, nous préférons des tests d'hémostase plus spécialisés.

Le temps de thrombine modifié (ou hémoclot<sup>®</sup>) et le temps d'écarine sont des tests spécifiques de l'activité antithrombine du dabigatran.

Pour les deux inhibiteurs directs du facteur Xa, rivaroxaban et apixaban, la mesure de l'activité de l'anti-Xa sera le test le plus pertinent. Toutefois, il faudra se méfier du fait que ces tests ne mesurent pas directement des concentrations mais des mesures d'activité enzymatique exprimées en concentration.

La standardisation de ces tests et leurs intervalles de référence restent à définir et valider.

Insuffisamment accessible, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, pourrait être une alternative intéressante pour réaliser un suivi biologique. (19, 21, 33)

#### 6.2.5. Posologie à adapter

Les nouveaux anticoagulants oraux restent des médicaments puissants qui comportent de nombreux risques. Les posologies de ceux-ci ne sont pas encore parfaitement adaptées. Les ajustements nécessaires devront être établis en fonction de la fonction rénale, hépatique, de l'âge de la personne, des associations médicamenteuses... (25, 36)

#### 6.2.6. Antidotes

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour les N.A.C.O. Certes leur demi-vie courte rend acceptable le fait qu'ils n'aient pas d'antidote. Mais que faire en cas de surdosage ou d'hémorragie majeure?

Il s'est avéré dans de nombreuses études que l'utilisation d'agent de réversion non spécifique comme les concentrés de complexe prothrombinique ou le facteurVIIa recombinant (Novoseven<sup>®</sup>), reverse totalement et immédiatement l'effet anticoagulant du rivaroxaban. Mais ces agents de réversion n'ont aucun effet sur le dabigatran. (25, 36)

Des études ont aussi mis en évidence, l'utilité du charbon activé pour les surdosages récent de moins de 2 heures. En effet, le charbon activé permet de limiter l'absorption du dabigatran.

De même, l'hémodialyse peut éliminer plus de 60% du dabigatran en 2 heures, mais elle est inefficace sur le rivaroxaban et l'apixaban qui se lient à plus de 90% aux protéines plasmatiques.

La plasmaphérèse représente alors le dernier recours en cas d'hémorragie réfractaire importante. Elle consiste au prélèvement de plasma chez un donneur. Ce plasma pourra être administré à un patient receveur soit sous forme de plasma ou après transformation, en médicament dérivé du sang : facteurs et inhibiteurs de la coagulation.

Un antidote spécifique des inhibiteurs directs du facteur Xa est actuellement en cours d'étude. Ce serait le développement d'une forme recombinante du facteur Xa, rapporté dans la revue *Nature medicine* par une équipe californienne. (36) Cette protéine recombinante, nommée r-Antidote, PRT064445, est une forme modifiée du facteur Xa, dépourvue de son domaine de liaison membranaire et de toute activité catalytique au sein de la cascade de coagulation. La protéine Xa modifiée maintient en revanche sa capacité à se lier aux inhibiteurs directs du facteur Xa, et c'est par ce biais qu'elle peut exercer sa fonction d'antidote. Elle se lie également à l'antithrombine III, protéine anticoagulante notamment activée par les H.B.P.M, ce qui peut élargir son spectre d'action.

L'antidote s'est montré capable in vitro, d'inverser de façon dose-dépendante, l'activité anti-Xa de différents inhibiteurs directs tels que le rivaroxaban et l'apixaban. Cette réversion s'accompagne de la normalisation rapide des tests de la coagulation et de l'activité anti-Xa plasmatique.

Cela doit maintenant être confirmé par l'obtention d'une forme facilement administrable, dont l'efficacité pourra alors être validée chez l'homme. (25, 36)

#### 6.2.7. Coût

Une étude de l'assurance maladie à partir des base de données du S.N.I.I.R.A.M. ( Système National d'Informations Inter Régions d'Assurance Maladie) et du P.M.S.I (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), analysant les caractéristiques des patients traités par N.A.C.O et leur prise en charge médicale, montre que le coût d'un traitement par A.V.K est 5 fois moins élevé que celui par N.A.C.O en tenant compte du suivi biologique nécessaire pour les A.V.K.

En effet, les A.V.K ont un coût de 10 à 15 €/mois contre 75 €/mois pour les N.A.C.O. (2)

#### 6.2.8. Risque de mésusage

A la sortie de chaque nouveau médicament il y a un risque de mésusage. Le recul clinique n'est pas suffisant pour les prescrire systématiquement et encore moins pour remplacer les thérapies préexistantes surtout si celles-ci fonctionnaient parfaitement.

D'ailleurs l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (A.N.S.M) précise qu'il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé sous A.V.K par un nouvel anticoagulant oral.

Pour conclure sur les limites de ces nouvelles molécules, quatre points majeurs restent à résoudre :

- L'ajustement de la posologie en fonction du contexte médical.
- Le suivi biologique de l'activité anticoagulante, du traitement des hémorragies et des surdosages.
- L'amélioration des connaissances sur les interactions médicamenteuses.
- L'obtention d'antidotes spécifiques.

*Tableau VII: avantages et inconvénients des N.A.C.O. (Tableau personnel à partir des références 2, 19, 21, 25, 33, 36)*

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faible variabilité pharmacocinétique</li> <li>▪ <b>Réversibilité car demi-vie courte</b></li> <li>▪ <b>Pas de suivi biologique</b></li> <li>▪ Pas d'influence de l'alimentation</li> <li>▪ <b>Moins d'interactions médicamenteuses que les AVK</b></li> <li>▪ Pas de modifications par l'environnement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pas d'antidote</b></li> <li>▪ <b>Pas de suivi biologique</b></li> <li>▪ <b>Interactions avec les médicaments en relation avec la P-glycoprotéine ou le cytochrome P450, ou avec les autres anticoagulants</b></li> <li>▪ Insuffisants rénaux</li> <li>▪ Insuffisants hépatiques</li> <li>▪ Polymorphisme génétique</li> <li>▪ Personnes âgées</li> <li>▪ Personnes de faible poids</li> <li>▪ Coût</li> </ul>



*Tableau VIII/ tableau comparatif N.A.C.O/A.V.K avantages/inconvénients. (+avantage, - inconvénients) Tableau personnel à partir des références 2, 19, 21, 25, 33, 36)*

	NACO	AVK
Suivi biologique	-	+
Antidote	-	+
Interactions médicamenteuses	+	-
Demi-vie ou réversibilité	+	-
Influence de l'alimentation	+	-
Variabilité pharmacocinétique	+	-
Simplicité d'usage = posologies fixes	+	-
Complications hémorragiques intracrâniennes	+	-
Complications hémorragiques gastro-intestinales	-	+
Coût	-	+

**L'essentiel :**

Les N.A.C.O ont reçu une A.M.M initialement pour la prévention de la M.T.E.V en chirurgie orthopédique programmée. Leur utilisation s'est ensuite étendue à la prophylaxie des accidents thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire et le traitement de la M.T.E.V.

Les N.A.C.O présentent certains avantages :

- Ils sont faciles d'utilisation,
- Ils ont une bonne efficacité,
- Ils ne présentent pas d'interactions alimentaires avec les aliments riches en vitamine K,
- Ils présentent beaucoup moins d'interactions médicamenteuses que les A.V.K,
- Ils aident les patients n'arrivant pas à stabiliser leur I.N.R sous A.V.K.

Cependant des inconvénients persistent :

- Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique, et/ou rénale
- Il faut se méfier en cas de polymédication, car des interactions persistent avec les médicaments en relation avec la gp P ou le CYP3A4,
- Il n'y a pas de suivi biologique,
- Il n'y a pas d'antidote,
- Le coût est cinq fois plus élevé que celui des A.V.K.

## 7. N.A.C.O et chirurgie orale

L'évaluation du risque hémorragique est primordiale avant toute intervention chirurgicale. Elle nous permettra de prévoir le risque hémorragique et de prendre les mesures nécessaires pour éviter l'hémorragie per et post-opératoire.

Selon le Docteur Christian Milin, chirurgien–dentiste qualifié en chirurgie orale, le risque hémorragique lors d'une chirurgie va être évalué en fonction de trois critères principaux : les facteurs de risques liés à l'acte opératoire, les facteurs de risques associés, les interactions médicamenteuses. (37)

D'autres éléments devront être analysés, nous les détaillerons ci-après.

### 7.1. L'interrogatoire médical

L'interrogatoire médical est indispensable avant tous types d'actes en odontologie. Il va conditionner la prise en charge du patient. Il permet de déterminer les risques médicaux, que ce soit les risques allergiques, infectieux ou hémorragiques et les risques de complications possibles dues au stress, aux pathologies existantes actuelles ou anciennes et aux interactions médicamenteuses.(38)

#### 7.1.1. Mise en évidence d'une perturbation de l'hémostase ?

L'anamnèse médicale nous permettra donc de mettre en évidence des désordres de la coagulation. Il existe deux types de coagulopathies :

- Héréditaires :

Maladie de Von Willebrand, hémophilie, déficiences en fibrinogène, en prothrombine, en facteurs V, VII, X et XII, et thrombopathies.

- Acquisies :

Pathologies hépatiques, traitements anticoagulants, coagulation intravasculaire disséminée, inhibiteurs pathologiques de la coagulation, amyloïdose, transfusions, thrombopénies et thrombopathies.

L'évaluation et la détection des patients susceptibles de présenter ou présentant (déjà diagnostiqués) un trouble de l'hémostase consistent en :

- L'interrogatoire/ questionnaire médical pour rechercher :

Des manifestations, des médicaments modifiant l'hémostase, des antécédents médicaux.

Complété par :

- L'examen clinique pour rechercher des manifestations suggérant un trouble : ecchymose, pétéchies...
- Les tests d'hémostase primaire et de la coagulation (N.F.S, numération plaquettaire, T.S, T.P, T.C.A, T.T).
- Consultation du médecin référent. (39)

La liste des médicaments est primordiale pour voir si le patient est sous anticoagulant, et le cas échéant s'il est associé à un antiagrégant plaquettaire.

## 7.1.2. Facteurs de risques hémorragiques associés

### 7.1.2.1. Facteurs de risques généraux

- Sujet de plus de 75 ans
- Sujet de poids < 50 kg
- Perte d'autonomie (difficulté à gérer un saignement post-opératoire)
- L'insuffisance rénale
- L'insuffisance cardiaque sévère
- L'H.T.A mal contrôlée
- L'insuffisance hépatique
- Les traitements intercurrents (A.I.N.S)

- Habitudes du patient influant sur la cicatrisation (tabac, alcool, activité physique...)  
(37, 40)

Si les informations sont insuffisantes ou douteuses, le contact avec le médecin traitant est indispensable.

Elle peut se présenter sous forme de questionnaire écrit, daté et signé par le patient. Cependant ces questionnaires n'ont aucune valeur médico-légale et ne dispensent pas le praticien de réinterroger son patient avant tout acte. Il est important de demander au patient rapporter son ordonnance de traitements habituels ou de rentrer en contact avec le médecin référent.

