

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

Département de Médecine Dentaire

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté et soutenu publiquement :

Le 23/06/2025

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DENTAIRE

Thème

ANTICOAGULANTS ET ODONTOSTOMATOLOGIE

Réalisé par :

CHERFAOUI ISMAHANE
HAMZAOUI MAROUA
ARAMIS ROUFAIDA

HAMMED SAFA
HAMLAOUI NORA

Encadrés par :

Docteur BOURKACHE C. Maitre assistante en Pathologie et chirurgie buccale.

Compositions du jury :

Présidente de jury : Professeur AMMENOUCHE F. Professeur en Pathologie et chirurgie buccale

Examinatrice : Docteur OUNNACI H.

Maitre assistante en parodontologie

Examinatrice : Docteur BRAIK R.

Spécialiste en Pathologie et chirurgie buccale

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2024/2025

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous souhaitons remercier Dieu Tout-Puissant. Grâce à sa guidance, sa force et sa persévérance, ce modeste travail a pu être accompli. Que ses bénédictions continuent de nous inspirer et de nous soutenir dans nos futures entreprises.

*Nous souhaitons exprimer notre plus profonde gratitude à notre encadrant, **DOCTEUR BOURKACHE**, maître-assistant en pathologie et chirurgie buccale, pour son soutien indéfectible et ses conseils précieux tout au long de cette aventure académique. Sa bienveillance, sa disponibilité et ses remarques constructives ont été essentielles à l'avancement de ce travail. Nous lui sommes extrêmement reconnaissants pour la confiance qu'il nous a accordée et pour l'opportunité qu'il nous a donnée de mener ce projet à bien.*

*À notre présidente de jury, **Pr. AMMENOUCHE**, cheffe de service de pathologie et chirurgie buccale au CHU de Tizi-Ouzou, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Vos qualités scientifiques et pédagogiques seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury : **DOCTEUR OUNNACI**, maître-assistant en parodontologie et **DOCTEUR BRAIK**, assistante en pathologie et chirurgie buccale, pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

Nous tenons également à remercier toute l'équipe du service de pathologie et chirurgie buccales et toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail

DEDICACES

Comme tout début a une fin, le moment est venu pour moi de clore ce long parcours rempli de défis, d'émotions, et de belles réussites.

Avant tout, je remercie Dieu, « Allah », de m'avoir donné la force de continuer, la capacité de penser, d'écrire, de croire en moi, et la volonté de suivre mes rêves jusqu'au bout.

Je dédie ce travail avec tout mon amour et ma reconnaissance :

À mes parents adorés

Merci pour la vie, pour votre amour inconditionnel, votre patience, vos sacrifices, et votre soutien de chaque instant. Vous m'avez appris la valeur du travail et de la persévérance. Je vous souhaite santé et bonheur, et j'espère de tout cœur vous rendre fiers. Qu'Allah vous garde toujours à mes côtés.

À mes chères sœurs et chers frères

Asma, Tasnime, Youcef et Younes merci pour votre présence, amour, vos fous rires, votre encouragement constant et votre affection.

On n'a peut-être pas toujours les mêmes avis, mais nos cœurs battent au même rythme : celui de la famille.

Je vous aime très fort.

À mes collègues et copines

Safa, Noura, Rofaïda et Maroua en témoignage des souvenirs et de tous les moments que nous avons passé ensemble, et pour leurs collaborations, efforts et gentillesse

Je vous souhaite une belle réussite dans vos projets.

À mes besties

Chaïma et Safa symbole de tendresse et fidélité, vous m'avez motivé et supporté, j'ai appris avec vous à être optimiste et de voir toujours le verre à moitié plein.

Enfin

A celui qui est arrivé dans ma vie à la fin de ce parcours, mais qui a su en peu de temps illuminer mon cœur. Ton soutien, ta patience et ton amour ont été une force précieuse dans cette étape décisive de ma vie.

Merci d'être là, avec sincérité. J'ai hâte d'écrire avec toi les plus belles pages de l'avenir

Cherfaoui Ismahane

Je dédie ce modeste travail,

À ma chère maman,

Je remercie ma mère qui a tant sacrifié pour moi et qui a été ma principale source de motivation ainsi que la cause de mon succès. Merci, maman, d'avoir cru en mes capacités et de m'avoir soutenue sans aucune limite. Vous êtes la racine solide qui nourrit mon existence.

À mon cher papa,

Merci pour tous tes sacrifices, tes efforts, tes encouragements, ta confiance inébranlable et tes conseils précieux.

Ce mémoire est le fruit de ton appui constant et de ta foi en mes capacités. Je te dédie ce travail avec toute ma gratitude et mon affection.

À ma chère grand-mère,

Ma seconde mère qui a pris soin de moi pendant toute mon enfance, vous n'avez jamais cessé de formuler des prières incessantes pour moi. Merci de m'avoir appris les lettres pour la première fois et de m'avoir poussée à chercher le savoir et à travailler avec diligence. Je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de m'avoir élevée et de m'avoir inculqué vos valeurs.

À mes tantes Amoul, Mima et Habouba,

Compagnes de rires et de confidences, toujours présentes dans les moments de joie comme dans les épreuves. Votre présence est un cadeau précieux qui enrichit ma vie.

Merci pour votre amour, votre soutien constant et vos encouragements tout au long de mon parcours.

À ma sœur et mes frères,

Mes premiers amis et mes plus grands soutiens, merci d'avoir toujours été là, dans les rires comme dans les épreuves.

À mes cousines Amina, Soumia et Lina,

Votre affection et votre confiance ont été des sources de motivation et de réconfort.

Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir partagé avec moi cette aventure.

À mes chères amies,

Safa, Rofaïda, Ismahane et Nora nos moments partagés resteront gravés dans ma mémoire pour toujours. Je vous souhaite le bonheur et la réussite dans vos vies.

Hamzaoui Maroua

Je dédie ce modeste travail,

À ma chère mère,

Je te remercie du fond du cœur pour tous les sacrifices que tu as faits pour moi depuis mon enfance. Ta confiance inébranlable, même dans les moments les plus difficiles, m'a toujours portée et donné la force d'avancer. Tes conseils ont été pour moi une véritable boussole, guidant mes pas comme un phare dans la nuit. À chaque étape de ce parcours, tu as été mon soutien constant.

À mon cher père,

Tu as été mon pilier dans les moments difficiles et ma source d'inspiration dans les instants de vulnérabilité. Je te remercie sincèrement pour tous tes efforts et les sacrifices que tu as consentis pour moi. Je te revois toujours m'attendre avec ton sourire chaleureux, ce qui me réconforte profondément. Merci pour ton soutien indéfectible et pour m'avoir toujours encouragée à avancer.

À mes frères Khalef et Abdenour,

Je vous remercie sincèrement pour votre encouragement constant et votre présence à mes côtés tout au long de ce parcours. Dans les moments de doute comme dans les instants de joie, vous avez toujours su trouver les mots justes pour me réconforter et me redonner confiance.

Votre soutien discret mais indéfectible, vos gestes pleins de tendresse fraternelle, et votre capacité à faire naître un sourire même dans les jours sombres ont été pour moi d'un immense réconfort. Merci d'avoir été ces piliers silencieux mais essentiels, sur lesquels je me suis souvent appuyée sans même avoir besoin de le dire.

À ma chère cousine Hiba,

Tu m'as toujours apporté ton aide avec une générosité et une bienveillance sans limites, sans jamais poser la moindre condition. Grâce à toi, j'ai pu traverser bien des épreuves. Un immense merci pour ton soutien si précieux.

À ma chère famille,

Je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien et votre bienveillance durant cette période.

Votre affection, votre aide inébranlable et vos encouragements m'ont véritablement propulsée vers l'avant.

Vous avez joué un rôle essentiel dans ma réussite.

À mes alliées sur le chemin : Ismahane, Maroua, Noura et Roufaïda,

Cette expérience n'aurait pas été la même sans vous. Entre les longues heures de travail, les moments de doute, les échanges de dernière minute et les encouragements réciproques, vous avez été un soutien inestimable.

Je vous remercie pour votre présence, vos conseils, vos partages et votre bonne humeur, qui ont allégé et enrichi ce parcours. Je garderai un souvenir précieux de cette belle collaboration et de la solidarité qui nous a unies.

Avec toute ma reconnaissance,

À tous mes amis,

Pour les rires, les discussions et les souvenirs partagés. Vous avez rendu ce voyage bien plus agréable.

Hammed Safa

الحمد لله حُبًّا وشكرًا وامتنانًا على ما مضى وما سيأتي، الحمد لله الذي يستر لي الصعب، وكتب لي الوصول، وسرَّ البدايات وبارك النهايات

﴿ وَأَجْرُ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ﴾

ها أنا أقطف ثمرة سنواتٍ من الاجتهاد، وأثر فرحي بين أيدي طالما حملتني دعاءً وصبرًا وسندًا

أهدي تخرجي هذا، بتمام امتناني، وبالغ محبتي :

إلى النور الذي أنار دربي، والسراج الذي لا يخبو نوره، من غرس في قلبي اليقين، وبذل من أجل أن أرتقي

إلى من أحمل اسمه بكل فخر: **أبي الحبيب** .

..إلى من كان دعاؤها سر نجاحي، من مسحت دموعي بصبرها، وزرعت في داخلي الطمأنينة كلما ضاق الطريق

إلى من أبصرت النور بين يديها: **أمي الغالية**.

إلى من قال الله فيه: ﴿ سَنَشُدُّ عَضُدَكَ بِأَخِيكَ ﴾

إلى عزوتي، وسندي، وثبات قلبي.. إلى من كان صوته داعمًا، ووقوفه طمأنينةً لي في كل موقف: **أخي الأكبر زين الدين**.

إلى من شكلوا جدار قوتي، وفرحتي الدائمة، إلى رفاق البيت، ورفقاء القلب، إلى من كانوا الظل الهادي خلف إنجازي: **إخوتي جهاد، أنس وصهيب**.

إلى العائلة التي لا تبهت محبتها، ولا يجف نبع عطائها.. لمن كانوا الدفء والاحتواء، والمصدر الأول للانتماء: **كل أفراد عائلتي الغالية**.

إلى **كل صديقة** تركت في طريقي بصمة، وساهمت بكلمة، أو ضحكة، أو دعاء.. إلى كل من قابلتها في محطات عمري المختلفة، وكان لها في قلبي أثر لا يُنسى.. أفضت المحبة لكن، وأعفى الذاكرة من نسيان أيّ منكن.

إلى من جمعتني بها روح لا مجرد قرابة، وإلى من كانت دائمًا أذنًا لبوحي، وسكنًا لأسراري.. إلى صديقتي وابنة عمتي، أختي رغم المسافة، الحاضرة رغم الغياب: **رحاب**.

إلى من كان رحيله وجعًا لا يُنسى، لكنه كان دافعًا لأن نرى الحياة بميزان مختلف.. من لم تغب ملامحه عن القلب، من ندعو له في كل حين، ونسأل الله له أعلى المنازل ..

خالي الغالي أبو بكر، فقيدي.. تقبلك الله من الشهداء.

وإلى من تشاركت معهن تفاصيل هذا الإنجاز، سهرنا معًا على صفحات المذكرة، وضحكنا وسط تعب الإقامة، وصنعنا من الأيام العادية لحظات لا تُنسى

إلى **مروة، صفاء، اسمهان ونورة**،

كنتن أكثر من زميلات، كنتن أخواتٍ بالودّ والنية الصافية.. كانت صداقتنا ملاذًا في التعب، وذكرياتنا ضوءًا لا يخفت. وجودكن في تلك المرحلة جعلها أخف وأجمل، فشكرًا للرفقة التي لا تُعوّض.

وأخيرًا،

إلى تلك التي قاومت لتصل، وسجدت شكرًا حين وصلت، إلى التي أيقنت أن "من قال أنا لها، نالها" ..

إلى **نفسي**، كنت على قدر الحلم، فالحمد لله الذي ما تيقنتُ به خيرًا وأملًا، إلا وأغرقتني سرورًا وفرحًا أنساني مشقتي.

اراميس رفيدة

Par la grâce d'Allah ce modeste travail est dédié à :

À mes parents,

À ma chère mère, lumière de ma vie, dont les prières silencieuses m'ont toujours protégée, dont la douceur m'a portée à travers chaque épreuve, et dont l'amour inconditionnel a été ma force la plus sûre.

À mon cher père, mon repère et mon modèle, qui a toujours cru en moi, m'a transmis la valeur du travail, de la patience et de la persévérance.

Merci pour vos sacrifices silencieux, votre patience infinie et votre foi constante en moi. Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous.

À mes sœurs Soumia et Selma, et à mes frères Mohamed et Akram,

Merci d'avoir toujours été là, dans les bons comme dans les mauvais moments. Votre affection, vos encouragements et votre confiance m'ont portée tout au long de ce parcours.

À mes petits trésors, Alaa, Adem et Anfel,

Petites étoiles qui illuminent mes jours par leur rire et leur innocence. Merci d'être ma source d'amour et de légèreté.

À toute ma famille, proche et élargie, dont la présence a toujours été un refuge, un repère et un pilier dans mon parcours.

À mon équipe de cœur, mes amies de toujours Assia, Rabeb, Imane et Zineb,

Celles qui me connaissent par cœur, qui ont partagé mes rires, mes doutes et mes victoires. Merci pour votre fidélité, votre amour sincère et cette présence irremplaçable au fil des années.

À Hiba, Aya, Faten et Yasmine,

Merci pour ces belles années ensemble, les instants partagés, les éclats de rire, votre présence chaleureuse et vos mots qui m'ont toujours soutenue.

À mes compagnes de route, Ismahane, Safa, Roufaïda et Maroua,

Merci pour votre sérieux, votre collaboration, vos échanges enrichissants, ainsi que pour les moments partagés, les discussions passionnées, les doutes surmontés ensemble et les rires qui ont allégé les journées les plus chargées.

À toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, ont cru en moi, m'ont adressé un mot, un geste ou un regard d'encouragement,

Merci du fond du cœur.

Au final, c'est moi qui tiens bon.

El-Hamdoulillah .