Proposition d'un questionnaire orienté pour la chirurgie orale : (Questionnaire personnel élaboré d'après les références 37, 38, 39, 40)

Questionnaire médical avant chirurgie orale

Noms :

Date de la consultation :

Prénoms :

Age :

Poids :

Adresse :

<p>1. Motif de votre consultation ?</p> <p>2. Etes-vous suivi par un médecin ? si oui lequel ? (nom, adresse, téléphone)</p> <p>3. Avez-vous des problèmes de santé particuliers ? si oui lesquels ?</p> <p>4. Prenez vous actuellement des médicaments ? si oui lesquels ?</p> <p>5. Avez-vous déjà été hospitalisé ? si oui quand et pour quel motif ?</p> <p>6. Avez-vous pris des antibiotiques pendant les 4 dernières semaines ?</p> <p>7. Etes-vous allergique à certains antibiotiques, ou autres choses ?</p> <p>8. Avez-vous pris des anti-inflammatoires pendant les 4 dernières semaines ?</p> <p>9. Avez-vous pris des antidépresseurs pendant les 4 dernières semaines ?</p> <p>10. Etes-vous fumeur ? si oui combien de cigarettes par jours ?</p> <p>11. Avez-vous pris des Biphosphonates ?/ êtes-vous traité pour l'ostéoporose ?</p> <p>12. Avez-vous déjà été traité par radiothérapie ?</p> <p>13. Votre tension artérielle est-elle normale ?</p>	<p>14. Avez-vous ou avez-vous eu une de ces maladies ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie du sang (VIH, hépatite, coagulation...)</li> <li>• Maladie du foie</li> <li>• Maladie cardio-vasculaire</li> <li>• Maladie des reins</li> <li>• Maladie de l'estomac ou des intestins</li> <li>• Epilepsie</li> <li>• Rhumatisme (RAA)</li> <li>• Diabète</li> <li>• Asthme</li> <li>• Cancer</li> <li>• Maladie des yeux</li> <li>• Maladie de la glande thyroïde</li> <li>• Déficit immunitaire</li> <li>• Autre ?</li> </ul> <p>15. Avez-vous déjà eu une anesthésie locale ? comment cela s'est-il passé ?</p> <p>16. Avez-vous déjà eu une anesthésie générale ? comment cela s'est-il passé ?</p> <p>17. Avez-vous déjà eu un saignement prolongé, par exemple lors d'une extraction dentaire ?</p> <p>18. Prenez-vous des anticoagulants ? si oui lesquels ?</p> <p>19. Etes-vous enceinte ? si oui de combien de mois ?</p> <p>20. Avez-vous d'autres informations médicales à communiquer ?</p>
---	--

### 7.1.2.2. Interactions médicamenteuses

Bien que l'on observe un net progrès avec les N.A.C.O en termes d'interactions alimentaires par rapport aux A.V.K (Cf chapitre 6.1.2.2). Du côté des interactions médicamenteuses l'amélioration est moins importante.

Les interactions médicamenteuses persistent, lorsque les N.A.C.O sont associés avec d'autres médicaments influant sur l'hémostase (les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel, les autres anticoagulants).

Cela est également le cas dans l'association avec d'autres médicaments qui vont potentialiser ou inhiber l'effet des N.A.C.O : certains antifongiques, certains antibactériens (macrolides), les inhibiteurs et inducteurs des protéases et du cytochrome P450. (Cf 6.2.2) (37)

L'A.N.S.M a élaboré des tableaux représentant les interactions médicamenteuses propres à chacune de ces nouvelles molécules :

Tableau IX: interactions médicamenteuses propres au dabigatran.(41)

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ciclosporine, tacrolimus  +Itraconazole, kétoconazole	Augmentation de plus du double des concentrations en dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<b>CONTRE-INDICATION</b>	
+Anticovulsivants inducteurs enzymatiques :  Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital ; primidone.  +Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	<b>Association déconseillée</b>	
+Donédarone	Doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	<b>Association déconseillée</b>	
+Amiodarone, quinidine, vérapamil	Augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	Précaution d'emploi	Surveillance clinique et adaptation de la posologie du dabigatran si nécessaire, sans excéder 150 mg/j.

Pour le Dabigatran, le traitement pour la transplantation (ciclosporine et tacrolimus) et les antiarythmiques (amiodarone, drodédarone, quinidine, vérapamil) peuvent augmenter le risque hémorragique. (42)



Tableau X: interactions médicamenteuses propres au rivaroxaban.(41)

<b>Substances</b>	<b>Risque</b>	<b>Niveau de l'interaction</b>	<b>Recommandations</b>
+Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban avec majoration du risque de saignement	<b>Associations déconseillées</b>	
+Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital ; primidone.  +Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	A prendre en compte	

Tableau XI: interactions médicamenteuses propres à l'apixaban. (41)

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban avec majoration du risque de saignement	<b>Associations déconseillées</b>	
+Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : Carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital ; primidone.  +Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.	A prendre en compte	

Concernant les puissants inhibiteurs du CYP3A4 et les prescriptions du chirurgien-dentiste, les antibiotiques tels que l'érythromycine, la clarithromycine et la josacine seront contre-indiqués.(43)

Le chirurgien-dentiste doit être vigilant lorsqu'il souhaite prescrire des inhibiteurs et inducteurs des protéases tels que les antifongiques (itraconazole et kétoconazole), les opioïdes dérivants de la morphine et les antibiotiques comme l'actinomycine, l'azithromycine, l'érythromycine et la tétracycline. (44)

## 7.2. Examen clinique

L'examen clinique doit être complet.

Il comprend un examen extra-oral et un examen intra-buccal, ainsi que des examens complémentaires. (Radiographies,...)

### 7.2.1. Examen extra-oral

Dans l'évaluation du risque hémorragique, l'examen des téguments doit être réalisé pour rechercher les signes d'une thrombopénie, d'une thrombopathie ou autre.

Les manifestations cliniques des thrombopénies sont les pétéchies, le purpura, les saignements, les adénopathies ou encore les symptômes de la pathologie sous-jacente.

Le diagnostic des thrombopénies repose sur la numération plaquettaire qu'il convient de faire faire à nos patients en cas de doute à l'examen clinique.(39)

Les manifestations cliniques des thrombopathies peuvent être des hémorragies légères à sévères post-chirurgicales ou des épistaxis spontanées.

### 7.2.2. Examen intra-oral

En intra-oral, pour prévoir le risque hémorragique lors d'une future intervention chirurgicale, l'examen parodontal a une place essentielle. En effet des gencives qui présentent les signes de l'inflammation : rouge vif, œdématiées, saignant au contact voire spontanément, douloureuses, peuvent compliquer l'hémostase post-opératoire.

De même une mauvaise hygiène buccodentaire et la présence de tartre sont favorables aux saignements per et post-opératoires.

C'est pourquoi il est recommandé de faire une séance de prophylaxie avec un détartrage et remise en état gingival avant tout acte de chirurgie, d'autant plus s'il existe un risque hémorragique important.

### 7.2.3. Examens complémentaires

Dans les examens complémentaires, la radiographie va permettre d'évaluer la complexité de l'acte à réaliser.

Elle permet aussi de mettre en évidence des infections non détectées par un simple examen clinique. Par exemple un kyste périapical augmente le saignement car il est très vascularisé et son exérèse demande parfois un délabrement plus important.

## 7.3. Evaluation des risques

### 7.3.1. Facteurs de risques liés à l'acte opératoire

Les facteurs de risques liés à l'acte opératoire ne doivent pas être négligés. Au contraire, l'importance du traumatisme chirurgical semble être un élément prédominant du risque hémorragique.

La Société Française de Chirurgie Orale définit une classification des actes sans risque hémorragique, à risque modéré et haut risque.(42) :

#### 7.3.1.1. Actes sans risque hémorragique

- Soins conservateurs
- Soins prothétiques supra-gingival
- Anesthésie para-apicale, intra-ligamentaire ou intra-septale
- Détartrage

#### 7.3.1.2. Actes à risque hémorragique faible à modéré

- Avulsions en secteur localisé : moins de trois dents dans un même quadrant
- Implant alvéolaire unitaire
- Dégagement d'implant (vis de cicatrisation)
- Surfaçage radiculaire sans lambeau
- Chirurgie endodontique et péri-apicale (lésion < 2cm)

- Chirurgie muco-gingivale, hors greffe gingivale avec prélèvement palatin

#### 7.3.1.3. Actes à risque hémorragique élevé

- Avulsion de plus de trois dents
- Avulsion dans différents quadrants
- Chirurgie parodontale
- Greffe gingivale avec prélèvement palatin
- Désinclusion avec traction chirurgico-orthodontique
- Avulsion en zone inflammatoire
- Avulsion de dents incluses
- Avulsion de dents à parodonte amoindrie
- Implants multiples
- Enucléations kystiques et chirurgie apicale (lésion > 2cm)
- Enucléation de tumeurs bénignes
- biopsie
- Elévation de sinus, fermeture d'une communication bucco sinusienne
- Greffes osseuses
- Chirurgie des tissus mous (lithiase salivaire)

#### 7.3.1.4. Actes déconseillés en cas de risque hémorragique présumé important

- Greffe gingivale libre
- Tous les gestes présentant un risque hémorragique dans le cas où le plateau technique du praticien n'est pas suffisant
- Anesthésie loco-régionale à l'épine de Spix

#### 7.3.2. En milieu hospitalier ou en ville

Ces patients traités par nouveaux anticoagulants peuvent être pris en charge dans les cabinets dentaires de ville à la condition que le praticien possède le plateau technique suffisant pour

assurer une bonne hémostasie. Ces patients devront être reçus pour leur intervention en début de semaine et le matin au cas où une visite supplémentaire serait nécessaire si un saignement survenait.

La prise en charge hospitalière sera réservée aux patients ayant un risque thrombotique élevé, un risque hémorragique élevé ou un risque médical associé.

#### 7.4. Etude et proposition de protocoles de prise en charge des N.A.C.O

Jusqu'à présent, aucun protocole de prise en charge des patients sous nouveaux anticoagulant n'a été publié.

L'absence de recul sur ces nouvelles molécules n'a pas permis pour l'instant d'émettre de nouvelles recommandations concernant la prise en charge des patients sous N.A.C.O. Seules des propositions relevant d'un accord professionnel établi pour la chirurgie générale et adaptées aux données pharmacologiques des nouveaux anticoagulants ont vu le jour.

Ces propositions sont amenées à évoluer dans le temps en fonction des nouvelles données cliniques. (46, 47)

Rappelons comme nous l'avons étudié précédemment (Cf 5.6), qu'il n'y a pas de suivi biologique de routine en ce qui concerne les N.A.C.O. Des études sont en cours pour mettre au point des tests spécialisés, ce qui rend actuellement difficile le choix de tel ou tel protocole.

##### 7.4.1. Etude du rapport entre le risque thrombotique et le risque hémorragique

Nous avons vu précédemment l'évaluation du risque hémorragique. L'évaluation du risque thrombotique individuel du patient se fera en collaboration avec le médecin traitant ou tout autre spécialiste en charge de la prescription de N.A.C.O.

En fonction du rapport bénéfice risque entre thrombose et hémorragie, trois types d'attitudes peuvent être proposées : maintien, arrêt ou relai du N.A.C.O par une H.B.P.M.

Le maintien ou l'arrêt des nouveaux anticoagulants oraux est encore très controversé.

#### 7.4.2. Maintien des N.A.C.O

L'A.N.S.M recommande de ne pas arrêter le traitement anticoagulant sans avis médical préalable. (41)

Toute modification du traitement anticoagulant entraîne une augmentation du risque thromboembolique et l'accident thromboembolique consécutif à la modification du traitement anticoagulant peut avoir une évolution fatale. Cette façon de procéder n'est donc plus acceptable puisque l'on dispose de moyens pour réaliser une hémostase locale fiable.

De plus le risque d'évolution fatale d'un saignement après extraction dentaire est quasi nul, aucun cas n'a jamais été rapporté dans la littérature.

Enfin, les techniques d'hémostase locale avec les cyanoacrylates et les colles de fibrine sont peu coûteuses au regard du relais héparinique, et permettent de réaliser les gestes de chirurgie orale en ambulatoire et à moindre coût.

Une étude rétrospective effectuée dans la division de Stomatologie et de Chirurgie orale de l'école de médecine dentaire de Genève sur cinq ans (2003/2007) montre que les extractions multiples ne comportent pas plus de risque de saignement post-opératoire que les extractions uniques, que les extractions dans les secteurs antérieurs comportent peu de risque de saignement et que les saignements surviennent un peu plus souvent après l'extraction des dents maxillaires qu'après celle des dents mandibulaires.(14)

D'après la littérature médicale et dentaire depuis octobre 2012, qui peut être utilisée comme base pour le management des patients en dentisterie utilisant des AOD, les recommandations établies par van Diermen et coll à l'académie dentaire d'Amsterdam pointent toutes dans la même direction : celle de ne pas suspendre le traitement par NACO avant une chirurgie orale. Cela pour les extractions simples ou multiples allant jusqu'à trois dents, la pose de trois implants, la chirurgie endodontique, l'alvéoloplastie et les interventions à lambeau. L'arrêt systématique des N.A.C.O avant une intervention chirurgicale en odontologie ne serait pas justifié d'après cet article.(48)

Ainsi on pourra alors poursuivre le traitement par N.A.C.O si l'acte prévu est à risque hémorragique faible à modéré.

Il faut également que le patient ne présente pas de risques médicaux associés (Cf 7.1.2).

De plus le patient doit habiter non loin d'une structure hospitalière qui pourra le prendre en charge rapidement. Cependant le praticien doit, en toute circonstance, assurer la continuité des soins.

### 7.4.3. Arrêt des N.A.C.O

Les avis concernant la prise en charge des patients sous anticoagulant divergent, certains conseillent toujours l'arrêt du traitement anticoagulant ou un relais héparinique.

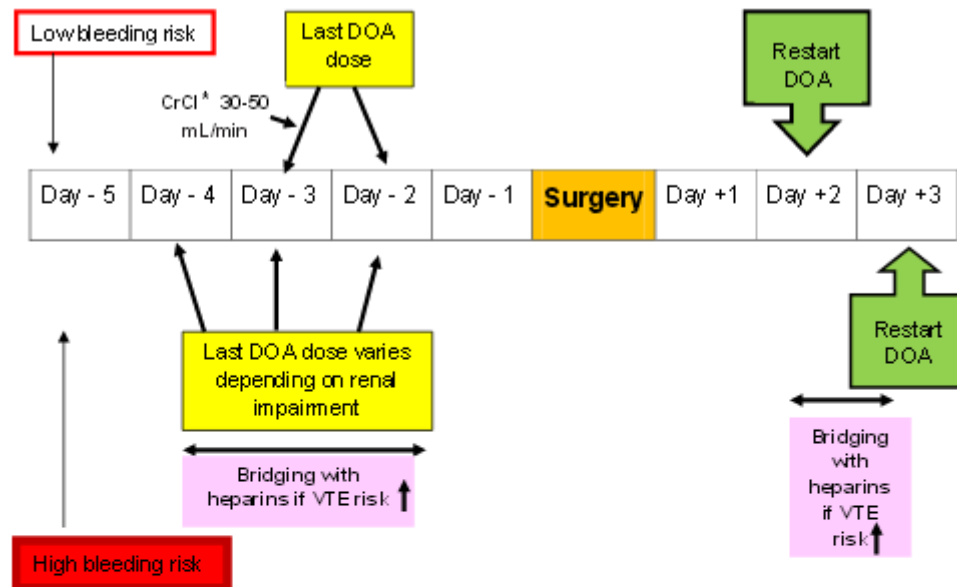
Pour les actes à risque hémorragique élevé, ou si le patient présente des comorbidités, une fenêtre thérapeutique pourra être envisagée. Cette fenêtre thérapeutique va varier en fonction du risque hémorragique et de la fonction rénale.

Dans le tutorial in oral antithrombotic therapy de Hamid et al, des applications en dentisterie sont proposées. Les fenêtres thérapeutiques sont établies de la manière suivante en fonction du type d'acte et des comorbidités. Cette stratégie a pour but de comprendre le principe. Mais c'est le médecin prescripteur qui est responsable de la mise en œuvre. Ces recommandations sont établies pour la médecine générale et sont adaptées aux interventions chirurgicales qui présentent généralement un risque hémorragique important ce qui n'est pas souvent le cas de la chirurgie orale.

- *A risque hémorragique modéré et fonction rénale normale*, la fenêtre thérapeutique pourra aller de -2 jours avant la chirurgie pour la dernière dose d'anticoagulant prise à +2 jours pour la reprise de la première dose post-chirurgie. (49)
- *Toujours à risque hémorragique modéré mais cette fois ci avec une insuffisance rénale* (Clairance de la créatinine < à 30-50 mL/min), la dernière dose prise devra remonter à -3 jours avant l'acte de chirurgie.
- *A risque hémorragique élevé et fonction rénale normale*, la prise de la dernière dose se fait à -2 jours comme pour le risque hémorragique faible mais la reprise du traitement est repoussée d'un jour. Elle aura lieu à +3 jours.



- *A risque hémorragique élevé et insuffisance rénale* (Clairance de la créatinine < 30-50 ml/min), l'arrêt du traitement se fera à -3 ou -4 jours selon la gravité de l'insuffisance rénale. La reprise se fera également à +3 jours. (49)



Modified from:

1. Douketis JD et al. (2012). Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141:
2. Sie P et al. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(12):669-676.
  - Upper section for low bleeding risk strategy
  - Lower section for high bleeding risk strategy

Legend  
 \*CrCl: creatinine clearance  
 DOA: direct oral anticoagulants  
 VTE: venous thromboembolism

**NB: This strategy is for the purpose of understanding the principle. The actual implementation will be executed by the prescribing physician(s).**

Figure 10: fenêtre thérapeutique avant chirurgie orale. (49)

Dans d'autres études, ces nouveaux anticoagulants peuvent être arrêtés seulement 24 heures avant la chirurgie si la fonction rénale est normale et que le risque hémorragique est important. La fenêtre sans anticoagulant pourra s'élargir en fonction du risque hémorragique, du type d'acte à effectuer et des facteurs de risque associés. (50)

Tableau XII: exemple du dabigatran pour la fenêtre thérapeutique en fonction du risque hémorragique et de la fonction rénale. (50)

Renal function (creatinine clearance, ml/min)	Dabigatran half-life (h)	Timing of discontinuation after last dose of dabigatran before surgery	
		Standard risk of bleeding	High risk of bleeding
>80	13 (11-22)	24 h	2-4 d
>50 to ≤80	15 (12-34)	24 h	2-4 d
>30 to ≤50	18 (13-23)	≥ 48 h	4 d
≤30	27 (22-35)	2-5 d	≥5 d

Pour les risques hémorragiques modérés et élevés, l'Afssaps prévoit un arrêt des N.A.C.O cinq jours avant le geste et la reprise restera à définir selon la nature de l'intervention.

C'est également l'avis du Groupe d'Intérêt d'Hémostase Périopératoire (G.I.H.P) (voir le schéma ci-dessus). (25, 46, 51)

Cependant l'A.F.S.S.A.P.S prévoit tout de même une fenêtre thérapeutique pour les actes à faible risque hémorragique, allant de 24h avant le geste à 24h après le geste.(47) C'est également ce que propose le groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (G.E.H.T) pour les actes à risque hémorragique faible. (25) De même le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (G.I.H.P) propose la même fenêtre thérapeutique en s'appuyant sur le fait qu'il n'y a pas d'agent de réversion validé.(46)

Que faire en cas de chirurgie urgente ?

Dans les situations non programmées, l'heure de la dernière prise du nouvel anticoagulant oral doit être connue. L'acte invasif doit être retardé au maximum (1 à 2 demi-vie minimum), si possible jusqu'à la disparition de l'activité biologique du médicament. La diurèse doit être maintenue pour favoriser l'élimination.(25)

Donc d'après le G.I.H.P, le G.E.H.T, l'A.F.S.S.A.P.S et beaucoup d'autres études un arrêt du traitement par anticoagulant est toujours prévu.

#### 7.4.4. Relais par H.B.P.M

L'instauration d'un relais du traitement par N.A.C.O par les héparines de (H.B.P.M ou H.N.F), en milieu hospitalier est possible, mais doit rester exceptionnel.

L'instigation du relais héparinique sera décidé avec le médecin instigateur du traitement par anticoagulant en fonction du risque thrombotique individuel.(37)

L'Afssaps met en garde le corps médical sur le délai d'action très rapide des nouveaux anticoagulants et précise qu'il ne devra pas y avoir de chevauchement entre les héparines et les N.A.C.O. (47, 52). Ce n'est pas ce qui est pratiqué lors d'un relais héparinique avec les A.V.K.

Dans le cadre d'un relais d'un inhibiteur direct par un anticoagulant parentéral, la première dose de l'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle l'inhibiteur direct devrait être administré. (25, 46)

A l'inverse dans le cadre d'un relais d'un anticoagulant parentéral par un inhibiteur direct, il doit être administré 2h avant l'heure programmée pour l'injection de H.B.P.M par exemple.