Hamlaoui Noura

Table des matières

Table des matières

LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES ABREVIATIONS	ix
INTRODUCTION.....	1
PROBLEMATIQUE.....	1
OBJECTIFS.....	2
CHAPITRE I : GENERALITES ET NOTIONS FONDAMENTALES	3
1 Définition de L'hémostase :.....	3
2 Processus physiologique de l'hémostase :	3
2.1 Hémostase primaire.....	3
2.1.1 Les acteurs majeurs de l'hémostase primaire.....	3
2.1.1.1 La Paroi Vasculaire.....	3
2.1.1.2 Les Plaquettes	4
2.1.1.3 Le Facteur de von Willebrand (vWF).....	4
2.1.1.4 Le Fibrinogène ou facteur I.....	4
2.1.2 Les étapes d'hémostase primaire	5
2.1.2.1 Temps vasculaire	5
2.1.2.2 Temps plaquettaire.....	5
2.1.2.2.1 L'Adhésion Plaquettaire.....	5
2.1.2.2.2 L'Agrégation Plaquettaire	5
2.2 Hémostase secondaire(coagulation).....	6
2.2.1 La voie extrinsèque (coagulation exogène).....	8
2.2.2 La voie intrinsèque (coagulation endogène).....	8
2.2.3 Voie commune.....	9
2.3 Régulation de l'Hémostase	10
2.4 Fibrinolyse.....	10
2.4.1 Les facteurs.....	10
2.4.2 Mécanisme.....	11
3 Exploration de l'hémostase.....	11
3.1 Les tests d'exploration de l'hémostase primaire	11
3.1.1 Le temps de saignement (TS).....	11
3.1.2 La numération des plaquettes	12
3.1.3 Le dosage du facteur Von Willebrand.....	13
3.1.4 Le temps d'occlusion plaquettaire (TOP).....	13
3.1.5 Autres tests pour l'exploration d'hémostase primaire	13

Table des matières

3.2	Les tests d'exploration de l'hémostase secondaire.....	13
3.2.1	Les tests de première intention	13
3.2.1.1	Le TCA	14
3.2.1.2	Le temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP).....	14
3.2.1.3	L'international Normalized ratio (INR).....	15
3.2.1.4	Le taux de fibrinogène ou temps de thrombine.....	16
3.2.2	Les tests de deuxième intention.....	18
CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS		24
1	Historique.....	24
2	Les anticoagulants.....	25
2.1	Définition :	25
2.2	Classification.....	25
3	Pharmacologie des anticoagulants	27
3.1	Injectables.....	27
3.1.1	Héparines et leurs dérivés.....	27
3.1.1.1	HNF (Héparine non fractionné).....	27
3.1.1.1.1	Molécules disponibles	27
3.1.1.1.2	Structure chimique.....	27
3.1.1.1.3	Pharmacocinétique	28
3.1.1.1.4	Pharmacodynamie	28
3.1.1.1.5	Les indications des HNF.....	30
3.1.1.1.6	Interactions médicamenteuses	30
3.1.1.1.7	Surveillance biologique	31
3.1.1.1.8	Antidote	31
3.1.1.2	Les héparines de bas poids moléculaire.....	31
3.1.1.2.1	Structure chimique et préparation.....	32
3.1.1.2.2	Pharmacocinétique des HBPM.....	32
3.1.1.2.3	Pharmacodynamie des HBPM.....	33
3.1.1.2.4	Les indications des HBPM	33
3.1.1.2.5	Les interactions médicamenteuses.....	33
3.1.1.2.6	Surveillance biologique	34
3.1.1.3	Fondaparinux	34
3.1.1.3.1	Structure chimique.....	34
3.1.1.3.2	Pharmacocinétique des fondaparinux.....	35
3.1.1.3.3	Pharmacodynamie de fondaparinux	35

Table des matières

3.1.1.3.4	Indications	36
3.1.1.3.5	Interactions avec d'autres médicaments.....	36
3.1.1.3.6	La surveillance biologique.....	36
3.2	Les anticoagulants oraux	36
3.2.1	Les antivitamine k	36
3.2.1.1	Structure chimique.....	37
3.2.1.2	Pharmacocinétique.....	37
3.2.1.3	Pharmacodynamique.....	38
3.2.1.3.1	Mécanisme d'action.....	38
3.2.1.3.2	Risques et effets indésirables.....	39
3.2.1.4	Indication	40
3.2.1.5	Interaction médicamenteuse.....	40
3.2.1.6	Surveillance biologique et antidote.....	41
3.2.1.7	Antidote	42
3.2.2	Les anticoagulants oraux directs	43
3.2.2.1	Molécules et structure chimique	43
3.2.2.2	Pharmacocinétique.....	45
3.2.2.3	Pharmacodynamie.....	46
3.2.2.3.1	Mécanisme d'action.....	46
3.2.2.3.2	Effets indésirables des AOD.....	46
3.2.2.4	Indications.....	47
3.2.2.5	Interactions médicamenteuses	47
3.2.2.6	Surveillance biologique	47
3.2.2.7	Antidote	47

Chapitre III : prise en charge des patients sous anticoagulants en odontostomatologie..48

1	Modalités de prise en charge des patients sous anticoagulants en odontostomatologie ...	48
1.1	L'impact des anticoagulants sur les actes odontologiques	48
1.1.1	Evaluation du risque hémorragique en odontologie	48
1.2	Conduite à tenir selon le risque hémorragique	50
1.2.1	Conduite à tenir pré opératoire	50
1.2.1.1	Interrogatoire et examen clinique :	50
1.2.1.2	La prise en charge préopératoire des patients traités par l'héparine.....	55
1.2.1.3	La prise en charge préopératoire des patients traités par des AVK	57
1.2.1.4	Conduite à tenir préopératoire des patients traités par des AOD	62

Table des matières

1.2.2	Conduite à tenir per opératoire :	65
1.2.2.1	Mesures préventives d'hygiène bucco-dentaire et détartrage :	65
1.2.2.2	Choix de l'anesthésie :	65
1.2.2.2.1	L'anesthésie locale :	65
1.2.2.2.2	L'anesthésie locorégionale :	65
1.2.2.3	Le déroulement de l'acte chirurgical :	65
1.2.2.4	Révision tissulaire et osseuse :	66
1.2.2.5	Pose d'hémostatiques locaux :	66
1.2.2.5.1	Mécanique :	67
1.2.2.5.2	Thermique :	70
1.2.2.5.3	Hémostatiques médicamenteux :	72
1.2.2.6	Le froid :	77
1.2.2.7	Stratification du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie et mesures préventives selon la SFCO (66) :	78
1.2.3	Conduite à tenir post opératoire :	79
1.2.3.1	Conseils post-opératoires :	79
1.2.3.2	Conseils en cas de reprise de saignements :	80
1.2.3.3	Le délai de reprise de traitement par des anticoagulants :	80
1.2.3.3.1	L'héparine :	80
1.2.3.3.2	Les AVK :	80
1.2.3.3.3	Les AOD :	80
1.2.3.4	Le suivi post opératoire après une intervention :	80
1.2.3.5	Compte Rendu Opératoire :	81
2	Gestion des complications hémorragiques chez les patients sous anticoagulants en chirurgie bucco-dentaire :	82
2.1	Etiologies d'une hémorragie post opératoire en chirurgie orale :	82
2.1.1	Causes générales directes :	82
2.1.2	Causes générales indirectes :	82
2.1.3	Causes locales :	82
2.2	Conduite à tenir des complications hémorragiques post opératoire chez les patients sous anticoagulants :	83
2.2.1	Chez un patient sous héparine :	83
2.2.2	Chez un patient sous traitement AVK :	83
2.2.3	Chez un patient sous traitement AOD :	85
	Conclusion :	88
	Bibliographie :	89

Table des matières

LISTE DES FIGURES

LISTE DE FIGURES

Figure 1: Coupe longitudinale d'un vaisseau sanguin lambda	3
Figure 2 : Aspect ultra-structurel de la plaquette	4
Figure 3 : Phases successives de la formation du thrombus blanc	5
Figure 4 : L'hémostase secondaire : la coagulation	7
Figure 5 : La voie extrinsèque de la coagulation	8
Figure 6 : La voie intrinsèque de la coagulation	9
Figure 7 : Mécanisme de fibrinolyse	11
Figure 8 : Conversion du TQ en TP , exemple de droite d'étalonnage dite de Thyvolle	15
Figure 8: Classification des anticoagulants.....	26
Figure 9: Mécanisme d'action des Héparines et Fondaparinux	29
Figure 10: Représentation schématique de la structure du pentasaccharide	35
Figure 11: Structure de l'Acénocoumarol, la Warfarine et la Fluindione.....	37
Figure 12: structure chimique Structure chimique du dabigatran etexilate et du dabigatran	43
Figure 13: structure chimique Structure chimique du Rivaroxaban	44
Figure 14: structure chimique Structure chimique du l'Apixaban	44
Figure 15: structure chimique Structure chimique du l'edoxaban	44
Figure 16 : Recommandations de la SFCO : Gestes déconseillés et contre-indiqués chez les patients sous antithrombotiques en chirurgie orale	50
Figure 17: Algorithme systématique de prise en charge des patients sous héparines en chirurgie orale	56
Figure 18 : relais de l'AVK vers l'héparine	60
Figure 19: Algorithme systématique de prise en charge des patients sous AVK en chirurgie orale	62
Figure 20: relais de l'AOD vers l'héparine	63
Figure 21: Algorithme systématique de prise en charge des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en chirurgie orale	64
Figure 22 : Révision tissulaire et osseuse.....	66
Figure 23: compression avec des compresses stériles	67
Figure 24:Gouttière souple avec acide tranexamique.....	68
Figure 25: gouttière en résine acrylique.....	68
Figure 26:Gouttière en silicone Optosil	68
Figure 27:Avulsion de la dent 47 et suture de la voie d'abord et des berges muqueuses après mise en place d'un pansement hémostatique intra alvéolaire	69
Figure 28 : membrane de cellulose activée découpée,encollée manuellement et appliquée sur la crête alvéolaire	69
Figure 29:La membrane est suturée à la muqueuse par un fil résorbable	69
Figure 30 :Aspect final.....	69
Figure 31:Aspect à J8.....	69
Figure 32:Aspect après l'ablation de la gouttière.....	69
Figure 33: Rapprochement des berges par suture	70
Figure 34:résultat obtenu après utilisation de lumière LED.....	71
Figure 41 : Compte rendu opératoire	81
Figure 42: Persistance du saignement 24 heures après les extractions avec la formation d'un caillot exubérant. 86	
Figure 43 : Aspect du caillot exubérant	86

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : : les protéines plasmatiques de la coagulation.....	7
Tableau 2 : Zones thérapeutiques de l'INR en fonction de l'indication du traitement AVK	16
Tableau 3 : les tests de première intention	17
Tableau 4 : Principale Héparine Non Fractionné	27
Tableau 5 : caractéristiques des différentes héparines	36
Tableau 6 : Les AVK les plus couramment utilisés	37
Tableau 7: Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK	38
Tableau 8: Manifestations allergiques spécifiques.....	39
Tableau 9: Effets indésirables des AOD	46
Tableau 10: Interactions significatives avec le rivaroxaban et l'apixaban.....	47
Tableau 11: Interactions significatives avec le dabigatran	48

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP : Adénosine Diphosphate
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (ancêtre de l'ANSM)
AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AO : Anticoagulant Oral
AOD : Anticoagulant Oral Direct
AT : Antithrombine
ATIII : Antithrombine III
AVK : Antivitamines K
CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
CYP450 : Cytochrome P450
DCI : Dénomination Commune Internationale
DE : Dabigatran Etxilate
FA : Fibrillation Auriculaire
FDA : Food and Drug Administration
FP4 : Facteur 4 Plaquettaire
FVW : Ag : Antigène du Facteur de von Willebrand
FVW : RCo : Cofacteur de la Ristocétine pour le Facteur von Willebrand
GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
HTA : Hypertension Artérielle
INR : International Normalized Ratio
ISI : Indice de Sensibilité Internationale
IV : Intraveineuse
MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse
NACO : Nouveau anticoagulants oraux directs
NEJM : New England Journal of Medicine
NFS : Numération Formule Sanguine
PDF : Produits de Dégradation de la Fibrine
per os : Par voie orale

LISTE DES ABREVIATIONS

PPSB : Complexe Prothrombique Spécifique

PTH : Prothèse totale de la hanche

PTG : Prothèse totale de genou

SC : Sous-cutanée

SFCO : Société Française de Chirurgie Orale

TA : Tension Artérielle

TCA : Temps de Céphaline Activée

TFPI : Inhibiteur du Facteur Tissulaire

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine

TP : Temps de Prothrombine

TQ : Temps de Quick

TOP : Temps d'Occlusion Plaquettaire

tPA : Activateur Tissulaire du Plasminogène

t $\frac{1}{2}$: Demi-vie

TS : Temps de Saignement

UAH : Unité Anti-Héparine

UGT : UDP-Glucosyltransférase

UI : Unité Internationale

vWF : Facteur de von Willebrand

Xa : Facteur Xa

IIa : Thrombine (Facteur II activé)

INTRODUCTION

Introduction

L'odontostomatologie, en tant que discipline intégrée au domaine de la santé globale, doit souvent conjuguer des approches spécifiques avec des enjeux systémiques. L'un de ces défis majeurs est la prise en charge des patients sous traitement anticoagulant.

L'évolution démographique et la prévalence croissante des pathologies cardiovasculaires contribuent à augmenter le nombre de patients sous anticoagulants nécessitant des soins dentaires. Par ailleurs, l'évolution constante des thérapeutiques, avec l'introduction de nouvelles classes d'anticoagulants, complexifie davantage la prise en charge, nécessitant une adaptation des protocoles existants.

Dans ce contexte, l'enjeu principal est de garantir la sécurité du patient, tout en évitant les conséquences d'une prise en charge inadéquate, telles que des hémorragies incontrôlées ou des complications thromboemboliques, soulignent la nécessité d'une coordination interdisciplinaire et d'un cadre précis de recommandations cliniques.

Problématique

« Comment optimiser la prise en charge des patients sous anticoagulants en médecine dentaire afin de minimiser les risques hémorragiques tout en garantissant la sécurité et l'efficacité des interventions dentaires ? »

Et trois questions associées pourraient être posées :

Quelles précautions spécifiques prendre avant, pendant et après les actes odontostomatologiques pour prévenir et gérer efficacement les complications chez ces patients ?

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

Objectifs

- Comprendre le mécanisme d'action des anticoagulants et leurs effets indésirables.
- Étudier les précautions nécessaires pour la prise en charge des patients sous anticoagulants en odontostomatologie.
- Proposer un arbre décisionnel pratique, fondé sur les recommandations actuelles, pour guider les praticiens.
- Assurer une gestion optimale des risques hémorragiques et thromboemboliques.
- Garantir la sécurité des soins tout en respectant les spécificités liées au traitement anticoagulant.
- Identifier, prévenir, et gérer les complications liées au soins dentaires chez les patients sous anticoagulants.

**CHAPITRE I :
GENERALITES ET
NOTIONS FONDAM**

1 Définition de L'hémostase :

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'hémostase est définie comme un ensemble de mécanismes biologiques coordonnés, agissant en cascade séquentielle, qui ont pour but de maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux, de colmater les fuites vasculaires, de rétablir le flux sanguin en cas de thrombose et d'arrêter l'hémorragie.

2 Processus physiologique de l'hémostase :

L'hémostase comprend classiquement plusieurs étapes qui sont en fait étroitement intriquées :

- L'hémostase primaire comportant deux temps : un temps vasculaire et un temps plaquettaire.
- La coagulation plasmatique aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine insoluble,
- La fibrinolyse qui permet la dissolution du caillot de fibrine lorsque la plaie est cicatrisée (4).

2.1 Hémostase primaire

L'hémostase primaire est l'ensemble des phénomènes qui contribuent à l'arrêt du saignement par formation d'un clou plaquettaire (2).

2.1.1 Les acteurs majeurs de l'hémostase primaire

2.1.1.1 La Paroi Vasculaire

Du point de vue de l'hémostase, le vaisseau peut être considéré comme formé de plusieurs couches de potentialités différentes.

On retrouve, de dedans en dehors, la couche de cellules endothéliales (qui au repos sont thermorésistantes), le sous endothélium (qui est thrombogène), la média et l'adventice (3).

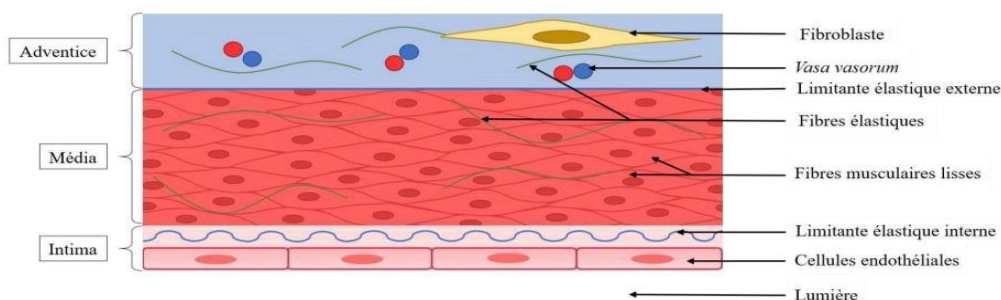


Figure 1: Coupe longitudinale d'un vaisseau sanguin lambda (22) .

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

2.1.1.2 Les Plaquettes

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang (diamètre de 2 à 3 μm). Fragments cytoplasmiques, anucléées, arrondies ou ovalaires, elles proviennent de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes et qui ont une durée de vie de 8 à 10 jours. Elles sont en règle générale au nombre de 150000 à 450000/ mm^3 de sang (22).