Dans le cadre d'un relais d'un N.A.C.O par héparine, le traitement par héparine sera initié 12 heures après la dernière prise de l'anticoagulant, si celui-ci est administré en deux prises par jour ou 24 heures si celui-ci est administré en une seule prise par jour. En post-opératoire, le N.A.C.O pourra être repris 12 après la dernière administration d'H.B.P.M. Dans tous les cas, un relais en post-opératoire par héparine est en général non nécessaire sauf si l'administration per os ou l'absorption intestinale sont compromises. Les N.A.C.O ayant un délai d'action rapide, il ne doit y avoir aucun chevauchement avec le traitement par héparine. (25, 46)

Le relais héparinique ne sera instauré que si le risque thrombotique du patient est élevé. Pour un risque thrombotique modéré le relais pré-opératoire par une héparine peut être considéré comme optionnel. En post-opératoire, le risque thrombotique peut être majoré par le phénomène inflammatoire. Si le traitement par anticoagulant oral ne peut être repris

rapidement du fait de l'indisponibilité de la voie orale pour plusieurs jours, le relais par une héparine à dose curative est donc conseillé, sitôt que le risque hémorragique est contrôlé.(46)

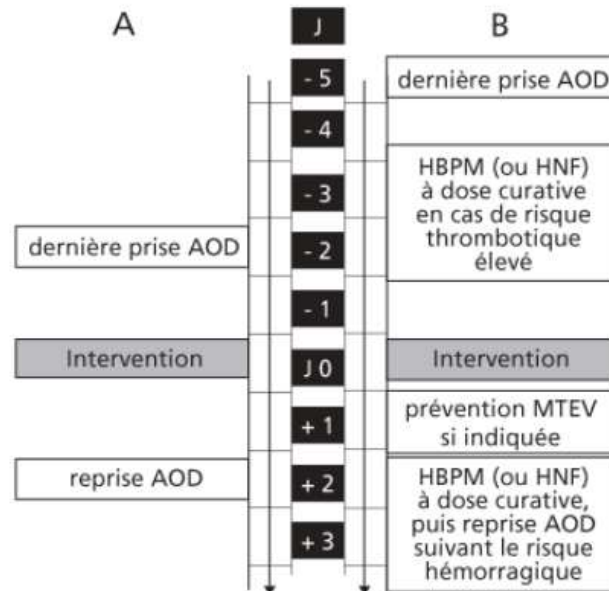


Figure 11: proposition du GIHP pour la gestion des N.A.C.Os en cas de chirurgie ou acte invasif à faible risque hémorragique (A) ou à risque hémorragique modéré ou élevé (B). Avec un relais héparinique en situation B.(46)

A l'heure actuelle, l'attitude à adopter pour la prise en charge des patients sous ces nouveaux anticoagulants reste mal définie. L'absence d'expérience ne permet pas d'émettre des recommandations mais seulement des propositions relevant d'un accord professionnel établi pour la chirurgie générale, établi selon un critère d'évaluation du risque hémorragique. Les propositions ont été établies à partir des recommandations de la haute autorité de santé pour les gestions périopératoires des patients traités par A.V.K, adapté aux données pharmacologiques des nouveaux anticoagulants. Cependant ces propositions sont susceptibles d'évolution en fonction de nouvelles données cliniques.

Il n'existe pas encore de protocole de prise en charge spécifique à la chirurgie orale. (37)

#### 7.4.5. Proposition d'un arbre décisionnel

Un arbre décisionnel provisoire peut être proposé en fonction des données trouvées dans la littérature.

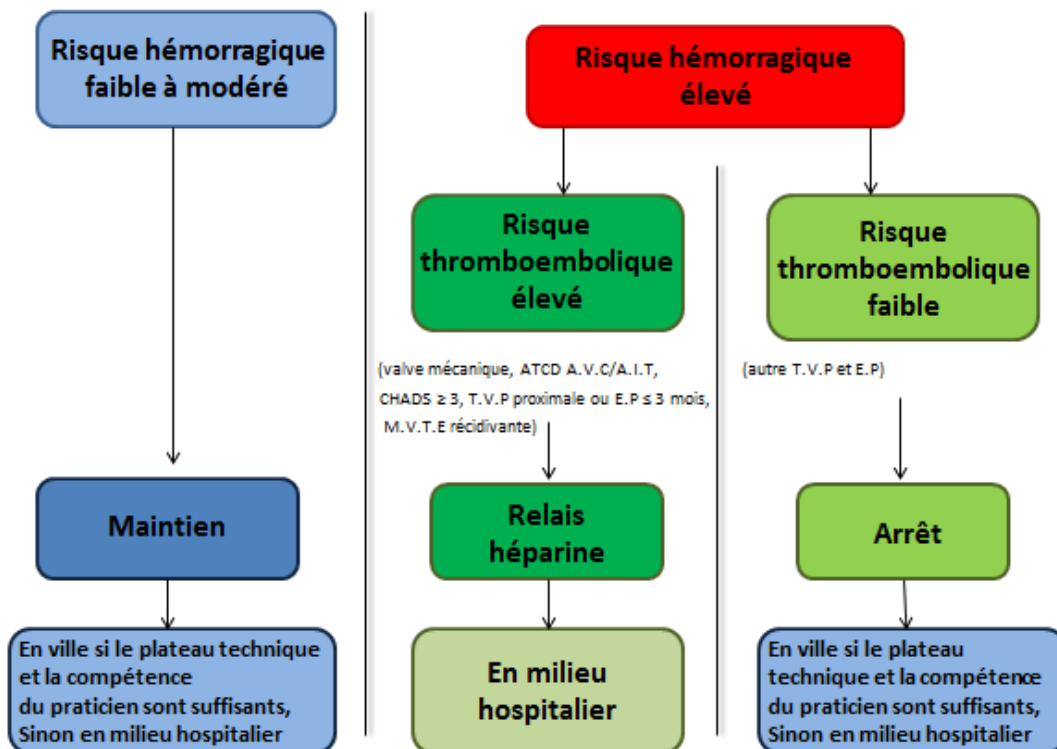


Figure 12: proposition d'un arbre décisionnel. (Schéma personnel à partir des références 25, 37, 41, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52)

## 7.5. Protocole per-opérateur

### 7.5.1. Type d'anesthésie

Pour réduire la fréquence et la taille des hématomes, on doit injecter lentement de petites quantités d'anesthésique : il faut donc avoir recours à plusieurs points d'injection pour avoir la quantité suffisante d'anesthésique. L'anesthésie locale peut se faire dans la région para-apicale (vestibulaire, linguale ou palatine) intra-septale ou intra-ligamentaire. Il est également préférable d'utiliser des aiguilles ayant un diamètre maximal de 27 Gauge ou de 0.40 mm. L'éventuel hématome consécutif à l'anesthésie a peu d'incidence clinique : gêne ou légères douleurs, éventuellement trismus et/ou retard de cicatrisation.

Seule l'anesthésie loco-régionale, à l'épine de Spix est déconseillée, pour prévenir le risque d'hématome pharyngé pouvant obstruer les voies aériennes. Toutefois, on ne retrouve dans la

littérature aucun cas d'accident hémorragique chez des patients sous anticoagulants lors d'une anesthésie tronculaire. Théoriquement, l'anesthésie tronculaire peut être utilisée uniquement en cas d'échec, ou d'impossibilité de réaliser une anesthésie locale.

Concernant les anesthésies générales, elles sont déconseillées en raison du risque élevé d'hémorragie et d'hématome per et/ou post-opératoire car la sonde, lors de l'intubation, peut provoquer un traumatisme et un saignement. Dans les quelques études concernant l'anesthésie générale chez les patients sous A.V.K, les auteurs conseillent l'intubation orotrachéale plutôt que l'intubation nasotrachéale car elle génère moins de saignements. Pour une intervention de chirurgie orale, l'anesthésie générale doit être envisagée uniquement en cas d'échec ou d'impossibilité de réaliser une anesthésie locale ou une anesthésie loco-régionale.(14)

On utilisera donc des anesthésies locales qui seront faites lentement, avec des vasoconstricteurs car ils jouent un rôle important dans le contrôle de l'hémorragie per-opératoire. Sauf pour toutes les contre-indications interdisant les vasoconstricteurs : diabète non équilibré, os irradié, phéochromocytome, asthme cortico-dépendant. Toutes les anesthésies locales sont autorisées par rapport au risque hémorragique : para-apicale, intra-septale, et intra-ligamentaire. Par contre l'intra-septale et l'intra-ligamentaire sont déconseillées en chirurgie orale.

Cependant une controverse persiste concernant l'utilisation de vasoconstricteurs comme moyen d'hémostase en chirurgie. En effet, la S.F.C.O précise que suite à une anesthésie avec vasoconstricteur, une vasodilatation par hyperhémie réactive se produit. La concentration en vasoconstricteurs sur le site opératoire diminue dans le temps. Cela va provoquer un phénomène rebond. Le flux sanguin atteint progressivement un flux supérieur à la normale par réaction  $\beta$  adrénergique. Ce phénomène est lié à l'hypoxie locale des tissus et à l'acidose provoquée par la vasoconstriction prolongée.(53) Pour certains, l'utilisation de vasoconstricteurs peut masquer une future hémorragie. (54)

Pour d'autres, l'utilisation de vasoconstricteurs permet de diminuer le saignement pendant le temps opératoire et par le fait de diminuer la perte de facteurs de coagulation et favoriser leur concentration. De plus la vasoconstriction diminue le flux sanguin et évite donc le phénomène de dilution qui est un des facteurs de limitation de la coagulation (Cf 2.5)

### 7.5.2. Chirurgie

Le temps opératoire doit être réalisé de telle manière que le temps de saignement soit le plus court et le moins abondant possible.

C'est pourquoi l'expérience du chirurgien est important pour la réalisation d'actes sur des patients à risque hémorragique.

L'acte chirurgical doit être réalisé de manière la plus atraumatique possible. Le chirurgien devra trouver le juste milieu entre une incision la plus petite possible et une visibilité suffisante. Les incisions doivent être franches et les muqueuses ne doivent pas être dilacérées. Eviter le plus possible les décollements surtout du périoste. Privilégier les séparations de racines pour diminuer le risque de fractures de la table alvéolaire ou d'un apex...

Un geste franc efficace et rapide est nécessaire.

### 7.5.3. Révision tissulaire et osseuse

Un curetage alvéolaire, éliminant tous les débris osseux ou dentaires, ainsi qu'une régularisation de crête, doivent être méticuleusement réalisés.

Il en va de même pour les tissus mous entourant la zone chirurgicale. Les tissus dilacérés ou de granulation doivent être retirés afin d'avoir des marges propres et saines qui faciliteront la cicatrisation.



*Figure 13: Révision tissulaire et osseuse. (55)*

#### 7.5.4. Pose d'hémostatiques locaux

Une hémostase locale performante doit être systématiquement mise en place. La technique d'hémostase idéale doit créer un pansement provisoire étanche, biocompatible, résorbable, ne favorisant pas l'inflammation ou l'infection, résistant à l'action fibrinolytique de la salive et à l'épreuve de l'activité microbiologique de la flore buccale, et aux microtraumatismes provoqués par la fonction (mastication, déglutition, phonation). Ce pansement doit remplacer le caillot sanguin ou lui redonner son efficacité. Pour être totalement fiable, il doit posséder une résistance suffisante pour s'opposer à la pression sanguine existant dans le vaisseau lésé.(14)

Aucun protocole spécifique aux NACO n'a encore vu le jour. La SFCO prévoit donc pour l'instant d'utiliser le protocole d'hémostase locale mis au point pour les patients sous AVK, adapté aux propriétés pharmacologiques des nouveaux anticoagulants, lors de chirurgie en odontologie.(42)

Ces hémostatiques locaux apportent plusieurs aides à l'hémostase locale :

- Une approche mécanique
- L'apport d'agents procoagulants
- L'utilisation d'agents résorbables évite de retoucher la plaie quelques jours après.

La pose d'hémostatiques locaux consiste à mettre en place un matériau hémostatique résorbable dans l'alvéole, tels que le collagène natif (Pangen<sup>®</sup>, Biocollagène<sup>®</sup>...), l'oxycellulose (Surgicel<sup>®</sup>, Curacel<sup>®</sup>...), la gélatine (Gelfoam<sup>®</sup>, Curaspon<sup>®</sup>...).(39)

Ces produits doivent être mis en place dans l'alvéole sans être trop condensés et sans faire un dôme dépassant la gencive, ce qui donnerait un effet drain.