Le thrombocyte a une structure très particulière en accord avec ses fonctions primaires d'adhésion à l'endothélium et d'auto agrégation.

En effet, sa membrane composée d'une bicouche lipidique, contient également des glycoprotéines qui agissent comme récepteurs, notamment les GPIb/IX (récepteur du facteur von Willebrand) et les GPIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène) (3).

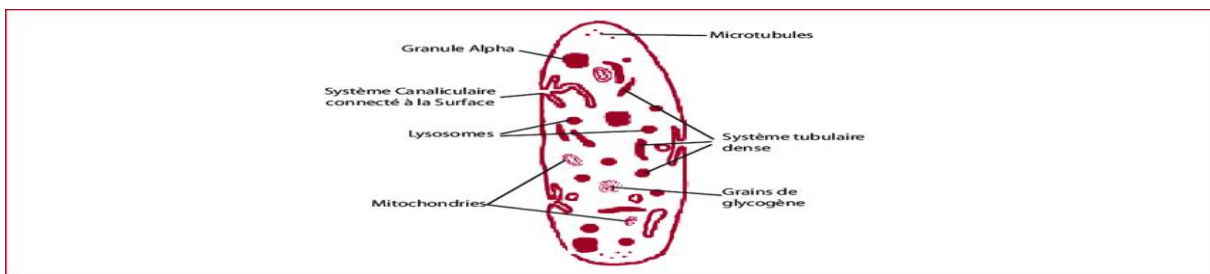


Figure 2 : Aspect ultra-structural de la plaquette (2).

2.1.1.3 Le Facteur de von Willebrand (vWF)

- Il s'agit d'un polymère hétérogène composé de multimères de poids variable (0,5 à 15 x 10⁶ Daltons).
- Il est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes et présent dans le plasma, les plaquettes et le sous-endothélium.
- Dans le plasma, il circule lié au facteur antihémophilique A (facteur VIII).
- Il protège le facteur VIII, qui est un facteur labile contre la protéolyse.
- Une diminution importante du facteur Willebrand entraînera donc une diminution du facteur VIII (5).

2.1.1.4 Le Fibrinogène ou facteur I

Il est de synthèse hépatique et est formé de 6 chaînes polypeptidiques analogues 2 à 2. Le fibrinogène joue un rôle important dans l'hémostase primaire par sa fixation sur les GPIIbIIIa et joue le rôle de pont inter- plaquettaire. Sous l'action de la thrombine il se transforme en fibrine et libère les fibrinopeptides A et B (2).

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

2.1.2 Les étapes d'hémostase primaire

2.1.2.1 Temps vasculaire

Suite à un traumatisme vasculaire, le vaisseau lésé subit une vasoconstriction réflexe des muscles lisses (situés dans le média) localisée, immédiate mais transitoire. Ce processus favorise la réduction de l'hémorragie et modifie les conditions hémodynamiques. La réduction de la lumière vasculaire entraîne une diminution de l'écoulement, on a ainsi une stagnation et une interaction cellulaire et moléculaire des éléments de sang (22).

2.1.2.2 Temps plaquettaire

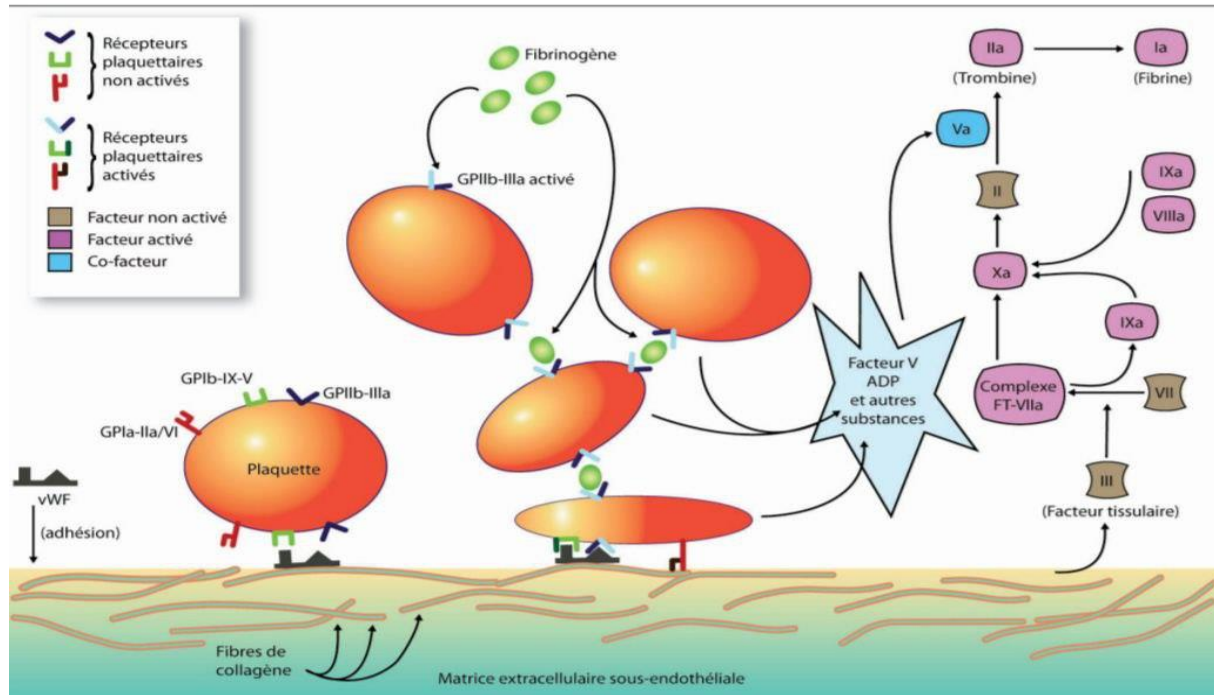


Figure 3 : Phases successives de la formation du thrombus blanc : adhésion et agrégation plaquettaire (1).

2.1.2.2.1 L'Adhésion Plaquettaire

L'adhésion plaquettaire est un processus initial qui se déroule de manière passive. Elle se produit par des interactions spécifiques entre les récepteurs des plaquettes circulantes et les ligands présents au niveau du sous-endothélium, qui est hautement thrombogène. Une fois adhérentes, les plaquettes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes (3).

2.1.2.2.2 L'Agrégation Plaquettaire

Phénomène actif, correspond à l'établissement de ponts inter-plaquettaires formés par les liaisons entre le fibrinogène (excrété par les plaquettes au cours de la phase de sécrétion) et les complexes fonctionnels GPIIb/GPIIIa à la surface des membranes plaquettaires.

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

Le recrutement des plaquettes supplémentaires est stimulé par la libération de médiateurs tels que l'ADP, la thrombine et les prostaglandines par les premières plaquettes activées. Cette étape conduit à la formation du clou plaquettaire, également appelé thrombus blanc (22).

2.2 Hémostase secondaire(coagulation)

La coagulation intervient pour consolider le clou plaquettaire obtenu à la fin de l'hémostase primaire, ce dernier étant insuffisant pour assurer une hémostase complète.

L'étape finale de la coagulation est la transformation de fibrinogène en fibrine, sous l'action de la thrombine.

Cette transformation a lieu après une série de réactions faisant intervenir de nombreux facteurs, plasmatiques mais aussi plaquettaires. La coagulation est donc étroitement liée à l'hémostase primaire.

On distingue classiquement deux voies permettant d'aboutir à cette formation de thrombine : la voie endogène ou intrinsèque et la voie exogène ou extrinsèque, toutes deux aboutissant à l'activation du facteur X. Une voie commune aboutit ensuite à la formation de thrombine.

Les facteurs de la coagulation sont indiqués en chiffres romains, suivis d'un "a" lorsqu'ils sont activés (4).

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

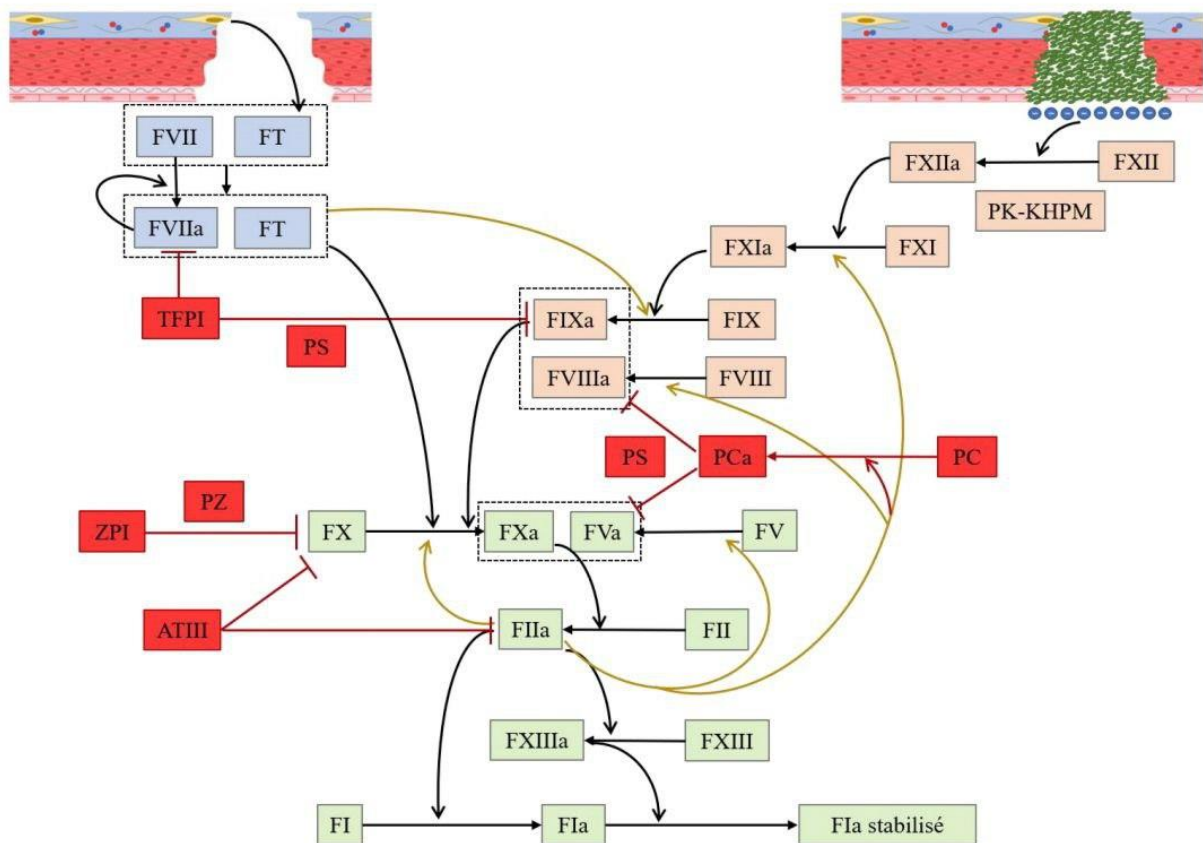


Figure 4 : L'hémostase secondaire : la coagulation (22).

Tableau 1 : : les protéines plasmatiques de la coagulation (1).

	Facteurs plasmatiques	Principal lieu de synthèse	Vitamine K dépendant	Demi-vie
I	Fibrinogène	Foie	Non	4-6 j
II	Prothrombine	Foie	Oui	3-4 j
III	Facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire	Certaines cellules comme les fibroblastes, celles des muscles lisses...	Non	---
IV	Calcium (Ca ⁺²)	Alimentation	---	---
V	Proaccélélerine, accélérateur de la globuline ou facteur Leiden	Foie	Non	15-24 h
VI	Phospholipides tissulaires	---	---	---
VII	Proconvertine, SPCA, ou autoprothrombine	Foie	Oui	4-6 h
VIII	Facteur anti-hémophilique A ou cofacteur plaquettaire I	Foie	Non	10-14 h
IX	Facteur anti-hémophilique B, facteur Christmas, cofacteur plaquettaire II ou composant plasmatique de la thromboplastine	Foie	Oui	20-28 h
X	Facteur Stuart-Prower ou autoprothrombine III	Foie	Oui	48-60 h
XI	Facteur anti-hémophilique C, précurseur de la thromboplastine plasmatique (PTA) ou facteur Rosenthal	Foie	Non	48 h
XII	Facteur contact ou facteur Hageman	Foie	Non	50-70 h
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine ou facteur Laki-Lorand	Foie	Non	3-7 j

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

2.2.1 La voie extrinsèque (coagulation exogène)

Elle utilise les facteurs tissulaires libérés lors de la lésion vasculaire. En présence de calcium et du facteur tissulaire lié aux phospholipides des membranes cellulaires, le facteur VII s'active en devenant la convertine (facteur VIIa).

Le VIIa lié au facteur tissulaire permet d'activer le facteur X en X activé (Xa), qui joue un rôle central dans la cascade de la coagulation.

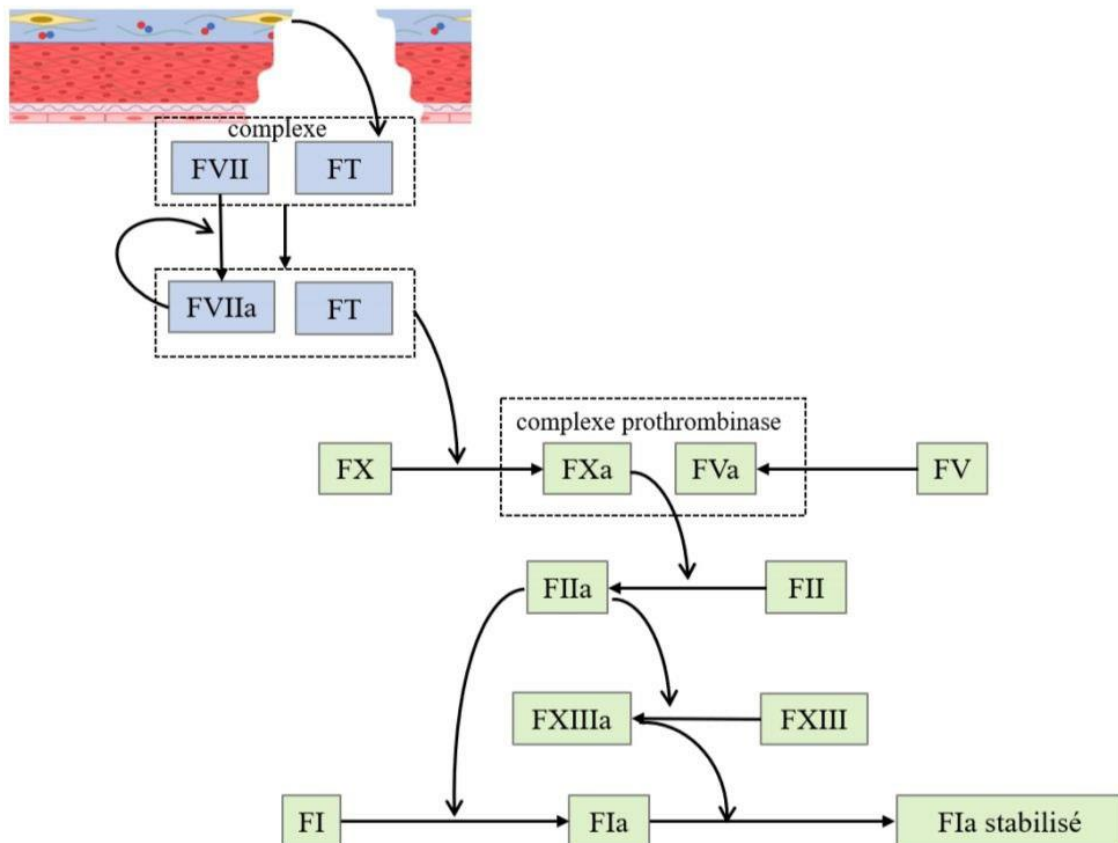


Figure 5 : La voie extrinsèque de la coagulation (22).