##### 7.5.4.1. Produits d'origine animale

- Collagène

Ce sont des dispositifs médicaux, stériles, résorbables, composés de collagène, extraits à partir de derme ou de tendons d'Achille d'origine bovine, puis purifiés et séchés. Ils se présentent sous forme de poudre (Avitene<sup>®</sup>) ; compresses ou éponges (Avitene<sup>®</sup> plaque, Avitene



Ultrafoam<sup>®</sup> éponge, Pangen<sup>®</sup> compresse), systèmes d'application adaptés aux procédures endoscopiques (Endoavitene<sup>®</sup>).



Figure 14: Pangen<sup>®</sup>. (56)

- Gélatine et thrombine bovine

Ce sont des dispositifs médicaux stériles, résorbables, composés de gélatine obtenue par hydrolyse partielle de collagène d'origine animale (principalement de porc). Ils sont composés de gélatine seule présentée sous forme de poudre (Spongostan<sup>®</sup>) ; éponges (Spongostan<sup>®</sup>, Gelita tampon<sup>®</sup>) ; gels liquides en seringue (Surgiflo<sup>®</sup>). Un dispositif associe la gélatine bovine et la thrombine bovine sous forme de gel liquide présenté en seringue (Floseal<sup>®</sup>).

- Collagène, fibrinogène et thrombine

Il est présenté sous forme d'une éponge médicamenteuse (Tachosil<sup>®</sup>). Il s'agit d'une matrice de collagène équin inbibée de fibrinogène et de thrombine humains stabilisés par l'albumine. Il est cependant utilisé qu'en chirurgie vasculaire.

#### 7.5.4.2. Produits d'origine végétale

- Alginate

Ce sont des dispositifs médicaux stériles, non résorbables, composés d'alginate, polysaccharides naturels provenant d'algues brunes (de certaines espèces de laminaires). Ils se

présentent sous forme de compresses et de mèches stériles. L'Algosteril® est le seul alginate indiqué comme éponge chirurgicale.

- Cellulose

Ce sont des dispositifs médicaux stériles, résorbables, composés de cellulose, polysaccharide extrait du bois, transformés en fibre par extrusion puis tissés. Ces dispositifs se présentent sous forme de compresses de cellulose oxydée régénéré (Surgicel®).(57)



*Figure 15: Pose d'hémostatiques locaux. (55)*

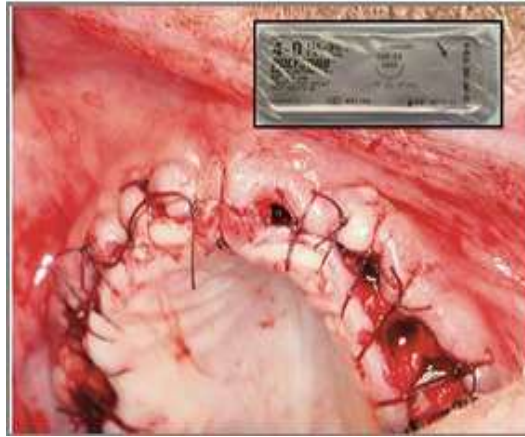
### 7.5.5. Sutures

La suture des berges gingivales doit être réalisée par des points unitaires. Ces points sont préconisés par rapport à un surjet. En effet, le surjet présente l'inconvénient d'être déstabilisé dans son ensemble si une de ses insertions lâche.

Quand la taille de l'alvéole est petite les points en « o » suffisent. Pour les alvéoles plus importantes des points en « X » ou en « U » peuvent être réalisés.

Le fil utilisé doit être non résorbable ou lentement résorbable. En effet dans le chapitre 4, nous avons vu que le tissu présent dans l'alvéole jusqu'au 8<sup>ème</sup> jour est très hémorragique. Les fils doivent donc rester en place pour éviter une hémorragie à retardement.

Le diamètre du fil choisi a son importance. Il ne doit pas être trop fin, ce qui aurait un effet tranchant, et pas trop épais ce qui aurait un effet traumatique. On préconise un 3/0.



*Figure 16: Sutures. (55)*

#### 7.5.6. Compression locale

Une compression locale immédiate en post-opératoire, doit être effectuée, à l'aide d'une compresse, imbibée ou non d'acide tranexamique, pendant 20 minutes (temps nécessaire à la formation du caillot). C'est un moyen mécanique qui favorise le ralentissement du flux sanguin et donc la stase du sang au niveau de la brèche.

#### 7.5.7. Le froid

L'utilisation d'agent thermique tel que le froid induit au niveau vasculaire une vasoconstriction, une augmentation de la pression artérielle et une hémococoncentration à l'origine de l'hyperviscosité sanguine. Le spasme lié au froid montre, dans une étude menée au Royaume-Uni en 1994, un taux de fibrinogène et de facteur VII activé accru. Le froid activerait donc le facteur VII et donc la coagulation par la voie extrinsèque. (58)

C'est pour cette raison que les laboratoires d'analyse préconisent la conservation des prélèvements à température ambiante et pas dans un milieu réfrigéré, ce qui ferait diminuer le TQ. Cela est un paramètre important dans le contrôle biologique quotidien des A.V.K mais aussi d'autres anticoagulants. (58)

Le froid permet donc l'activation de l'hémostase. La poche de froid appliquée en post-opératoire a un effet non seulement anti-inflammatoire mais aussi hémostatique.

## 7.5.8. Hémostase locale complémentaire

Dans les cas où l'hémostase paraît difficile, soit pour un risque hémorragique important soit par échec de la méthode précédente : d'autres recours sont possibles.

### 7.5.8.1. Les colles

L'utilisation d'agents chimiques comme les colles biologiques est recommandée en cas de risque hémorragique important prévisible d'emblée ou en cas d'échec du protocole hémostatique préalablement mis en place.

Ces colles agissent en fermant hermétiquement la zone lésée et en y apportant des agents procoagulants.

Il existe des produits d'origine humaine ou synthétique.

#### 7.5.8.1.1. Colles biologiques

Ces médicaments sont obtenus par fractionnement du plasma humain, et ont le statut particulier de médicament dérivé du sang (M.D.S). Ils sont à base de fibrinogène et de thrombine humains.

- En France quatre de ces agents sont disponibles, dites colles biologiques. Ils sont utilisés sous forme liquide. Ils sont également décrits sous le terme « colle de fibrine » dans la littérature. Ils contiennent principalement des protéines plasmatiques coagulables d'origine humaines : fibrinogène humain, facteur XIII humain, fibronectine humaine et une solution de thrombine humaine conservés séparément. Des substances actives supplémentaires peuvent être ajoutées, en fonction des produits. Il s'agit de l'aprotinine bovine (Tissucol Kit<sup>®</sup>, Beriplast<sup>®</sup>) et de l'acide tranexamique (Quixil<sup>®</sup>)



Figure 17: Tissucol Kit®. (59)

Attention ces produits ne sont délivrés qu'en pharmacie hospitalière et nécessitent donc une prise en charge hospitalière (en externe ou en hospitalisation). (60)

En raison des risques principalement liés à la sécurité virale, les médicaments dérivés du sang doivent faire l'objet d'une surveillance particulière reposant sur un système dit de « traçabilité » permettant de retracer le cheminement du médicament depuis sa fabrication jusqu'à son administration et de mettre en place immédiatement toute mesure corrective nécessaire en cas de survenue d'effet indésirable. L'A.N.S.M est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance au niveau national. Cependant chaque région possède son centre régional de pharmacovigilance. Pour la Lorraine les déclarations se feront auprès du Professeur Gilet à l'Hôpital Central (29, avenue du maréchal de lattre tassigny 54035 Nancy).

- Il est également possible de préparer une colle de fibrine autologue, grâce au dispositif médical Vivostat. Cela se fait à partir d'un échantillon de sang préalablement prélevé au malade.(57)

#### 7.5.8.1.2. Colles d'origine synthétique

- Aldéhydes

Grf® est une colle bicomposant composée d'un adhésif (gélatine et résorcinol) présenté dans un tube et d'un agent polymérisant (formaldéhyde et glutaraldéhyde) contenu dans un flacon de verre ambré. Le mélange est réalisé directement au niveau du site à coller par application de l'adhésif puis de l'agent polymérisant.

Bioglue<sup>®</sup> est une colle composée d'albumine bovine et de glutaraldéhyde, présentée sous forme de seringue prête à l'emploi réalisant extemporanément le mélange au niveau de l'applicateur. Ces deux colles à base d'aldéhydes sont prêtes à l'emploi et se conservent à température ambiante. (57)

- Cyanocrylates

Glubran<sup>®</sup> est une colle composée d'un comonomère résultant du mélange de 2-cyanoacrylate de butyle (NBCA) et de méthacryloxysulfolan (M.S) qui va polymériser en milieu humide au contact des tissus. GLUBRAN se présente sous forme de flacon monodose de 6 mL prêt à l'emploi qui doit être conservé à une température comprise entre 0 et +4° C et ne pas être congelé. À température ambiante (20°C), sa durée de conservation maximale est de 72 heures. Omnex<sup>®</sup> est composé de 2 monomères de cyanoacrylates (75 % de 2-Octyl Cyanoacrylate et 25 % de ButyleLactoyl Cyanoacrylate) qui polymérisent au contact des tissus. Cette réaction est initiée par un catalyseur présent à l'extrémité du stylo à usage unique. Ce dispositif prêt à l'emploi doit être conservé à une température inférieure à 30°C, à l'abri de la lumière directe, de la chaleur et de l'humidité. (57)

- Polyéthylène glycol

Coseal<sup>®</sup> est un mélange composé de deux molécules de Polyéthylène glycol (P.E.G) (PEGCOH102 et PEGCOH206) qui, en présence de deux solutions tampons (chlorure d'hydrogène et phosphate de sodium/carbonate de sodium), vont se complexer pour former un polymère de P.E.G (PEGCOH602). Vascuseal<sup>®</sup> est un mélange composé de P.E.G et de tampon phosphate de sodium qui au contact de la solution de trilycine amine vont polymériser à mesure que le mélange sort par l'extrémité de la seringue. Une fois reconstituées, les colles Coseal<sup>®</sup> et Vascuseal<sup>®</sup> sont stables respectivement deux heures et une heure, à température ambiante.