2.2.2 La voie intrinsèque (coagulation endogène)

Cette voie nécessite l'intervention du système contact. Il comprend trois facteurs (XII, prékalligréine et kininogène de haut poids moléculaire). L'activation du système contact peut être déclenchée par le contact du facteur XII avec une surface chargée négativement mouillable ou certains composés biochimiques. Le facteur XII s'active, entraînant l'activation successive des facteurs XI, IX et VIII. L'association des facteurs VIIIa et IXa, de Ca^{2+} et de phospholipides, forme un complexe ténase, permettant l'activation du facteur X (2).

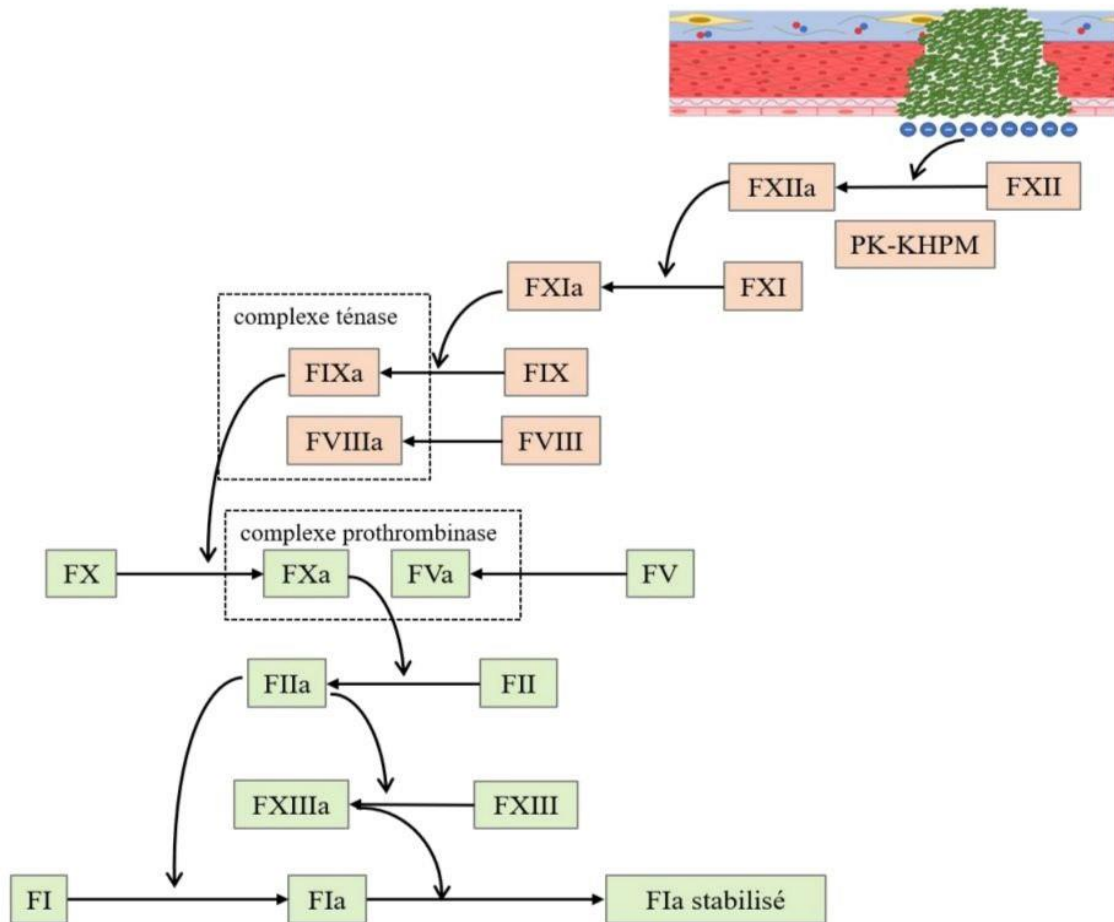


Figure 6 : La voie intrinsèque de la coagulation (22)

2.2.3 Voie commune

Cette voie décrit les étapes enzymatiques qui mènent à la formation de fibrine à partir du fibrinogène. Tout d'abord, la prothrombine (facteur II) est activée en thrombine (IIa) grâce à un complexe formé par le facteur Xa, le facteur Va, le calcium et les phospholipides plaquettaires.

Une fois la thrombine produite, elle convertit le fibrinogène en monomères de fibrine. Ces monomères s'assemblent pour former un caillot de fibrine par des liaisons électrostatiques, ce qui rend le caillot soluble.

Ensuite, le facteur XIII, activé par la thrombine, transforme les liaisons entre les monomères de fibrine en liaisons covalentes, rendant ainsi le caillot insoluble et plus stable. Cela permet de solidifier le caillot et d'assurer une meilleure protection contre les saignements (2).

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

2.3 Régulation de l'Hémostase

La régulation de l'hémostase est un processus complexe qui implique plusieurs mécanismes anti-coagulants afin de maintenir l'équilibre entre coagulation et fluidité sanguine.

Classiquement on décrit trois systèmes anticoagulants naturels :

- Le premier agit dès la phase d'initiation de la voie extrinsèque : l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI), synthétisé par les cellules endothéliales, se fixe sur le complexe (FT-VIIa) et inhibe sa capacité à activer le facteur X.
- Le deuxième est déclenché par la thrombine qui, en se fixant sur le récepteur de la thrombomoduline de la cellule endothéliale, active la protéine C. Cette dernière, avec la participation d'un cofacteur, la protéine S, inhibe les facteurs Va et VIIIa. Les protéines C et S sont toutes les deux vitamines K-dépendantes.
- Le troisième repose sur l'antithrombine III circulante qui, lorsqu'elle est activée par l'héparine, inhibe la thrombine et plusieurs autres facteurs de la coagulation comme les facteurs IXa, Xa, XIa... L'antithrombine III est aussi un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (1).

La coagulation est donc la conséquence d'un ensemble de réactions complexes d'activation et d'inhibition dont l'équilibre harmonieux est nécessaire au bon déroulement de l'hémostase, c'est-à-dire à l'absence d'accident hémorragique ou thrombosant. L'amplification des réactions assure une coagulation rapide et la focalisation à la surface des plaquettes activées évite leur dissémination.

Par ailleurs, les trois systèmes inhibiteurs puissants empêchent l'emballement de ce processus source d'hypercoagulation (3).

2.4 Fibrinolyse

La formation d'un caillot de qualité va permettre de stopper l'hémorragie et la cicatrisation de la plaie vasculaire, lorsqu'elle est terminée, le caillot devient inutile et va être dissous par un mécanisme faisant intervenir d'autres facteurs. Ce mécanisme est la fibrinolyse (4).

2.4.1 Les facteurs

- Le tPA (activateur tissulaire du plasminogène).
- Les facteurs de la phase contact : surtout le facteur XIIa.
- Le plasminogène.
- L'urokinase.

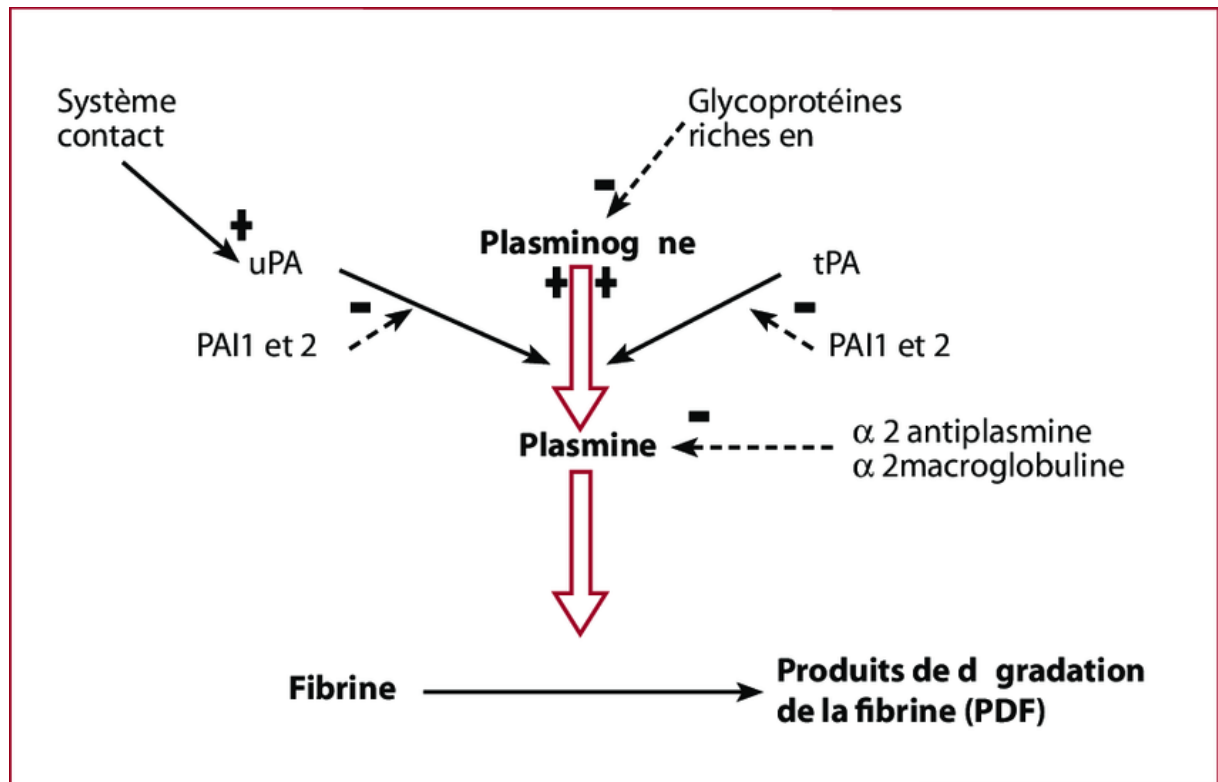


Figure 7 : Mécanisme de fibrinolyse (2).

2.4.2 Mécanisme

Sous l'action des activateurs (tPA, facteur XII, urokinase), le plasminogène présent entre les mailles du caillot est transformé en plasmine. Cette plasmine formée va "découper" le caillot de fibrine en fragments qui seront ensuite éliminés dans la circulation. Ces fragments sont les produits de dégradation de la fibrine (ou PDF).

En cas de lyse localisée d'un caillot, seuls les produits de dégradation de la fibrine sont retrouvés dans le sérum du malade. En cas de fibrinolyse généralisée, on retrouve également des produits de dégradation du fibrinogène : parmi les PDF, on retrouve des fragments Y (produits précoces de dégradation du fibrinogène), des fragments X (produits précoces de dégradation du fibrinogène et de la fibrine), des fragments D et E (produits terminaux), et des D-Dimères qui proviennent de la fibrine ayant subi l'action du facteur XIII. Les D-Dimères permettent d'identifier les PDF provenant exclusivement de la fibrine dégradée (4).

3 Exploration de l'hémostase

3.1 Les tests d'exploration de l'hémostase primaire

3.1.1 Le temps de saignement (TS)

Le temps de saignement est défini comme le temps nécessaire à l'arrêt d'un saignement localisé au niveau d'une plaie cutanée superficielle. Il explore les différents éléments

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

concourant à l'hémostase primaire soit les plaquettes quantitativement et qualitativement, la paroi vasculaire et le FVW. Il peut être réalisé selon 2 méthodes : (6)

a) La méthode d'Ivy : Doit être pratiqué en dessous d'un brassard placé sur le bras et gonflé à 40 mm Hg, pour évaluer la résistance du clou hémostatique à cette pression. Le sang est absorbé sur le bord d'un morceau de papier buvard toutes les 30 s jusqu'à la fin du saignement. La valeur normale est comprise entre 4 et 8 min.

b) La méthode de Duke : Incision du lobe de l'oreille avec un vaccinostyle ou une aiguille stérile puis recueil de la goutte de sang toutes les 30 secondes à l'aide d'un papier buvard. La valeur normale est comprise entre 2 et 5 min. Cette technique est peu sensible et peu reproductible.

Remarques : (7)

- Le TS peut être allongé en cas d'anomalies vasculaires, troubles de la fonction plaquettaire, et la maladie de Willebrand.
- C'est le seul test in vivo qui explore l'hémostase primaire, mais sa sensibilité et sa spécificité sont insuffisantes.
- La réalisation isolée du TS ne permet pas à elle seule de prédire un risque hémorragique.
- La corrélation est inconstante avec la numération plaquettaire si < 100 Giga/l.
- Une numération de plaquettes normale et un TS normal suffisent à exclure toute anomalie de l'hémostase primaire.

3.1.2 La numération des plaquettes

Elle reflète l'équilibre entre la production médullaire et la destruction périphérique. Les taux normaux de plaquettes sont de 150 000 à 400 000 par millimètre cube.

Un nombre de plaquettes inférieur à 150 000 / mm³ correspond à une thrombocytopenie. Un excès de plaquettes s'appelle une thrombocytose. Seules les thrombopénies profondes (nombre de plaquette inférieur à 50 000 / mm³ de sang) font courir un risque hémorragique au patient.

Le sang prélevé par ponction veineuse franche est recueilli dans des tubes contenant de l'EDTA. Sachant que certaines personnes présentent une agrégation des plaquettes en présence d'EDTA, toute thrombopénie devra être vérifiée sur un prélèvement effectué sur tube citraté ou hépariné. Les appareils sont actuellement d'une grande reproductibilité.

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

3.1.3 Le dosage du facteur Von Willebrand

Il existe deux méthodes de dosage de FVW

- Méthode immunologique qui quantifie le FVW par des anticorps (on parle de mesure du FVW : Ag).
- Méthode fonctionnelle par son activité cofacteur d'un antibiotique non utilisé en thérapeutique (la ristocétine pour la mesure du FVW : RCo) qui induit l'agglutination des plaquettes (10).

3.1.4 Le temps d'occlusion plaquettaire (TOP)

Correspond au temps nécessaire à la formation du clou plaquettaire, c'est à dire à l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. Cette mesure permet de détecter des dysfonctionnements plaquettaires comme ceux associés à la maladie de Von Willebrand, et pour surveiller l'efficacité des traitements antiagrégants.

3.1.5 Autres tests pour l'exploration d'hémostase primaire

- **Résistance capillaire (signe du lacet)** : compression (garrot au-dessous du pli du coude)
Le test est positif : lorsqu'apparaissent plus de 10 pétéchies et traduit une fragilité capillaire

- **Rétraction du caillot** : mesurer qualitativement ou quantitativement l'importance de la rétraction du caillot fibrineux après coagulation en tube verre.

Variations pathologiques : hypo rétractilité ; héparinothérapie ou hyper rétractilité ; anémies profondes, Thromboses...

3.2 Les tests d'exploration de l'hémostase secondaire

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.

3.2.1 Les tests de première intention

Ils sont au nombre de trois : 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

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

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 fibrinof formation 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 (9).

3.2.1.1 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.

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.

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 (12).

3.2.1.2 Le temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP)

Ce temps explore la voie exogène et la voie finale commune. Il correspond au temps que met à se former un caillot de fibrine dans un plasma en présence de thromboplastine, source de facteur tissulaire, et de calcium.

Le TQ est normalement compris entre 12 et 14 secondes selon les réactifs utilisés.

Il peut aussi être exprimé en pourcentage par rapport à un témoin auquel est attribué un taux de 100 % : c'est le temps de prothrombine.

Le TP est normalement supérieur à 70%.

Il y a encore peu, il existait des variations inter laboratoires, car tous n'utilisaient pas la même

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

prothrombine. L'INR (L'international Normalized ratio) mis en place par l'Organisation Mondiale de la Santé permet de limiter ces variations. (8)

Un allongement du TQ équivaut à un risque hémorragique. Ce risque augmente au fur et à mesure que le TP baisse (8).

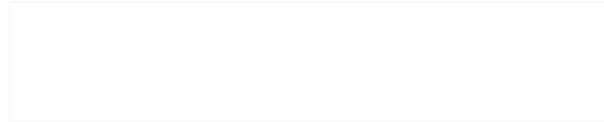
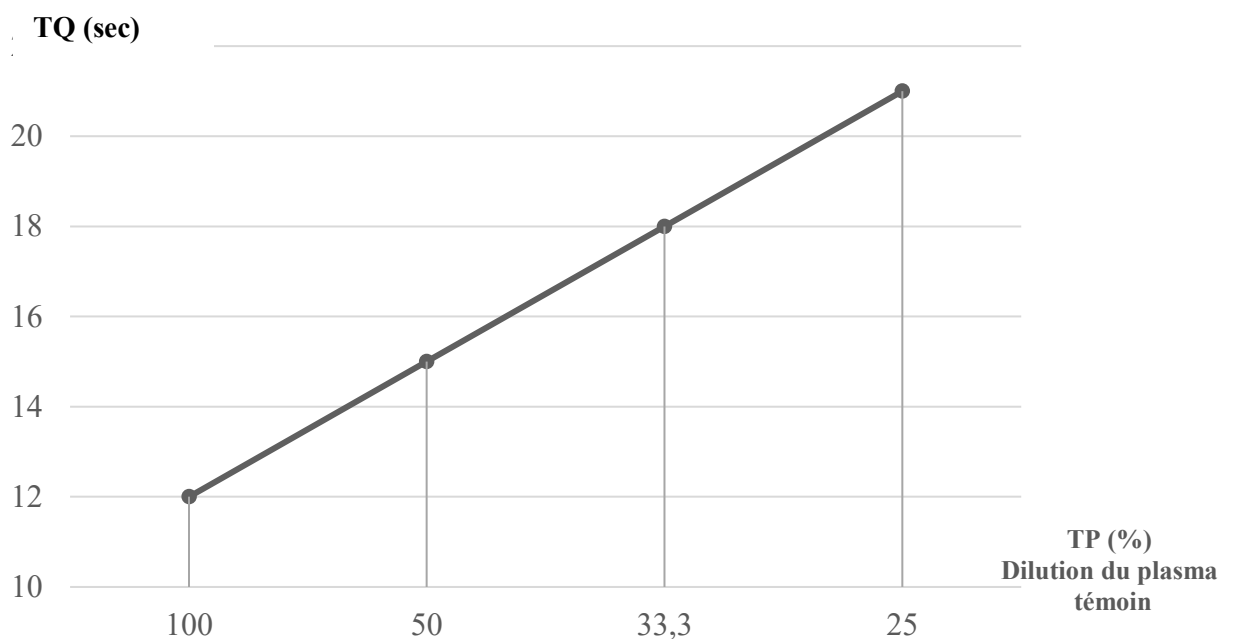


Figure 8 : Conversion du TQ en TP, exemple de droite d'étalonnage dite de Thyvolle (8).



3.2.1.3 L'international Normalized ratio (INR)

Il explore la voie exogène de la coagulation chez les patients sous traitement Antivitamine K (AVK). Il se calcule par le rapport entre le TQ du patient et le TQ du témoin, en prenant compte de l'indice de sensibilité internationale de thromboplastine humaine (ISI). Cet examen permet une interprétation plus aisée et plus fiable que le TQ. Il sera systématiquement prescrit dans les 24 h avant une intervention chirurgicale chez un patient sous AVK.

Le résultat normal de l'INR est de 1 (patient qui n'est pas anticoagulé). Les patients sous anticoagulants doivent se situer idéalement entre 2 et 3. Au-dessus de 4, il y a un risque important de saignement (8).

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

Tableau 2 : Zones thérapeutiques de l'INR en fonction de l'indication du traitement AVK (76).

Pathologies indiquant le traitement AVK	Zone thérapeutique de l'INR
Prévention des embolies systémiques en cas de :	
• Fibrillation auriculaire	2 - 3
• Prothèses valvulaires tissulaires	2 - 3
• Prothèses mécaniques aortiques à faible risque embolique *	2 - 3
• Autres prothèses valvulaires mécaniques	3 - 4,5
• Valvulopathies mitrales sévères avec facteurs favorisants	3 - 4,5
• Infarctus du myocarde avec thrombus mural ou dyskinésie emboligène	2 - 3
Traitement de la maladie thromboembolique veineuse	2 - 3

3.2.1.4 Le taux de fibrinogène ou temps de thrombine

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

- **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 (11).

- **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 coagulation (12).

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

Tableau 3 : les tests de première intention (12).

Secteur exploré	Tests de dépistage	Analyses spécifiques appropriées	Examens complémentaires (déficits rares ou non détectés)
Voie intrinsèque	Temps de céphaline active	Recherche d'un anticoagulant circulant Dosage des facteurs VIII, IX, XI, et II	Dosage de la prékallitréine 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 anti plasmine

CHAPITRE I : GENERALITE ET NOTIONS FONDAMENTALES

3.2.2 Les tests de deuxième 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. Ils 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 (12).

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

1 Historique

Le besoin urgent dans le domaine médical pour prévenir et traiter les complications liées à la coagulation sanguine, a poussé les scientifiques à rechercher des solutions. Grâce à une combinaison d'observations cliniques, de recherche scientifique et d'avancées technologiques, ils ont réussi à découvrir des anticoagulants qui ont révolutionné la prise en charge des maladies thromboemboliques et cardiovasculaires, améliorant ainsi la qualité de vie et les résultats cliniques pour de nombreux patients.

Le premier anticoagulant découvert fut l'hirudine, utilisé comme anticoagulant en 1884 (24).

Le premier véritable anticoagulant ayant pu être utilisé chez l'homme fut l'héparine, découverte en 1916 par McLean et William Howell, qui ont démontré ses propriétés anticoagulantes à partir de cellules hépatiques de chien. Il a été utilisé dès les années 1940-50 comme anticoagulant.

Les premières utilisations thérapeutiques des anticoagulants oraux, représentés par les antivitamines K (AVK), remontent aux années 1950. Les scientifiques se sont aperçus que l'héparine et les AVK étaient complémentaires et que l'héparine avait une efficacité immédiate tandis que les AVK permettaient un relais et un traitement au long terme.

La fin des années 1980 et le début des années 1990 ont vu l'arrivée des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (15).

Le fondaparinux et la bivalirudine ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2004 (25).

Depuis les AVK, les recherches scientifiques se sont concentrées sur la mise au point d'une nouvelle molécule anticoagulante. En effet, les AVK, bien qu'ayant une efficacité prouvée, posent les médecins prescripteurs face à de nombreuses difficultés : la nécessité d'une surveillance biologique régulière (INR), la difficulté à équilibrer le traitement, l'existence d'interactions médicamenteuses et alimentaires. L'objectif était donc de trouver des substances pouvant, si ce n'est remplacer, au moins concurrencer les AVK.

Les études se sont intéressées à l'efficacité de trois nouveaux anticoagulants oraux (26).

Le Dabigatran : fut le premier AOD approuvé en 2008 par l'union européenne puis en 2010 par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis en se basant sur les résultats de l'étude RE-LY publiée en septembre 2009 dans le New England journal of Medicine (NEJM) (27).

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

Le Rivaroxaban : est le deuxième AOD mis sur le marché en 2008 par l'Agence Européenne de Médecine et la FDA en se basant sur les résultats de l'étude ROCKET AF publiée en septembre 2011 dans le NEJM (28).

L'Apixaban : est le troisième AOD mis sur le marché en 2011 et approuvé par la FDA et l'agence européenne de médecine avec son étude pivot ARISTOTLE publiée en septembre 2011 dans le NEJM (29).

2 Les anticoagulants

2.1 Définition :

Les anticoagulants sont des médicaments qui interfèrent avec les processus physiologiques de la coagulation selon un ou plusieurs mécanismes plus ou moins associés (retard dans la formation de la thrombine, réduction des quantités de thrombine formée ou inhibition de thrombine) (13).

Les anticoagulants agissent en inhibant l'activité de certaines enzymes impliquées dans la cascade de la phase secondaire de la coagulation, provoquant la diminution de cette dernière et empêchant ainsi la formation des caillots sanguins (14).

Ils sont indispensables pour la prévention et le traitement des pathologies thrombo-emboliques. (Le but étant d'obtenir une hypocoagulabilité contrôlée).

Ils ont un rapport bénéfice/risque bien établi et sont utilisés depuis plus de 65 ans dans des nombreuses situations cliniques (15).

Le risque hémorragique est le principal effet indésirable des anticoagulants, la surveillance des patients sous anticoagulants est cruciale (16).

2.2 Classification

Les traitements anticoagulants comprennent des médicaments injectables, les héparines et leurs dérivés, ainsi que des médicaments administrables par voie orale, les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD).

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

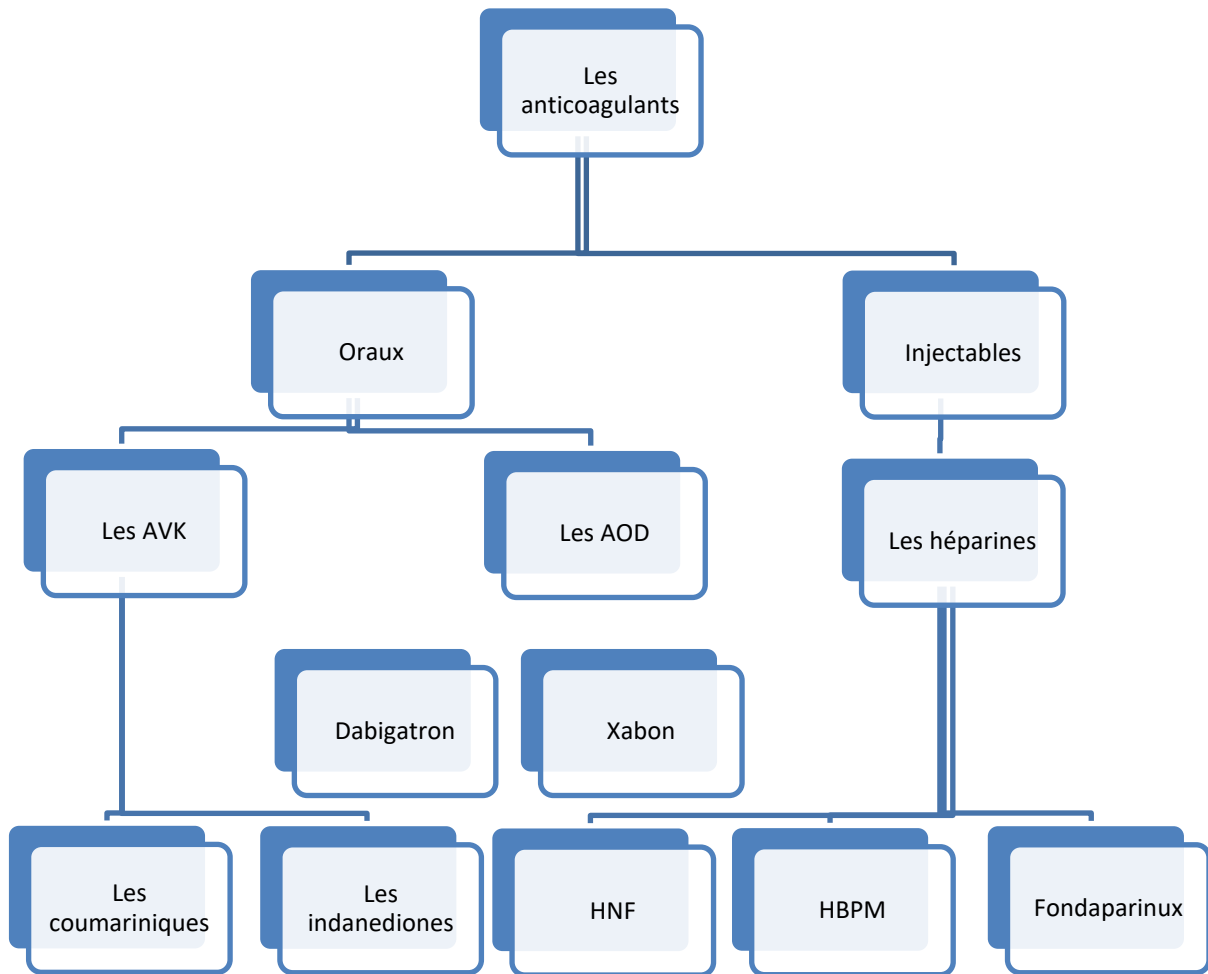


Figure 9: Classification des anticoagulants

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

3 Pharmacologie des anticoagulants

3.1 Injectables

3.1.1 Héparines et leurs dérivés

Les héparines sont des molécules mucopolysaccharidiques d'origine naturelle, dont l'activité biologique repose sur une séquence commune (pentasaccharide), mais dont la structure est très variable. On les classe en "Héparines non fractionnées" (HNF) et "Héparine de Bas Poids Moléculaire" (HBPM) en fonction de leur structure, leur action biologique, posologie, voie d'injection, et mode de surveillance différent. Les indications des HBPM, initialement limitées, tendent à rejoindre celles des HNF avec l'avantage d'une plus grande sécurité et simplicité d'emploi (30).

3.1.1.1 HNF (Héparine non fractionné)

3.1.1.1.1 Molécules disponibles

Les HNF ou héparines standards on retrouve parmi ces médicaments l'héparine sodique (héparine Choay) qui s'administre par voie intraveineuse et l'héparine calcique (Calciparine) qui s'administre par voie sous-cutanée.

Tableau 4 : Principale Héparine Non Fractionné (7)

DCI	Spécialité	Présentation	Demi vie (h)
HEPARINE CALCIQUE	Calciparine	Sol. Inj. SC (voie sous-cutanée) à 12 500 UI/0,5 mL, 20 000 UI/0,8 mL ou 25 000 UI/1 mL en ampoules ou 7 500 UI/0,3 mL ou 5 000 UI/0,2 mL en seringues préremplies unidoses	1 à 2h
HEPARINE SODIQUE	Héparine Choay	Sol. Inj. IV (voie intraveineuse) à 5 000 UI/1 mL en ampoules ou 25 000 UI/5 mL en fl acon	4h

3.1.1.1.2 Structure chimique

L'HNF est un mucopolysaccharide sulfaté extrait de l'intestin de porc ou du poumon du bœuf.

Les chaînes d'héparine ont un poids moléculaire variable entre 4 000 et 30 000 Da, avec un pic entre 12 000 et 15 000 Da. Une structure de 5 sucres (pentasaccharide) est nécessaire à

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

l'action biologique de l'HNF, par liaison à l'antithrombine III (ATIII). La fraction non liée à l'ATIII n'a pas d'action anticoagulante (32).

3.1.1.1.3 Pharmacocinétique

❖ Absorption

Voies d'administration : Les HNF ne sont pas absorbées par la muqueuse gastro-intestinale et doivent être administrées par voie intraveineuse (héparine sodique) ou sous-cutanée (Calciparine).

Biodisponibilité : Environ 30% pour l'administration sous-cutanée, tandis que l'administration intraveineuse permet une biodisponibilité presque complète.

❖ Distribution

Une fois dans la circulation, l'HNF se lie fortement à l'antithrombine III, ce qui augmente son efficacité anticoagulante. En raison de sa structure polymérique, elle présente une distribution variable dans les tissus et un volume de distribution qui peut varier considérablement d'un patient à l'autre.

❖ Métabolisme

Les HNF sont principalement éliminées par le système réticulo-endothélial (foie et rate) et dans une moindre mesure par les reins, à des doses normales, l'élimination rénale n'est pas significative.