Ces hémostatiques reproduisent la dernière étape de la coagulation où le fibrinogène se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine. (57)

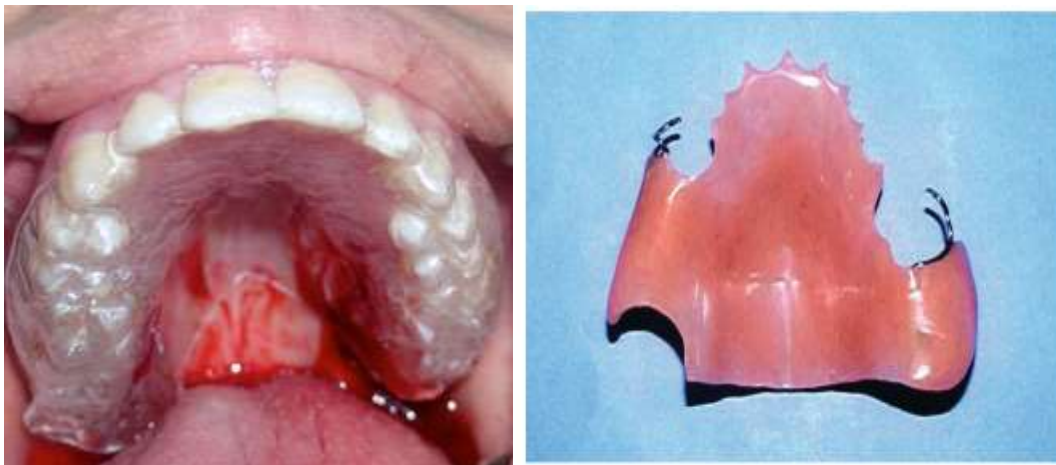
### 7.5.8.2. Les gouttières

Les gouttières sont des aides mécaniques de l'hémostase. Sans doute l'une des plus anciennes méthodes d'hémostase par compression. Cette technique consiste à mettre en place les gouttières tout de suite après la réalisation de l'hémostase locale, afin d'exercer une pression sur la plaie. Elles devront être portées en permanence jusqu'au 4<sup>ème</sup>-6<sup>ème</sup> jours après l'intervention. A partir du 5<sup>ème</sup> jour et en l'absence d'hémorragie le port de la gouttière sera limité au repas et ce jusqu'à la cicatrisation complète.(61)

Ces gouttières ont l'avantage de protéger le caillot et empêche également la formation d'un caillot hypertrophique. Malheureusement leur efficacité reste limitée car il persiste souvent une suffusion hémorragique. La persistance d'une suffusion hémorragique suffit à bloquer partiellement le processus de cicatrisation de la paroi vasculaire. (14)

Il existe plusieurs types de gouttières :

- La gouttière thermoformée (de type Bioplast<sup>®</sup>), en silicone dur transparent. Elle peut être préalablement préparée à partir d'un modèle en plâtre modifié en fonction des extractions prévues.



*Figure 18: Gouttières thermoformées. (62)*

- La gouttière pré-formée réalisée artisanalement au silicone après l'intervention ou encore du Coe-pack<sup>®</sup>. Elle nous permet de compléter une hémostase qui nous semble insuffisante après la mise en place du protocole d'hémostase basique.



*Figure 19: Gouttière pré-formée au silicone. (62)*



*Figure 20: Compression au Coe-pack® (62)*

Il existe également une méthode de fabrication d'une pseudo gouttière à partir d'une membrane enduite de cyanoacrylate. La membrane résorbable et stérile de cellulose activée est découpée aux dimensions de l'alvéole à protéger. Elle est encollée manuellement à partir de cyanoacrylate d'éthyle à usage médical. Puis appliqué sur la crête alvéolaire en évitant tout débord pouvant blesser la muqueuse lâche lors des mouvements mandibulaires. La membrane est ensuite suturée à la muqueuse aux quatre points cardinaux par un fil résorbable 3/0. Cette membrane prend la forme d'une gouttière et évite ainsi la formation d'un caillot hypertrophique et protège l'alvéole de l'alimentation. (63)



Tableau XIII: protocole d'hémostase locale en fonction du type d'acte pour les patients sous A.V.K. (42)

<p><b>Actes sans risques hémorragique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soins conservateurs</li> <li>• Soins prothétiques supra-gingivaux</li> <li>• Anesthésie para-apicale, intraligamentaire ou intraseptale</li> <li>• Détartrage</li> </ul>	<p><b>Conduite à tenir</b></p> <p>Aucune mesure particulière si ce n'est la prise en compte du risque infectieux éventuel (prévention de l'endocardite)</p>
<p><b>Actes à risque hémorragique modéré</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avulsion en secteur localisé</li> <li>• Implant unitaire</li> <li>• Surfaçage</li> </ul>	<p><b>Conduite à tenir</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Compression locale intra-alvéolaire avec matériau hémostatique</li> <li>➤ Sutures</li> <li>➤ Acide tranexamique (compression ou rinçage passif)</li> <li>➤ Colle biologique conseillée si l'INR est supérieur à 3</li> </ul>
<p><b>Actes à haut risque hémorragique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avulsion de plus de trois dents</li> <li>• Avulsion dans différents quadrants</li> <li>• Chirurgie parodontale, mucogingivale</li> <li>• Désinclusion avec traction chirurgico-orthodontique</li> <li>• Avulsion de dents temporaires</li> <li>• Avulsion de dents au parodonte amoindri</li> <li>• Avulsion en zone inflammatoire</li> <li>• Avulsion de dents incluses</li> <li>• Implants multiples</li> <li>• Enucléations kystiques et chirurgie apicale</li> <li>• Biopsie</li> </ul>	<p><b>Conduite à tenir</b></p> <p><b>1) Si l'INR est inférieur ou égal à 3 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Compression locale intra-alvéolaire avec matériau hémostatique</li> <li>➤ Sutures</li> <li>➤ Colle biologique conseillée</li> <li>➤ Acide tranexamique (compression ou rinçage passif)</li> </ul> <p><b>2) Si l'INR est supérieur à 3 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Relais des AVK par HNF ou HBPM en milieu hospitalier</li> <li>➤ Compression locale intra-alvéolaire avec matériau hémostatique</li> <li>➤ Sutures</li> <li>➤ Colle biologique</li> <li>➤ Acide tranexamique (compression ou rinçage passif)</li> </ul>
<p><b>Gestes contre-indiqués</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Greffe gingivale libre</li> <li>• Gestes contre-indiqués selon la conférence de consensus de prévention de l'endocardite infectieuse si ces mesures sont requises</li> <li>• Tous les gestes présentant un risque hémorragique dans les cas où le plateau technique à la disposition du praticien est insuffisant</li> <li>• Est déconseillée : anesthésie loco-régionale du nerf alvéolaire inférieur</li> </ul>	
<p>Rappel des modalités de l'antibioprophylaxie pour la prévention de l'endocardite infectieuse (sous anesthésie locale)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Sans allergie à la pénicilline</li> <li>-3g d'amoxicilline per os une heure avant le geste</li> <li>➤ En cas d'allergie à la pénicilline</li> <li>-1g de pristinamycine per os une heure avant le geste</li> <li>-600mg de clindamycine per os une heure avant le geste</li> </ul>

## 7.6. Protocole post opératoire

### 7.6.1. Conseils

Une des premières recommandations à apporter au patient est de faire attention de ne pas se mordre jusqu'à la levée de l'anesthésie.

Il est essentiel qu'il comprenne l'importance du maintien de la pression sur la compresse laissée en place par le praticien pendant vingt bonnes minutes après le geste.

Le patient ne devra pas traumatiser le caillot sanguin en formation. C'est pourquoi durant les premiers jours, il ne devra pas cracher, ne pas passer la langue sur le site d'extraction, ne pas fumer car la nicotine est un vasoconstricteur, privilégier une alimentation mixée pas trop chaud, dormir la tête surélevée, utiliser une brosse à dent souple et éviter la zone opératoire

Pendant les 48 premières heures :

- Ne pas rincer abondamment la bouche (boire avec une paille si possible)
- Ne pas faire des bains de bouche à la Chlorhexidine
- Ne pas boire de boissons alcoolisées ou manger d'aliments agressifs (citron, vinaigre, épices)
- Ne pas fumer
- Ne pas faire des activités physiques importantes

La salive peut être un peu rosée mais on ne doit pas observer un saignement abondant et persistant. Auquel cas il faudra tout d'abord plier une compresse et mordre dessus puis si le saignement persiste contacter le praticien. (52)

On peut également mettre en garde le patient sur le phénomène d'alvéolite. L'alvéolite est une complication douloureuse possible après une extraction dentaire surtout si les recommandations précédentes n'ont pas été respectées. (65)

Les compresses hémostatiques ont tendance à favoriser l'inflammation, le patient doit en être informé.

### 7.6.2. Prescription

Au-delà de la prescription standard faite après une chirurgie orale sans risque hémorragique, la prescription dédiée à un patient sous anticoagulants oraux peut contre-indiquer les bains de bouche à base de Chlorhexidine et ses dérivés. Il s'agit d'une contre-indication relative. En effet elle ne concerne pas les composants des bains de bouche mais le mécanisme intempestif du bain de bouche en lui-même. Devant un patient incapable d'effectuer un bain de bouche passif par trempage, la prescription doit être évitée. En revanche des bains de bouche à l'acide tranexamique seront prescrits, celui-ci ayant une action anti-fibrinolytique. Ces bains d'Exacyl® devront être réalisés de manière atraumatique, c'est-à-dire en laissant stagner le produit sur la zone opératoire.

L'acide tranexamique ou Exacyl® sera prescrit en bain de bouche 4 fois par jours, pendant 4 jours (après les repas et au coucher). Une étude menée par Keiani et al a montré l'efficacité de l'acide tranexamique, sous forme de bains de bouche, sur le contrôle du saignement postopératoire chez des patients sous antagonistes de la vitamine K, lors d'une chirurgie orale sans modification préalable du niveau de l'anticoagulation. C'est une méthode fiable, simple et beaucoup moins coûteuse que l'utilisation de Tissucol®. (66)(37)

Certains auteurs préconisent la prescription d'un traitement antibiotique prophylactique pour éviter les hémorragies secondaires, dues à une infection locale qui apparaîtrait en moyenne 48 h après l'intervention. (66)

### 7.6.3. Continuité des soins

La continuité des soins doit impérativement être assurée.

Les patients traités par anticoagulants doivent être pris en charge de préférence en début de semaine et en début de journée pour une ré-intervention rapide en cas d'hémorragie post-opératoire.

Ces patients doivent pouvoir joindre le praticien qui a pratiqué l'intervention ou le service hospitalier d'astreinte à condition qu'il ait en sa possession tous les éléments nécessaires communiqués par le chirurgien-dentiste ayant réalisé l'acte opératoire.

## 7.6.4. Hémorragie post-opératoire

### 7.6.4.1. Etiologie d'une hémorragie post-opératoire en chirurgie orale

#### 7.6.4.1.1. Causes générales directes

- Les affections hématologiques : anémies, thrombopathies, hémophilies...
- Les malformations artério-veineuses
- Le déficit en vitamine K
- Les anomalies vasculaires ...

Peuvent être à l'origine d'une hémorragie.

#### 7.6.4.1.2. Causes générales indirectes

- AINS, médicaments à base d'acide acétyl salicylé
- Pathologie hépatique (cirrhose, hépatites...)
- Ethylisme
- Processus inflammatoire chronique

#### 7.6.4.1.3. Causes locales

- Intervention en présence d'une inflammation
- Causes iatrogènes : fracture d'une table alvéolaire, apex ou granulome laissé en place,
- Causes post-chirurgicales : perturbation du caillot

### 7.6.4.2. Conduite à tenir

La conduite à tenir face à des complications hémorragiques n'est pas encore établie spécifiquement pour les N.A.C.O. Mais tout comme pour les techniques d'hémostase locale, nous suivons les recommandations élaborées pour les patients sous A.V.K.