❖ Demi-vie d'élimination

La demi-vie plasmatique des HNF est dose-dépendante et varie généralement entre 60 et 120 minutes chez les sujets normaux. Cette demi-vie peut être prolongée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou d'autres comorbidités. (33)

3.1.1.1.4 Pharmacodynamie

❖ Mécanisme d'action :

L'HNF est un anticoagulant indirect nécessitant la présence d'un inhibiteur de la coagulation, l'antithrombine (AT), pour exercer son activité anticoagulante. La liaison de l'HNF à l'AT III (par la séquence pentasaccharidique) change la conformation de celle-ci et accélère la réaction d'inactivation de plusieurs facteurs activés, principalement de la thrombine (facteur IIa), du facteur Xa et dans une moindre mesure, des facteurs XIa, IXa et VIIa, engendrant l'effet anticoagulant. Cette interaction ralentit ou empêche la formation ultérieure de thrombine, essentielle à la coagulation. D'autres mécanismes interviennent dans l'action antithrombotique de l'HNF : les plaquettes libèrent un facteur anti héparine (Facteur 4 plaquettaire ou FP4) et l'action de l'héparine est donc moins importante quand le plasma est riche en plaquettes.

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

Enfin, l'héparine mobilise l'inhibiteur tissulaire de la coagulation (le TFPI), ce qui contribue à l'effet anticoagulant, indépendamment de l'inhibition de la thrombine. (30 ,31,32).

Héparines non fractionnées: Liquémine, Calciparine, Heparin



Héparines de bas poids moléculaires: Clexane, Fraxiparine, Fragmine



Fondaparinux: Arixtra



Figure 10: Mécanisme d'action des Héparines et Fondaparinux (43).

❖ Effets indésirables :

-Manifestations hémorragiques des facteurs de risque tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, une insuffisance rénale, certaines associations médicamenteuses peuvent majorer ces manifestations.

-Des thrombopénies ont été rapportées. Celles-ci sont de deux types :

Les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées, précoces (avant le 5eme jour) et ne nécessitent pas l'arrêt de l'héparine.

Rarement des thrombopénies graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée.

- De rares nécroses cutanées au point de perfusion, ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.

-L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner très fréquemment la survenue d'hématomes aux sites d'injection. Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

d'arrêt du traitement.

-Ostéoporose survenant lors de traitements à fortes doses au long cours.

-De très rares cas de calcinoses ont été observés au site d'injection, essentiellement chez les patients insuffisants rénaux sévères.

-Manifestations d'hypersensibilité, peu fréquentes, localisées ou généralisées, notamment urticaire, prurit, éruption, érythème, conjonctivite, rhinite, asthme, cyanose, tachypnée, sensations d'oppression, fièvre, frissons, œdème angioneurotique et, rarement, choc anaphylactique. Dans certains cas leur existence doit conduire à l'arrêt du traitement.

3.1.1.1.5 Les indications des HNF

➤ Traitement curatif :

-Des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.

-De l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë.

- Des embolies artérielles extracérébrales.

- De certains cas de coagulopathie.

➤ Traitement préventif :

- Des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle.

- De la coagulation dans les circuits de circulation extra-corporelle et d'épuration extra rénale (34,35)

3.1.1.1.6 Interactions médicamenteuses

❖ **Interactions médicamenteuses déconseillée :**

• Aspirine à dose analgésique et anti pyrétique et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale : augmentation du risque hémorragique par inhibition des fonctions plaquettaires et agression de la muqueuse gastroduodénale. Il est conseillé d'utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé. Si l'association d'un AINS ne peut être évitée, il faut mettre en place une surveillance clinique et biologique étroite.

• Substitutifs du plasma et solutions pour perfusion Dextran 40® (voie parentérale) : augmentation du risque hémorragique par inhibition des fonctions plaquettaires.

La posologie de l'héparine doit être ajustée de façon à ne pas dépasser une hypocoagulabilité supérieure à 1,5 fois le témoin, pendant l'association et après l'arrêt du Dextran 40®.

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

❖ **Interactions médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi :**

- Aspirine en tant qu'anti-agrégant plaquettaire et autres antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa plaquettaire, dipyridamole) : possibilité de majoration du risque hémorragique ; surveillance régulière nécessaire (voir dans la surveillance biologique).
- Thrombolytiques : risque de majoration du risque hémorragique ; surveillance régulière nécessaire (voir dans la surveillance biologique) (34,35,36).

3.1.1.1.7 Surveillance biologique

❖ **Bilan biologique pré thérapeutique** comporte : numération formule sanguine (NFS), TCA (pour déceler une potentielle maladie hémorragique sous-jacente), temps de Quick (TQ) et numération des plaquettes.

❖ **La surveillance biologique de l'efficacité du traitement anticoagulant :**

doit être, au minimum, quotidienne, le premier prélèvement devant avoir lieu exactement entre les deux premières injections (soit 4 ou 6 heures après la première, selon que 2 ou 3 injections sont prévues dans la journée). Peuvent être requis, en fonction des cas :

- **TCA** (normale de 40 secondes) qui doit se situer entre 1,5 et 3 fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé.
- **l'activité anti-Xa (héparinémie)** qui est un test spécifique et doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/mL (il sera préféré en cas d'anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué) (35,36).

3.1.1.1.8 Antidote

Le surdosage accidentel après administration de doses massives d'héparine peut entraîner des complications hémorragiques.

Il est possible d'utiliser un antidote : **le sulfate de protamine** (Protamine Choay®) qui neutralise l'héparine en formant un complexe inactif avec elle. Cependant, l'utilisation de cet antidote doit tenir compte de ses effets indésirables potentiels (allergie, hypotension et bradycardie) (34,36).

3.1.1.2 Les héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire sont des fragments de l'héparine naturelle, et sont obtenues par divers procédés chimiques ou enzymatiques. Ils sont des anticoagulants injectables par voie sous-cutanée.

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

Quatre molécules (nadroparine, daltéparine, énoxaparine et tinzaparine) sont commercialisées sous la forme de cinq produits différents (Fraxiparine® et Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox® et Innohep®) (15).

3.1.1.2.1 Structure chimique et préparation

La préparation des HBPM à partir de l'HNF par fractionnement n'a été utilisée que lors des premiers essais.

Les HBPM commercialisées actuellement sont préparées par des méthodes de dépolymérisation partielle. Ces méthodes sont réalisées soit par clivage de la liaison osidique après l'unité saccharidique glucosamine par de l'acide nitreux (donnant naissance au Daltéparine ; nadroparine), soit par action alcaline pour cliver la liaison avant l'acide uronique (Enoxaparine) ou enzymatique par action d'héparinases bactériennes (Tinzaparine). En général, la taille de chaînes obtenues est inférieure à 8 kDas (37).

3.1.1.2.2 Pharmacocinétique des HBPM

Comparativement à l'HNF, les HBPM possèdent une meilleure pharmacocinétique

❖ **Absorption** : par voie sous cutanée, les HBPM sont absorbées plus uniformément que les HNF, de façon rapide et leur délai d'action est rapide, expliquée par le poids moléculaire des HBPM qui est plus faible que celui des HNF, et par la charge négative qui est aussi diminuée ce qui réduit la liaison aux protéines plasmatiques et a pour conséquence d'augmenter la biodisponibilité ou l'absorption du produit (13,37,38).

La résorption du produit est proche de 100%.

❖ **Distribution** : après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées. Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

❖ **Métabolisme** : principalement au niveau hépatique (désulfatations et dépolymérisations) (36).

❖ **Élimination** : l'élimination des HBPM quasiment exclusive rénale ne permet cependant pas leur utilisation à dose curative chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) (37).

❖ **Demi-vie** : la demi-vie varie également entre les différentes formes d'HBPM et est plus longue que la demi-vie de l'HNF, car elles se lient beaucoup moins que l'héparine

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

standard aux protéines plasmatiques et il existe moins de variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques (13,38).

Elles présentent une demi-vie d'élimination variant entre 3 et 6 heures (36).

❖ **Durée d'action** : 12 à 24 heures (36).

3.1.1.2.3 Pharmacodynamie des HBPM

❖ **Mécanisme d'action des HBPM** : les HBPM ont le même mécanisme d'action que l'HNF, mais avec une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa dans un rapport variable de 2 à 4 en fonction des molécules.

En comparant à l'HNF, il y a une absence de liaison aux protéines plasmatiques et à l'endothélium. Plus le poids moléculaire des chaînes d'héparine diminue, plus l'effet anti-Xa augmente et plus l'effet anti-IIa diminue (17,18).

❖ **Risques et effets indésirables** : ce sont globalement les mêmes que pour les HNF.

3.1.1.2.4 Les indications des HBPM

Les mêmes indications que les HNF

3.1.1.2.5 Les interactions médicamenteuses

Aucune association médicamenteuse n'est contre-indiquée de façon absolue.

Cependant, l'utilisation conjointe d'une HBPM et de médicaments agissant à différents niveaux de l'hémostase expose à une majoration du risque hémorragique et du risque d'hyperkaliémie.

Risque hémorragique

- Antiagrégants plaquettaires : ticlopidine (Ticlid®), clopidogrel (Plavix®), abciximab (Reopro®), tirofiban (Agrastat®) ...
- Corticothérapie générale à fortes doses ou en traitement prolongé (supérieur à 10 jours) par atteinte de la muqueuse digestive et fragilisation vasculaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-intestinale.
- Acide acétylsalicylique et autres salicylés aux doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires.

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

Risque d'hyperkaliémie

- AINS.
- Ciclosporine (Neoral®).
- Diurétiques hyperkaliémifiants (spironolactone, amiloride).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et sartans.
- Triméthoprime (Bactrim®).
- Sels de potassium (Diffu-K®, Kaleorid®) (36)

3.1.1.2.6 Surveillance biologique

L'activité thérapeutique des HBPM n'a pas besoin d'être mesurée si elle est prescrite de façon correcte en fonction du poids et en l'absence d'insuffisance rénale. Dans les cas où cela peut être nécessaire (âge avancé, insuffisance rénale modérée, petit poids ou obésité), il faut mesurer le TCA 3 à 4 heures après l'injection (si 2 injections/j), 4 à 6 heures après l'injection (si 1 injection/jour), après la deuxième ou troisième injection (40.41).

3.1.1.3 Fondaparinux

Le fondaparinux (Arixtra®) est un petit polysaccharide synthétique correspondant à la plus petite séquence de l'héparine, qui s'administre sous forme injectable par voie sous-cutanée.

Le fondaparinux a été sulfaté et méthylé pour donner l'idraparinux (18).

3.1.1.3.1 Structure chimique

Contrairement aux héparines préparées par extraction des tissus animaux, le fondaparinux, dernier anticoagulant héparinique mis sur le marché, est obtenu par synthèse chimique après plus de 50 étapes.

Le fondaparinux, possède un groupement méthyle en plus qui permet de stabiliser son extrémité réductrice et de minimiser ainsi son interaction non spécifique avec les différentes protéines plasmatiques (37).

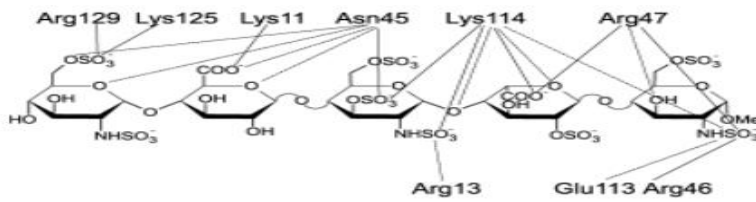


Figure 11: Représentation schématique de la structure du pentasaccharide (séquence présente à 30 % dans l'héparine) interagissant par des liaisons hydrogène et ioniques avec les différents résidus de l'AT (37).

3.1.1.3.2 Pharmacocinétique des fondaparinux

- ❖ **Absorption** : Le fondaparinux est administré par voie sous-cutanée et possède une bonne biodisponibilité atteignant les 100%.
- ❖ **Distribution** : Le volume de distribution du fondaparinux est faible ne se liant pas significativement aux protéines plasmatiques.
- ❖ **Métabolisme** : il n'existe aucun élément en faveur d'un métabolisme du fondaparinux, et en particulier de formation de métabolites actifs, bien que celui-ci n'ait pas été complètement évalué.
- ❖ **Élimination** : Il est éliminé sous forme inchangée exclusivement par excrétion rénale, ce qui entraîne un risque d'accumulation chez les patients insuffisants rénaux.
- ❖ **Demi-vie** : la demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination est d'environ 17 heures chez les sujets sains jeunes, et d'environ 21 heures chez les sujets sains âgés (43).

3.1.1.3.3 Pharmacodynamie de fondaparinux

❖ Mécanisme d'action :

Il ne potentialise que l'activité anti-Xa de l'AT, son développement a démontré qu'une molécule à effet uniquement anti-Xa était effectivement antithrombotique en thrombose veineuse, mais aussi en thrombose artérielle, et a démenti qu'une molécule exclusivement anti-Xa ne faisait pas saigner.

Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes (18).

❖ Risques et effets indésirables :

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont des complications à type de saignement (dans diverses localisations incluant de rares cas de

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux) et d'anémie (43).

3.1.1.3.4 Indications

Les mêmes indications des HNF.

3.1.1.3.5 Interactions avec d'autres médicaments

L'association du fondaparinux avec des traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique augmente le risque de saignement (42).

3.1.1.3.6 La surveillance biologique

Elle n'est pas nécessaire, une mesure de l'activité anti-Xa peut être effectuée dans des situations exceptionnelles (avant une intervention chirurgicale urgente ou en cas d'apparition d'une insuffisance rénale aiguë, par exemple) (43).

Tableau 5 : caractéristiques des différentes héparines (44).

	Action par antithrombine	Élimination par le rein	Demi-vie	Antidote
HNF	Oui	+	1 h 30	Oui (sulfate de protamine)
HBPM	Oui	+++	8 à 24 h	Sulfate de protamine mais peu efficace
Fondaparinux	Non	+++	17-21 h	Non

3.2 Les anticoagulants oraux

3.2.1 Les antivitamine k

Les inhibiteurs de la synthèse des facteurs dépendants de la vitamine K, appelés antivitamines K ou antagonistes de la vitamine K (AVK), sont des anticoagulants oraux dits "indirects". Ils agissent en bloquant la synthèse hépatique des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, En empêchant ce processus, les AVK réduisent la capacité du sang à coaguler, ce qui contribue à prévenir la formation des caillots (45).

Il existe deux grandes classes d'AVK

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

- **Les coumariniques** : la warfarine commercialisé sous le nom de Coumadine®, l'acénocoumarol commercialisé sous le nom de Sintrom® et Mini Sintrom®.
- **Les dérivés de l'indanedione** : la fluindione commercialisée sous le nom de Préviscan®.

Les médicaments AVK commercialisés en France sous forme orale sont les

Coumariniques et les dérivés de l'indanedione. En Algérie seul le Sintrom est commercialisé.

Tableau 6 : Les AVK les plus couramment utilisés (46)

Famille Pharmacologique	Dénomination internationale	Nom commercial
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom® 4mg Comprimé
		Mini Sintrom® 1mg comprimé
	Warfarine	Coumadine® 2mg Comprimé sécable
		Coumadine® 5mg comprimé
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Préviscan® 20mg comprimé sécable

3.2.1.1 Structure chimique

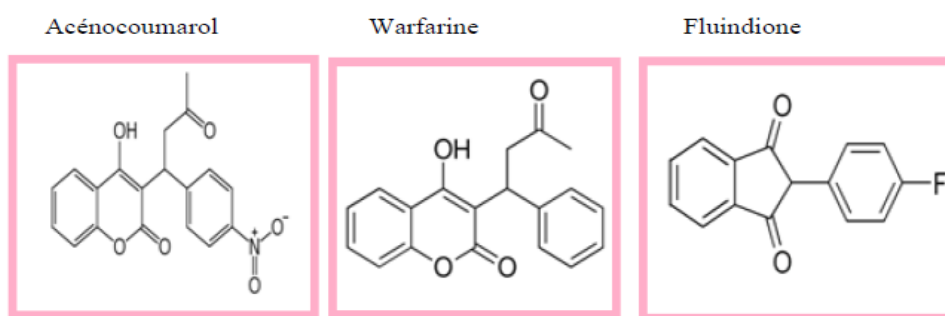


Figure 12: Structure de l'Acénocoumarol, la Warfarine et la Fluindione (47)

3.2.1.2 Pharmacocinétique

❖ Absorption

Les AVK sont presque entièrement absorbés par le tractus digestif (48).