Devant une reprise de saignement, il faut refaire l'hémostase locale en procédant ainsi :

- La reprise chirurgicale : anesthésie, réouverture et élimination par un curetage non agressif du caillot occupant l'alvéole, qu'il soit hypertrophique ou non. Puis la vérification des plaies est réalisée, l'élimination de la gencive inflammatoire doit être parfaite. Enfin un procédé d'hémostase locale est de nouveau mis en place, en y ajoutant des colles. A ce moment précis, la cicatrisation peut commencer de nouveau comme au jour de la chirurgie.
- Si le saignement persiste, le patient doit être orienté vers un service spécialisé.
- En cas d'hémorragies majeures (très peu fréquentes en chirurgie orale) l'arrêt du traitement par N.A.C.O doit être envisagé. De des techniques d'épuration mécaniques pourront être mises en place, comme la dialyse, l'injection de facteur VIIa recombinant ou toutes les autres techniques vu précédemment pour contrer l'effet anticoagulant en attendant l'antidote.(37)(14)

**L'essentiel :**

Avant toute chirurgie orale le praticien se doit d'évaluer le risque hémorragique afin de prendre les mesures nécessaires le jour de l'intervention.

Ce risque va être évalué en fonction de trois critères principaux :

- L'acte opératoire (Cf tableau XII de classification des actes)
- Les facteurs de risques associés
- Les interactions médicamenteuses

Suite à cette évaluation, le praticien décidera de la prise en charge du patient au cabinet en ville ou en milieu hospitalier si le plateau technique n'est pas suffisant.

Jusqu'à présent, en France aucun protocole n'a été mis en place spécifiquement pour les N.A.C.O. Les seules propositions ont été établies à partir des recommandations de la HAS pour la gestion périopératoire des patients traités par A.V.K, adapté aux données pharmacologiques des nouveaux anticoagulants.

Nous proposerons donc :

- Le maintien des N.A.C.O si le risque hémorragique est faible à modéré,
- L'arrêt avec une fenêtre thérapeutique de 48 h si le risque hémorragique est élevé et que le risque thromboembolique est faible,
- Le relais héparinique si le risque hémorragique est élevé et le risque thromboembolique également.

L'accord du médecin prescripteur des N.A.C.O sera toujours recherché.

Concernant le protocole opératoire après la chirurgie (qui doit être la moins traumatisante possible) :

- Révision alvéolaire et tissulaire,
- Pose d'hémostatiques locaux,
- Sutures, compression locale.

Parfois une hémostase complémentaire peut être nécessaire, l'utilisation de colle hémostatique ou de gouttière peut être utile.

La prescription post-opératoire doit comporter des bains de bouche à l'acide tranexamique.

Ne pas hésiter à couvrir le risque infectieux avec des antibiotiques s'il s'avère nécessaire.

La continuité des soins est encore plus importante chez les patients sous anticoagulants.

## 8. Conclusion

Ces anticoagulants à mécanisme d'action direct ont été mis au point dans l'intention d'améliorer le service médical rendu par les A.V.K, essentiellement pour faciliter leur usage en matière de prescription et de suivi.

Cependant certains inconvénients persistent, tels que les interactions médicamenteuses avec les médicaments en relation avec la P-glycoprotéine ou le cytochrome P450. Il n'y a pas de suivi biologique de routine, ni d'antidote, ce qui pose problème dans certaines situations telles que le surdosage, ou lors de chirurgies invasives. De plus, le coût est cinq fois plus élevé que celui des A.V.K.

Le mode d'action de ces nouvelles molécules est différent de celui des A.V.K. Elles n'ont donc pas les mêmes effets sur l'hémostase.

Les recommandations établies pour les A.V.K se basaient sur les revues de littérature des cinquante dernières années, dans lesquelles il n'y a pas eu d'incident majeur relaté. En l'absence d'études cliniques, notamment en chirurgie orale, sur les N.A.C.O, on ne peut pas extrapoler la conduite à tenir pour les A.V.K.

C'est pourquoi nous avons tenté de proposer un arbre décisionnel de précaution en attendant de nouvelles données.

Pour les risques hémorragiques faibles à modérés, le traitement par anticoagulants oraux directs peut être maintenu et la prise en charge pourra se faire en cabinet de ville.

Pour les risques hémorragiques élevés, si le risque thromboembolique est faible, une fenêtre thérapeutique avec arrêt du traitement doit être envisagée. Si le risque thromboembolique est élevé, un relais héparinique devra être mis en place pendant la fenêtre thérapeutique sans anticoagulant.

La communication avec le médecin prescripteur des anticoagulants devra toujours être recherchée. La décision du maintien, de l'arrêt ou du relais héparinique sera prise uniquement par le médecin instigateur du traitement.

## Liste des abréviations

**AFSSAPS:** agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

**AMM:** autorisation de mise sur le marché

**ANSM:** agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**AT:** antithrombine

**AVC:** accident vasculaire cérébral

**AVK:** antagoniste de la vitamin K

**CIVD:** coagulation intravasculaire disséminée

**GEHT:** groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose

**GHIP:** groupe d'intérêt sur l'hémostase périopératoire

**HAS:** haute autorité de santé

**HBPM:** héparine de bas poids moléculaire

**HNF:** héparine non fractionnée

**INR:** international normalized ratio

**MDS:** médicament dérivé du sang

**MTEV:** maladie thromboembolique veineuse

**NACO:** nouveaux anticoagulants oraux

**NO:** oxyde d'azote

**PAI:** inhibiteur de l'activateur du plasminogène

**PDF:** produit de dégradation de la fibrine

**PMSI:** programme de médicalisation des systèmes d'information

**SNIRAM:** système national d'information inter régions d'assurance maladie

**TAFI:** thrombin activatable fibrinolysis inhibitor



**TCA** : temps de céphaline avec activateur

**TFPI** : inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

**TP** : temps de prothrombine

**T-PA** : activateur tissulaire du plasminogène

**TQ** : temps de quick

**U-PA** : urokinase plasminogène activateur

**VKORC**: vitamine K oxydo-réductase complexe

## Table des figures

Figure 1: L'hémostase.....	11
Figure 2: activation du facteur X par la voie exogène. ....	15
Figure 3: activation du facteur X par la voie endogène. ....	17
Figure 4: activation du facteur II par la voie commune. ....	18
Figure 5: schéma global de la coagulation. ....	19
Figure 6: régulation de la coagulation par les inhibiteurs physiologiques.....	22
Figure 7: la fibrinolyse et sa régulation.....	24
Figure 8: comparaison TQ et TCA.....	29
Figure 9: cible pharmacologique des anticoagulants .....	41
Figure 10: fenêtre thérapeutique avant chirurgie orale. ....	81
Figure 11: proposition du GIHP pour la gestion des N.A.C.Os en cas de chirurgie ou acte invasif à faible risque hémorragique (A) ou à risque hémorragique modéré ou élevé (B). Avec un relais héparinique en situation B. ....	84
Figure 12: proposition d'un arbre décisionnel. ....	85
Figure 13: Révision tissulaire et osseuse.....	87
Figure 14: Pangen <sup>®</sup> .....	89
Figure 15: Pose d'hémostatiques locaux.....	90
Figure 16: Sutures. ....	91
Figure 17: Tissucol Kit <sup>®</sup> .....	93
Figure 18: Gouttières thermoformées. ....	95
Figure 19: Gouttière pré-formée au silicone. ....	96
Figure 20: Compression au Coe-pack <sup>®</sup> .....	96

## Table des tableaux

Tableau I: les facteurs de la coagulation. ....	12
Tableau II: les tests de première intention. ....	31
Tableau III: mécanisme d'action des anticoagulants. ....	41
Tableau IV: principales caractéristiques pharmacocinétique des nouveaux anticoagulants oraux et des AVK. ....	48
Tableau V: tableau récapitulatif des tests de la coagulation utiles pour les N.A.C.O (en gras les tests préconisés) .....	52
Tableau VI: interactions médicamenteuses avec les trois nouveaux anticoagulants oraux. ....	60
Tableau VII: avantages et inconvénients des N.A.C.O. ....	64
Tableau VIII/ tableau comparatif N.A.C.O/A.V.K avantages/inconvénients. (+avantage, - inconvénients) .....	65
Tableau IX: interactions médicamenteuses propres au dabigatran. ....	72
Tableau X: interactions médicamenteuses propres au rivaroxaban. ....	73
Tableau XI: interactions médicamenteuses propres à l'apixaban. ....	74
Tableau XII: exemple du dabigatran pour la fenêtre thérapeutique en fonction du risque hémorragique et de la fonction rénale. ....	82
Tableau XIII: protocole d'hémostase locale en fonction du type d'acte pour les patients sous A.V.K. ....	97

## Bibliographie

1. Samama M-M, Conard J, Flaujac C, Combe S, Horellou M-H. Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants. *J Mal Vasc.* déc 2011;36:S10-S15.
2. L'assurance maladie. Nouveaux anticoagulants oraux: une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. 27 nov 2013.
3. Sampol J, Arnoux D, Boutière B, éditeurs. Manuel d'hémostase. Amsterdam, Pays-Bas; 1995. 772 p.
4. Sébahoun G, éditeur. Hématologie clinique et biologique. Vélizy-Villacoublay, France: Arnette; 1998. 541 p.
5. Arnaud E, Reny J-L, Manivet P, Rendu F. Le PAR-1 (protease-activated receptor 1) : premier membre d'une famille de récepteurs. *Hématologie.* 20 févr 2001;6(6):432-41.
6. Jobin F. L'hémostase. Presses Université Laval; 1995. 516 p.
7. Bezeaud A, Guillin M-C. Physiologie de la coagulation. *EMC - Hématologie* 2001;1-7 [Article 13-019-A-20]
8. Aillaud M-F. Facteur X : Stuart. *EMC - Biologie médicale* 2003;1-0 [Article 90-20-0055]
9. Lecompte T, Toussaint-Hacquard M, Devignes J. Les anticoagulants inhibiteurs directs de la thrombine. *Ann Fr Anesth Réanimation.* sept 2009;28(9):S3-S7.
10. Codine P, Kotzki N, Péliissier J. Coagulation, thrombose et médecine physique : Thème des XXXIIIes Entretiens de médecine physique et de réadaptation, Montpellier, 3 mars 2005. Paris, France: Masson; 2005. 114 p.
11. Jobin F. L'hémostase. Presses Université Laval; 1995. 516 p.
12. Hillman R.S. Hématologie en pratique clinique : guide de diagnostic et de traitement. Paris : Médecine-Sciences Flammarion; 2007. 471 p.

13. Pernes J-M, Auguste M. Ischémie aiguë des membres inférieurs et techniques endovasculaires : pourquoi, pour qui, comment? Sang Thromb Vaiss. 1 mars 2010;22(3):114-125.
14. Nizamaldin Y, Samson J. Hémostase locale en Chirurgie orale. 2<sup>ème</sup> partie : efficacité de la colle de fibrine. Médecine Buccale Chir Buccale. août 2012;18(3):193-210.
15. H. Boukais. F. Daimellah. W. Zerrouki. R. Aouameur. Antithrombotiques et odontostomatologie. EMC - Médecine buccale 2013;8(3):1-13 [Article 28-200-C-50]
16. Acide tranexamique - Vidal.fr [Internet]. [cité 15 avr 2014]. Disponible sur: [http://www.vidal.fr/substances/127/acide\\_tranexamique/](http://www.vidal.fr/substances/127/acide_tranexamique/)
17. Landry Y, Rival Y. Dictionnaire pharmaceutique: pharmacologie et chimie des médicaments. Paris: Tec et Doc : Éd. médicales internationales; 2006. 921p.
18. Cohen Y, Jacquot C. Pharmacologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2007. 487p.
19. Delavenne X. Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. Presse Médicale. sept 2013;42(9):1206-1212.
20. Faure S. Nouveaux anticoagulants oraux. Actual Pharm. avr 2013;52(525):55-58.
21. Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J. Les nouveaux anticoagulants oraux. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. juin 2012;12(69):144-150.
22. Quevauvilliers J, Somogyi, Alexandre, Fingerhut A. Dictionnaire médical avec atlas anatomique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2009. 1533p.
23. eVIDAL. Pradaxa [Internet]. [cité 18 nov 2013]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=85671>
24. Meddahi S, Samama MM. Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban, et le dabigatran etexilate. J Mal Vasc. févr 2011;36(1):24-32.