❖ Distribution

Les AVK sont majoritairement liés à l'albumine plasmatique, ce qui les rend inactifs. Seule leur fraction libre est active et inhibe des enzymes hépatiques. Une libération progressive des

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

AVK liés prolonge leur action. Toutefois, une diminution de l'albumine plasmatique ou certaines interactions médicamenteuses peuvent renforcer leur effet. (48).

❖ Métabolisme

Les AVK sont métabolisés au niveau hépatique par les mono-oxydases, où ils subissent des réactions de conjugaison pour faciliter leur élimination.

❖ Élimination

Les AVK sont éliminés après conjugaison par les mono-oxydases hépatiques, puis excrétés via les voies rénales et hépatiques (48,49).

Tableau 7: Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK (45)

Etape pharmacocinétique	Caractéristique
Biodisponibilité	~ 100 %
Fixation protéiques plasmatique	> 95 %
Métabolisme hépatique	-CYP450 -Variabilité génétique : mutations du gène codant pour le CYP2C9 concernant la warfarine
Demi-vie d'élimination	-Warfarine : 36-42 heures → Longue demi-vie = action prolongée. -Acénocoumarol : 8-12 heures → Demi-vie plus courte = effet plus rapide = durée d'action plus courte. -Fluindione : 31 heures → Demi-vie intermédiaire = action prolongée mais moins que la warfarine

3.2.1.3 Pharmacodynamique

3.2.1.3.1 Mécanisme d'action

Les AVK ont un effet anticoagulant indirect, ils empêchent la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de coagulation au niveau hépatique, essentiellement des 4 facteurs II, VII, IX et X de coagulation. Ils inhibent également la synthèse des protéines C et S qui sont deux anticoagulants physiologiques circulants.

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

Pour que cet effet s'installe, il faut que les facteurs coagulants antérieurs disparaissent. C'est pourquoi le début de l'apparition de résultat du traitement est lent, les AVK mettent entre 3 et 5 jours pour agir (49).

Du fait de ce mécanisme d'action indirect, ils nécessitent un certain délai avant d'être efficaces et ne sont donc pas utilisables seuls en urgence mais en relais d'un autre traitement anticoagulant (45).

3.2.1.3.2 Risques et effets indésirables

❖ Les accidents hémorragiques

Les accidents hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement, liée principalement à leur mode d'action : l'effet anticoagulant, qui induit de fait une augmentation du risque hémorragique, c'est un effet dose dépendant présent tout au long du traitement mais maximal dans les trois premiers mois d'instauration (45).

❖ Les complications allergiques

Les accidents immunoallergiques s'observent avec 2 familles d'anticoagulants oraux. Ces effets, non dose-dépendants, sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques.

Tableau 8: Manifestations allergiques spécifiques (51)

AVK	Manifestations allergiques
Indanedione (PREVISCAN)	-Réactions de la peau (Œdème, prurit, urticaire) - Cytopénie (leucopénie, thrombopénie) - Insuffisance rénale -Gêne respiratoire - Anomalie de la formule sanguine et de certains paramètres biologiques en particulier hépatiques - Fièvre
Coumariniques (SINTROM, MINISINTROM et COUMADINE 2mg et 5mg)	-Vascularite (rarement). -Atteinte du foie. -Démangeaisons ou urticaire.

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

❖ **Autres effets**

- Diarrhée.
- Nécroses cutanées
- Douleurs des articulations ou des muscles.
- Alopécie (chute des cheveux) (51).

3.2.1.4 Indication

Les antivitamines K (AVK) sont indiquées dans la prévention de la formation ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie artérielle et veineuse. Différentes indications ont été validées par des études cliniques ou par un consensus professionnel.

❖ **Indications préventives concernent la circulation artérielle :** prévention des complications thrombo-emboliques liées à l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) et aux prothèses valvulaires en particulier mécaniques (PVM).

❖ **Indications curatives concernent la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) :** traitement et prévention des récurrences thrombo-emboliques chez les patients ayant une embolie pulmonaire (EP) et/ou une thrombose veineuse profonde (TVP) (52).

3.2.1.5 Interaction médicamenteuse

De très nombreux médicaments sont susceptibles d'interférer avec les AVK, soit en potentialisant leur action, soit en l'inhibant. Les plus dangereux sont ceux qui modifient la liaison de l'AVK avec les protéines plasmatiques.

Toute modification thérapeutique (introduction, changement de posologie ou arrêt d'un autre médicament) doit faire contrôler l'INR 3 à 4 jours après.

❖ **Médicaments contre indiqués :**

- Miconazole (antifongique) par voie générale ou gel buccal

❖ **Médicaments à Éviter**

Certains médicaments sont contre-indiqués avec les AVK en raison de leur potentiel à augmenter le risque hémorragique ou à diminuer l'efficacité des AVK :

- Acide acétylsalicylique à forte dose (anti-inflammatoire)
- Millepertuis (inducteur enzymatique, diminue les concentrations plasmatiques des AVK)

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

- Les antibiotiques de la famille des pénicillines (Amoxicilline) augmentent l'effet des AVK en réduisant la production de vitamine K par la flore intestinale, nécessitant une surveillance de l'INR pour prévenir le risque hémorragique (50).

❖ **Médicaments à Surveiller**

D'autres médicaments sont déconseillés en raison du potentialisation de l'effet d'AVK et nécessitent une surveillance accrue de l'INR:

- Acide acétylsalicylique à faible dose
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Paracétamol à forte posologie (plus de 4 g/jour pendant plusieurs jours) peut augmenter l'effet des AVK (51).

3.2.1.6 **Surveillance biologique et antidote**

La surveillance du traitement est basée sur le dosage régulier de l'INR, qui corrige la variabilité du TP (temps de prothrombine) en fonction du réactif utilisé et standardise les résultats (51).

❖ **Taux cible d'INR.**

Il dépend des circonstances

- Pour la remise en route d'un traitement habituel, le taux cible est le même taux qu'en préopératoire.
- Pour ceux qui ont fait un ETE (événement thromboembolique), le taux est de $2,5 \pm 0,5$.

❖ **Le rythme des contrôles biologiques**

- Le 1er contrôle

Le premier contrôle doit s'effectuer dans les 48 +/- 12 heures après la première prise d'antivitamine K, pour dépister une hypersensibilité individuelle (si le malade était déjà sous AVK, l'hypersensibilité serait déjà connue) : une INR supérieure à 2 au premier contrôle annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

- Le 2ème contrôle

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante entre 3 à 6 jours après la première prise (49).

- Les contrôles ultérieurs

Une fois équilibré, l'INR doit être dosé au moins 1 fois par mois, et plus souvent si nécessaire.

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

En cas de changement de posologie, un 1er contrôle doit être fait 2 à 4 jours après la modification de dose. Les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation, tous les 4 à 8 jours.

Les doses doivent être adaptées et la surveillance doit être accrue en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'hypoprotidémie ou d'événement pathologique intercurrent, en particulier infectieux.

Le régime alimentaire doit être adapté et rationné notamment pour les aliments les plus riches en vitamine K : brocolis, laitue, épinard, chou, chou-fleur, chou de Bruxelles (51).

3.2.1.7 Antidote

En cas de complications liées aux antivitamines K, telles qu'un surdosage ou une hémorragie, il est essentiel de recourir à des antidotes permettant de neutraliser leurs effets. Ces solutions thérapeutiques varient en fonction de la gravité de la situation.

❖ Vitamine K1

La vitamine K1 (phytoménadione) est considérée comme l'antidote principal des AVK. Elle permet de restaurer progressivement les niveaux de facteurs de coagulation dépendants de cette vitamine (54).

- Administration : Par voie orale (souvent privilégiée) ou intraveineuse.
- Nom commercial : Konakion ...
- Posologie : Les doses recommandées se situent entre 1 et 5 mg, adaptées à la gravité du surdosage.
- Délai d'action : Les effets thérapeutiques deviennent significatifs après environ 24 heures

❖ Complexe Prothrombique Spécifique (PPSB)

En cas d'hémorragie sévère nécessitant une correction rapide, le PPSB est utilisé pour rétablir immédiatement l'équilibre de la coagulation. Ce complexe contient des facteurs (II, VII, IX, X) dépendants de la vitamine K.

- Indication : Situations d'urgence, telles que des hémorragies graves.
- Administration : Exclusivement en milieu hospitalier, en raison de sa nature spécialisée.

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

3.2.2 Les anticoagulants oraux directs

Ces médicaments ont été appelés NACO, pour nouveaux anticoagulants oraux. Le terme NACO devenu obsolète n'est plus employé par les agences sanitaires et est à présent remplacé par AOD pour anticoagulants oraux directs. En effet, à la différence des AVK, les AOD inhibent directement les facteurs de coagulation (17).

Les AOD s'administrent per os, ils comprennent actuellement 2 sous-classes suivant leur mécanisme d'action avec :

- Un inhibiteur direct de la thrombine ("dabigatran") : le dabigatran etexilate , et le ximélagatran.
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa ("xaban") : le rivaroxaban et l'apixaban (15).

3.2.2.1 Molécules et structure chimique

Les AOD s'administrent per os, ils comprennent actuellement 2 sous-classes suivant leur mécanisme d'action :

❖ Inhibiteur direct de la thrombine (-gatran)

Le dabigatran etexilate, commercialisé sous le nom de Pradaxa®. Un premier médicament, le ximélagatran (Exanta®), qui était commercialisé depuis juillet 2005 en France avait été retiré du marché en 2006, en raison du risque d'hépatite aiguë grave (55).

- Dabigatran** : est une petite molécule non peptidique, très basique et chargée en permanence à pH physiologique, ce qui la rend hydrophile et donc peu absorbable au niveau intestinal. Il est administré sous forme de prodrogue
- Le dabigatran etexilate** : qui est moins basique et plus lipophile, ce qui permet d'améliorer l'absorption. Il est administrable par voie orale (56).

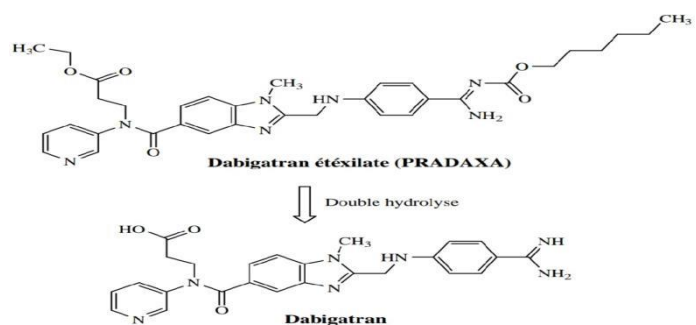


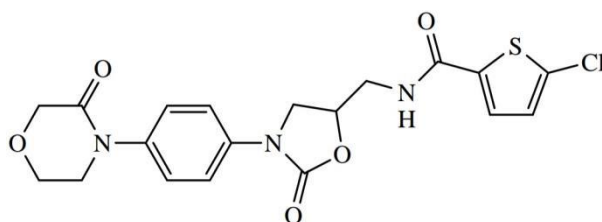
Figure 13: structure chimique Structure chimique du dabigatran etexilate et du dabigatran (57)

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

❖ Les inhibiteurs directs du facteur Xa (-xaban)

Le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban commercialisés sous les noms de Xarelto®, Eliquis® et Lixiana® (55).

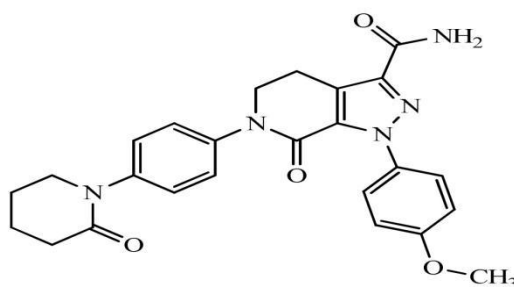
- a) **Rivaroxaban** : Le rivaroxaban est un dérivé oxazolidinone de petite taille, dénué de groupement basique, ce qui lui procure une biodisponibilité importante. Il est également administrable par voie orale (56).



Rivaroxaban (XARELTO)

Figure 14: structure chimique Structure chimique du Rivaroxaban (57)

- b) **Apixaban** : L'apixaban est également une molécule de petite taille administrable par voie orale (56).



Apixaban (ELIQUIS)

Figure 15 structure chimique Structure chimique du l'Apixaban (57)

- c) **Edoxaban** : L'edoxaban, même s'il est le plus « gros » des AOD reste une petite molécule, également administrable par voie orale (56).

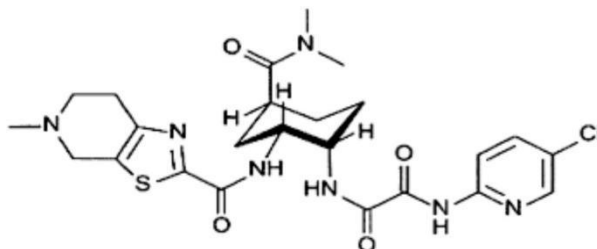


Figure 16: structure chimique Structure chimique du l'edoxaban (56)

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

3.2.2.2 Pharmacocinétique

❖ Absorption

Par voie orale, les AODs sont tous rapidement absorbés avec un pic de concentration atteint entre 0.5 et 3 heures après la prise. Seul le dabigatran est administré sous la forme d'un pro médicament, le dabigatran etexilate (DE). Ce dernier est rapidement hydrolysé en dabigatran dans le foie et le plasma. Les autres AODS (Rivaroxaban Apixaban et Edoxaban) sont tous administrés sous forme active (58).

Leur biodisponibilité, c'est à dire la fraction et la vitesse à laquelle la dose ingérée atteint la circulation sanguine, est incomplète (DE : 7%, apixaban : 50%, edoxaban : 60%, rivaroxaban : 80%)

L'administration des AOD se fait avec ou sans aliments sauf le Rivaroxaban qui doit être pris avec des aliments idéalement le plus gros repas de la journée, pour augmenter la biodisponibilité (58).

❖ Distribution

Tous les AODs sont des substrats de protéine de transport membranaire et notamment de la glycoprotéine (P-gp). Elle joue un rôle de pompe d'efflux vis-à-vis de nombreux médicaments et limite leur passage à travers les principales barrières de l'organisme, comme au niveau de la paroi intestinale ou elle limite l'absorption et diminue la biodisponibilité des AODs. D'autres protéines de transport ont été identifiées comme la protéine BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) pour le rivaroxaban ainsi que l'apixaban et qui se comporte de la même façon que la P-gp (58).

❖ Métabolisme

Du point de vue de l'élimination, on peut définir deux types de profils d'AODs. Le premier groupe correspond aux molécules à faible métabolisme hépatique. Il est composé du dabigatran, qui est métabolisé à hauteur de 20% par l'UDP-glucosyltransferase (UGT), et de l'edoxaban dont moins de 5% est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4).

L'apixaban et le rivaroxaban constituant le second groupe, sont quant à eux métabolisés respectivement à hauteur de 50% et 75% par le CYP3A4. Le rivaroxaban est aussi métabolisé par le CYP2J2 (58).

❖ Demi de vie

La demi-vie des AOD est relativement courte aux alentours de 10-12 heures.

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

❖ L'élimination

Le dabigatran est principalement (environ 80%) éliminé sous forme active par le rein. L'élimination rénale du rivaroxaban, de l'apixaban et de l'edoxaban est plus modérée (environ 40%). Pour l'edoxaban, une part importante (environ 45%) est éliminée par voie biliaire sous forme active (58).