25. Faille D, Ajzenberg N. Quoi de neuf sur les nouveaux anticoagulants oraux directs ? Archives des maladies du coeur et des vaisseaux Pratique. 15 févr 2012;18(204):24-27
26. eVIDAL. Xarelto [Internet]. [cité 15 nov 2013]. Disponible sur: file:///C:/Users/M%C3%A9lanie/Documents/these2/xareltovidal.htm
27. Elalamy PI, Solignac M. La pharmacologie du rivaroxaban et ses effets sur les tests d'hémostase. Le praticien en anesthésie réanimation. sept 2012;16(HS2):15-20
28. eVIDAL. Eliquis [Internet]. [cité 18 nov 2013]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=107620>
29. Cabral KP. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. J Thromb Thrombolysis. août 2013;36(2):133-140.
30. Mismetti P, Laporte S. Dabigatran : données pharmaco-cliniques. Ann Fr Anesth Réanimation. sept 2009;28(9):S8-S14.
31. Haute Autorité de Santé (HAS), Commission de la transparence. Avis du 29 février 2012 PRADAXA [Internet]. [cité 12 janv 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa\\_15022012\\_avis\\_ct10749.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf)
32. Samama M-M, Flem LL, Emile C. Influence des nouveaux anticoagulants sur les examens de la coagulation. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux Pratique. juin 2013;19(219):21-27
33. Gouin-Thibault I. Nouveaux anticoagulants par voie orale : faut-il une surveillance biologique ? Rev. francoph. lab. février 2012;42(439bis):9-12
34. Emile C, Samama M-M, Flem LL. Les nouveaux anticoagulants Rôle du biologiste et influence sur les examens de la coagulation. Option/bio. sept 2013;24(495):19-21
35. Bellamy L. Pharmacologie du rivaroxaban. Rev Chir Orthopédique Traumatol. août 2010;96(1):1-4.

36. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 3 mars 2013;19(4):446-451.
37. Milin C. Nouveaux anticoagulants. Propositions de prise en charge en chirurgie orale. *Rev. Odont. Stomat.* [Internet]. 2013 [cité 6 févr 2014];42:276-284. Disponible sur: [http://www.sop.asso.fr/telechargement/121192/Rev\\_Odont\\_Stomat\\_2013\\_42\\_p276-284.pdf](http://www.sop.asso.fr/telechargement/121192/Rev_Odont_Stomat_2013_42_p276-284.pdf)
38. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Le dossier du patient en odontologie. [Internet]. 2000 [cité 21 mars 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/dossier\\_patient\\_en\\_odontologie\\_2000.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/dossier_patient_en_odontologie_2000.pdf)
39. Roche Y. Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne : identification des patients : évaluation des risques : prise en charge, prévention et précautions. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson; 2010. Chapitre 25, Troubles de la coagulation et de l'hémostase. p. ?
40. Fang LST. Pradaxa® and Xarelto®: Coming Soon to Your Practice!! *Dent Econ.* oct 2013;103(10):111-115.
41. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance [Internet]. 2012 [cité 15 avr 2014]. Disponible sur: [http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/ANSM\\_juillet2012\\_traitements\\_anticoagulants\\_en\\_2012.pdf](http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/ANSM_juillet2012_traitements_anticoagulants_en_2012.pdf)
42. Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale. Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire. [Internet]. 2006 [cité 5 févr 2014];12(4):188-212. Disponible sur: [http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations\\_avk.pdf](http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_avk.pdf)

43. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Interactions médicamenteuses et cytochromes. [Internet]. [cité 6 févr 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
44. Clement Jerdi M, Desmeules J, Dayer P. La glycoprotéine P: un transporteur à ne pas négliger. Revue médicale suisse [Internet]. 2004 [cité 6 févr 2014];524. Disponible sur: <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=23776>
45. recommandations\_avk.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2013]. Disponible sur: [http://www.societechirorale.com/Recommandations/recommandations\\_avk.pdf](http://www.societechirorale.com/Recommandations/recommandations_avk.pdf)
46. Sié P, Samama C-M, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J-V, et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Ann Fr Anesth Réanimation. sept 2011;30(9):645-650.
47. AFSSAPS. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir [Internet]. 2012 [cité 6 févr 2014]. Disponible sur: [http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/AFSSAPS\\_%20NACO\\_avril2012.pdf](http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/AFSSAPS_%20NACO_avril2012.pdf)
48. Van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. déc 2013;116(6):709-716.
49. Fakhri H-R, Janket S-J, Jackson E-A, Baird A-E, Dinnocenzo R, Meurman J-H. Tutorial in oral antithrombotic therapy: biology and dental implications. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. mai 2013;18(3):e461-472.
50. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. avr 2012;113(4):431-441.



51. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* avr 2012;113(4):431-441.
52. Samama C-M, Pernod G, Albaladejo P, Sié P. Gestion péri-opératoire des nouveaux anticoagulants oraux (NACOs). *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux Pratique.* mars 2013;19(216):7-12.
53. Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale. Emploi des vasoconstricteurs en odonto-stomatologie : Recommandations. [Internet]. 2003 [cité 10 avr 2014];9(2):65-94. Disponible sur: [http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations\\_vasoconstricteurs.pdf](http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_vasoconstricteurs.pdf)
54. Robinson J-J, Giraud O, Dos-Santos S. Urgences dentaires dans la pratique quotidienne. EMC. 2008:1-9.
55. Perrin D. Les risques, je les prends. Les règles, je les respecte. Les complications, je les gère. Société Odontologie de Paris. 7 juin 2012.
56. Praxis l'instrumentiste. Le spécialiste de la Parodontologie, l'Implantologie et la Chirurgie buccale. [www.praxisinstruments.fr](http://www.praxisinstruments.fr)
57. Haute Autorité de Santé (HAS). Rapport d'évaluation technologique : Hémostatiques chirurgicaux. [Internet]. 2011 [cité 8 avr 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/rapport\\_hemostatiques\\_27052011\\_vd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/rapport_hemostatiques_27052011_vd.pdf)
58. Institut de veille sanitaire (INVS). Froid et santé : éléments de synthèse bibliographique et perspectives : rapport d'investigation [Internet]. [s.d.] [cité 7 avr 2014]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/froid\\_et\\_sante/rapport\\_froid\\_et\\_sante.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/froid_et_sante/rapport_froid_et_sante.pdf)
59. Lovimedic. [www.lovimedic.com.mx/trauma.html](http://www.lovimedic.com.mx/trauma.html)

60. Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale. Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire. [Internet]. 2006 [cité 5 févr 2014];12(4):188-212. Disponible sur: [http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations\\_avk.pdf](http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_avk.pdf)
61. Brahim AK, Stieltjes N, Roussel-Robert V, Yung F, Ginisty D. Extractions dentaires chez l'enfant présentant une maladie hémorragique constitutionnelle : protocole thérapeutique et résultats. *Rev. stomatol. chir. maxillo-fac.* nov 2006;107(5):331-337
62. Elwady W, Turlotte S, Fiechi J-M. Conduite à tenir devant une hémorragie post-extractionnelle. Service d'odontologie chirurgicale CCTD Rabat.
63. Lesca C, Boumendjel S, Boumendjel M, Hefied M, Ben Ismail S, Bonnefous D. Hémostase locale par membrane enduite de cyanoacrylate, après avulsions dentaires sous anticoagulants ou anti-agrégants. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* juin 2012;113(3):143-147.
64. Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire (UFSBD). Les extractions dentaires : les bons conseils post-opératoires. [Internet]. [s.d.] [cité 10 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2013/08/Fiche-Extraction-dentaire.pdf>
65. Daly B, Sharif MO, Newton T, Jones K, Worthington HV. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 [cité 10 févr 2014]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006968.pub2/abstract>
66. Motlagh KK, Loeb L, Legrand W, Daelemans P, Van Reck J. Prévention des saignements postopératoires chez des patients sous anticoagulants oraux : Effets de l'acide tranexamique. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.*2003-04-104(2):77-79.

**AUBRY Mélanie – Les nouveaux anticoagulants oraux : applications et recommandations en odontologie.**

Nancy : 2014 - 114 pages – 20 figures – 13 tableaux – 66 références.

Th. Chir.-Dent. : 2014

Mots-clés: Nouveaux anticoagulants oraux, pharmacologie, hémostase et recommandations en odontologie.

Depuis cinq ans, de nouveaux anticoagulants oraux (N.A.C.O) sont apparus sur le marché.

A ce jour il en existe trois qui ont obtenus une AMM : Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroxaban) et Eliquis® (apixaban), dont le mode d'action diffère des A.V.K.

Parmi ces trois N.A.C.O deux sont inhibiteur du facteur Xa de la coagulation : Xarelto® et Eliquis®. Quant à Pradaxa®, il est inhibiteur du facteur IIa de la coagulation.

Ils peuvent comme tous les anticoagulants, être à l'origine de complications hémorragiques parfois graves. De plus aucun antidote n'existe, il n'y a pas de suivi biologique de routine, et enfin aucune recommandation n'est établie à ce jour.

L'objectif de cette thèse est d'étudier le mode d'action et les effets indésirables de ces N.A.C.O afin de pouvoir émettre des recommandations, qui serviront à la prise en charge d'un patient sous N.A.C.O avant, pendant et après un geste de chirurgie buccale.

**JURY :**

Pr JM MARTRETTE

Professeur des Universités

Président

Dr GUILLET-THIBAUT

Maître de Conférences

Directeur de thèse

Dr ESNAULT

Docteur en Chirurgie-Dentaire

Co-directeur de thèse

Dr KICHENBRAND

Assistant Hospitalo-Universitaire

Juge

**Adresse de l'auteur**

AUBRY Mélanie

14 chemin de la croix blanche

88700 Vomécourt

Mail : melanie.aubry88@gmail.com

Jury : Président : J.M. MARTRETTE – Professeur des Universités  
Juges : J. GUILLET-THIBAUT – Maître de Conférences des Universités  
C. KICHENBRAND – Assistante Hospitalier Universitaire  
P.HESNAULT – Docteur en Chirurgie Dentaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: Mademoiselle AUBRY Mélanie, Nicole, Anna

né(e) à: EPINAL (Vosges)

le 15 septembre 1987

et ayant pour titre : « Nouveaux anticoagulants oraux : applications et recommandations en odontologie ».

Le Président du jury



J.M. MARTRETTE

Le Doyen  
de la Faculté d'Odontologie



J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 6579

NANCY, le 25 JUL. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine



P. MUTZENHARDT