3.2.2.3 Pharmacodynamie

3.2.2.3.1 Mécanisme d'action

Contrairement aux AVK qui exercent une inhibition indirecte des facteurs vitamine-K dépendants, les AOD inhibent de façon spécifique et directe les facteurs de la coagulation activés :

❖ Les inhibiteurs directs de la thrombine

Le dabigatran etexilate est un inhibiteur direct de la thrombine. Sous forme de prodrogue, il n'exerce aucune activité pharmacologique jusqu'à sa conversion en dabigatran après absorption orale. Le dabigatran est un inhibiteur compétitif et réversible de la thrombine. En inhibant la thrombine, il empêche la conversion du fibrinogène en fibrine, bloquant ainsi la formation de caillot sanguin (55).

❖ Les inhibiteurs directs du facteur Xa

Le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban sont des inhibiteurs directs et hautement sélectifs du facteur Xa. En inhibant ce facteur, ils interrompent les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation, empêchant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus (55).

3.2.2.3.2 Effets indésirables des AOD

Tableau 9: Effets indésirables des AOD (61)

Rivaroxaban, apixaban, edoxaban	Dabigatran
Rash Prurit Augmentation des transaminases	Dyspepsie Douleurs abdominales
Nausées, hypersensibilité Hémorragies ; notamment au niveau des muqueuses (épistaxis, gingivorragies, hémorragie digestive, hématurie, méno-métrorragies)	

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

3.2.2.4 Indications

❖ Traitement préventif

-De l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients avec FA (Fibrillation auriculaire) non valvulaire

-D'un évènement thromboembolique veineux en chirurgie orthopédique « ex : PTH (prothèse totale du genou), PTG (prothèse totale de hanche) »

❖ Traitement curatif

-De la thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire (62).

3.2.2.5 Interactions médicamenteuses

Tableau 10: Interactions significatives avec le rivaroxaban et l'apixaban (61)

	Inhibiteurs CYP3A4/P-gp	Inducteurs CYP3A4
	Puissants	Puissants
Association contre-indiquée	Azols (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) Certains inhibiteurs de la protéase VIH (ritonavir)	Rifampicine Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital Millepertuis
	Puissants / modéré	
Association à éviter	Clarithromycine	

Interactions significatives avec l'edoxaban :

Diminuer la dose avec les inhibiteurs fort de la P-gp, notamment le vérapamil et la quinidine (61).

CHAPITRE II : LES ANTICOAGULANTS

Tableau 11: Interactions significatives avec le dabigatran (61)

	Inhibiteurs P-gp	Inducteurs P-gp
Association contre-indiquée	Quinidine Antimycotiques azolés (kétoconazole, itraconazole) Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)	
Association à éviter	Amiodarone Verapamil Ritonavir Clarithromycine	Rifampicine Phénytoïne Carbamazépine Millepertuis

3.2.2.6 Surveillance biologique

Ces anticoagulants ne nécessitent pas de surveillance de leur activité anticoagulante, ce qui est une contrainte en moins par rapport aux AVK mais ce qui, en contrepartie, limite la possibilité d'adaptations posologiques individualisées (59).

3.2.2.7 Antidote

Dix ans après la commercialisation des anticoagulants oraux directs, seul le dabigatran dispose en Europe d'un antidote spécifique, l'idarucizumab. Un antidote des xabans, l'andexanet- α , est mis sur le marché aux États-Unis depuis 2018 (55).

Chapitre III : prise en charge des patients sous anticoagulants en odontostomatologie

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

1 Modalités de prise en charge des patients sous anticoagulants en odontostomatologie

La prise en charge des patients sous anticoagulants en odontostomatologie repose sur une évaluation rigoureuse du risque hémorragique et thrombotique. Elle nécessite une approche adaptée pour concilier la sécurité des actes dentaires avec la continuité du traitement anticoagulant, en tenant compte des spécificités de chaque patient et du type d'intervention envisagé.

1.1 L'impact des anticoagulants sur les actes odontologiques

Les anticoagulants modifient la réponse hémostatique lors des actes odontologiques, influençant le risque de saignement péri-opératoire. Leur effet dépend de plusieurs facteurs, notamment le type de molécule utilisée, la dose et l'invasivité de l'intervention réalisée. L'évaluation du risque hémorragique et le risque thrombotique assurée par le chirurgien, repose sur l'interrogatoire médical et l'examen clinique préopératoire, tandis que l'évaluation du risque thrombotique, pris en charge par le médecin prescripteur, est essentielle pour adapter la conduite thérapeutique, en particulier lors d'interventions à risque élevé (66).

1.1.1 Evaluation du risque hémorragique en odontologie

La Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) 2015 définit une classification des actes sans risque hémorragique, à risque modéré et haut risque

❖ Actes sans risque hémorragique

- Anesthésie para-apicale, intra-ligamentaire ou intra-septale.
- Soins conservateurs
- Soins prothétiques adjoindes et conjointes supra-gingival.
- Détartrage supra-gingival (éviter le sous-gingival profond qui pourrait induire des saignements).
- Collage et dépose des brackets orthodontique.

❖ Actes invasifs et chirurgies à risque hémorragique faible à modéré

Certains actes dentaires sont considérés comme invasifs mais présentent un risque hémorragique facilement contrôlable par une hémostase chirurgicale conventionnelle.

- Avulsion simple (extraction d'une dent sans infection ni difficulté chirurgicale).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

- Avulsions multiples dans un même quadrant : moins de trois dents.
- Implant alvéolaire unitaire (cas bien sélectionnés, sans gros décollement de lambeau).
- Dégagement d'implant (vis de cicatrisation)
- Chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée, incluse.
- Surfaçage radiculaire sans lambeau
- Chirurgie endodontique et péri-apicale (lésion < 2cm)
- Chirurgie muco-gingivale, hors greffe gingivale avec prélèvement palatin
- Enucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion < 3cm).
- Biopsie-exérèse muqueuse orale (≤ 1 cm) (66,67).

❖ Actes invasifs et chirurgies à risque hémorragique élevé

Englobent les interventions associées à des pertes sanguines significatives et/ou à la nécessité de transfusions plaquettaires rapportées dans la littérature. Ils concernent également les chirurgies d'une durée opératoire supérieure à une heure, ainsi que celles présentant une localisation critique (sinus maxillaire, plancher buccal) ou un saignement difficilement maîtrisable par une hémostase chirurgicale conventionnelle.

- Avulsions multiples dans différents quadrants.
- Avulsion de dents incluses.
- Implants multiples dans plusieurs quadrants.
- Chirurgie apicale (lésion > 2cm)
- Enucléation de kyste et de tumeurs bénignes (lésion > 3cm)
- Fermeture d'une communication bucco sinusienne.
- Elévation de sinus (voie crestale, voie latérale)
- Greffes osseuses d'apposition (en onlay)
- Greffe osseuse particulière et régénération osseuse guidée
- Exérèse des pseudotumeurs et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (> 1cm)
- Chirurgie des tissus mous (lithiase salivaire, chirurgie péprothétique, régularisation des crêtes ...) (66).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

❖ Actes déconseillés et contre indiqués :

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

Figure 17 : Recommandations de la SFCO : Gestes déconseillés et contre-indiqués chez les patients sous antithrombotiques en chirurgie orale (66).

1.2 Conduite à tenir selon le risque hémorragique

1.2.1 Conduite à tenir pré opératoire

Evaluation préopératoire du risque hémorragique

L'évaluation du risque hémorragique repose avant tout sur l'interrogatoire médical et l'examen clinique préopératoire. Celui-ci peut en fonction des données cliniques et/ ou de la molécule anticoagulante être complété par la prescription d'examens biologiques (69).

1.2.1.1 Interrogatoire et examen clinique :

Les objectifs de cette évaluation préopératoire du risque hémorragique sont multiples. Le praticien doit :

- S'assurer que le patient ne présente pas d'autre anomalie de l'hémostase (qu'elle soit constitutionnelle ou acquise) ou à une comorbidité (insuffisance hépatique, insuffisance rénale).
- S'assurer de la bonne compliance du patient vis-à-vis de son traitement anticoagulant et que celui-ci ne présente pas de signes cliniques et/ou biologiques d'un éventuel surdosage

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

– Classifier l'intervention chirurgicale ou l'acte invasif en fonction de la prédictibilité du risque hémorragique qui lui est associé (contrôlable ou non par des mesures simples d'hémostase mécanique, localisation critique ou non).

– Identifier les facteurs de risque hémorragique (liés au patient, liés à la chirurgie) susceptibles de majorer le risque hémorragique chirurgical.

L'interrogatoire médical et l'examen clinique doivent être structurés. De nombreuses études ont montré qu'un interrogatoire non-structuré est prédictif d'un surrisque hémorragique chirurgical (70).

❖ **Trouble(s) de l'hémostase lié(s) à une pathologie associée**

De nombreux questionnaires permettent de dépister une éventuelle pathologie de la coagulation associée tel que :

Pathologies hépatiques, insuffisance rénale chronique, coagulation intravasculaire disséminée, thrombopénies et thrombopathies.

❖ **Compliance du patient vis-à-vis de son traitement anticoagulant**

Lors de l'interrogatoire, le nom du ou des médicament(s) anticoagulant (s), la dose, le nombre de prise par jour, l'indication du traitement antithrombotique, ainsi que le suivi biologique et la valeur des derniers examens connue (ex : INR, TCA...) doivent être notifiés. Au moment de l'examen clinique, les signes cliniques évocateurs d'une coagulopathie ou d'un surdosage doivent être recherchés (épistaxis, gingivorragies > 3 minutes après le brossage, ecchymose cutanée et/ou muqueuse...) (71).

❖ **Type d'intervention chirurgicale**

En chirurgie orale, l'élément majeur d'appréciation du risque hémorragique chirurgical reste la possibilité d'un contrôle du saignement postopératoire par des mesures simples d'hémostase mécanique (pression + sutures). Aussi, il est licite de distinguer en chirurgie orale, les interventions chirurgicales pour lesquelles une hémorragie extériorisée est facilement contrôlable par une hémostase chirurgicale conventionnelle de celles difficilement contrôlables par les moyens usuels.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

Le deuxième élément important à considérer est la localisation de l'hémorragie potentielle et de ses conséquences sur le pronostic vital ou fonctionnel. En chirurgie orale, les localisations dites « critiques » tels que le plancher buccal, la langue et le sinus maxillaire, sont des régions anatomiques au niveau desquelles une hémorragie peut devenir rapidement incontrôlable en pratique de ville. Les autres éléments discriminants pouvant impacter le risque hémorragique chirurgical sont la nature des tissus opérés (chirurgie osseuse et chirurgie des tissus mous), la technique chirurgicale et le mode opératoire (chirurgie traditionnelle avec des incisions et décollements larges versus chirurgie mini-invasive), l'expérience chirurgicale du praticien, la durée de l'intervention (temps opératoire > 1 heure ou ≤ 1 heure), et la modalité de la chirurgie (chirurgie programmée et chirurgie urgente ne pouvant être différée) (69).

Localisation critique :

- Le sinus maxillaire avec le risque d'hémosinus suite à la lésion de l'artères alvéolaire postéro-supérieure ou antrale.
- Le plancher buccal avec le risque d'hématome compressif et/ou d'hémorragie grave suite à la lésion de l'artère linguale ou de l'une de ses branches (artère submentale ou submentonnière).
- le risque d'hématome latéro pharyngé(mettre en jeu le pronostic vital par asphyxie) souvent apparaitre suite à une lésion d'un vaisseau profond (artère faciale , veine jugulaire interne ou branches du plexus ptérygoïdien)lors d'une anesthésie locorégionale à l'épine de spix mal dirigé vers l'arrière ou trop profondes. Pour ceci l'anesthésie tronculaire à l'épine de spix est déconseillée.

Même si ces événements demeurent exceptionnels, la littérature rapporte régulièrement des cas d'hémorragies graves avec engagement du pronostic vital, dont certaines fatales (71).

❖ Facteurs de risque hémorragique susceptibles de majorer le risque hémorragique chirurgical

Plusieurs études cliniques ont mis en évidence des facteurs prédictifs d'une augmentation du risque d'événement de saignements péri-opératoire :

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

Ils sont en rapport soit avec l'âge du patient et ses comorbidités, soit avec les conditions locales des tissus.

ÂGE et COMORBIDITES : L'âge et l'insuffisance rénale ainsi que les Co-médications sont les plus souvent rapportés.

MÉDICAMENTS et ALIMENTATION :

Les prescriptions médicamenteuses peuvent induire de nombreuses interactions avec tous les anticoagulants. La liste des médicaments formellement contre-indiqués ainsi que celle des médicaments majorant le risque hémorragique, susceptibles d'être prescrits par le praticien, ont été déjà rappelées pour chaque famille d'anticoagulants (voir chapitre 2).

L'alimentation, les jus de fruit et certaines plantes médicinales peuvent également interagir avec les AVK, influencer leur efficacité mais aussi être à l'origine de surdosage. Certains aliments contiennent de la **vitamine K** en grande quantité et peuvent modifier la valeur d'INR (en bloquant l'action des AVK) : brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles, par exemple.

Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir de manière régulière et sans excès. Ce qui est dangereux pour l'INR, ce n'est pas de consommer ces aliments mais d'en avoir une consommation en excès.

Ces interactions ne doivent être ni méconnues, ni sous-estimées. La période postopératoire est une période critique car elle s'accompagne bien souvent d'une nouvelle prescription et/ou d'une modification des habitudes alimentaires. Un suivi clinique et/ou biologique est nécessaire en cas de prescription anti-infectieuse et/ou antalgique.

CONDITIONS LOCALES : Une inflammation locale de la gencive (gingivite, parodontite ...), la présence de foyers infectieux (granulome, kyste radiculodentaire, péri coronarite ...), du fait de la vasodilatation et de la perméabilité capillaire accrue, augmente potentiellement le risque d'évènement hémorragique (71,72).

❖ **La prise de contact avec le médecin traitant pour avis**

En cas de chirurgie orale, il est crucial de contacter le médecin traitant pour obtenir son avis. Cela permet d'évaluer le risque hémorragique associé à l'intervention chirurgicale. Le médecin

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

peut décider fonction du risque hémorragique de la procédure :

- La poursuite du traitement anticoagulants sans modification lors des interventions à faible risque hémorragique.
- L'interruption temporaire du traitement anticoagulant en tenant compte leur demi vie.
- Le relais par héparine si nécessaire, notamment pour les patients à haut risque thrombotique.

❖ **L'examen(s) biologique(s)**

Les valeurs de tests biologiques servent à gérer le risque hémorragique (surdosage) par adaptation posologique. Leur prescription en préopératoire pour prédire le risque hémorragique associé à l'acte chirurgical est fonction de la molécule anticoagulante et de la procédure invasive (70).

A l'issue de la consultation préopératoire, le praticien doit :

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

❖ **Choix de la structure de prise en charge : en ville ou en milieu hospitalier ?**

La prise en charge peut se faire en pratique de ville pour les anticoagulants prescrits au long cours pour toutes les chirurgies ou actes invasifs programmées à risque hémorragique faible ou modéré.

Pour les situations cliniques où il existe un risque thrombotique élevé et/ou une chirurgie à haut risque hémorragique, la prise en charge sera hospitalière. Il en va de même pour les patients ayant une pathologie cardiovasculaire non stabilisée et/ou possédant d'autres anomalies constitutionnelles ou induites de l'hémostase. Ces cas particuliers imposent une hospitalisation, une concertation pluridisciplinaire et une hémostase spécifique à chaque cas (73).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

1.2.1.2 La prise en charge préopératoire des patients traités par l'héparine Selon les recommandations de la "Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) et Société Française de Cardiologie" en 2015

- Avant d'entreprendre un soin sanglant, il est nécessaire de trouver un équilibre entre le risque hémorragique et celui d'initiation d'une thrombose.

-Il est nécessaire de vérifier le TCA et l'héparinémie, les valeurs cibles du TCA (pour les HNF) sont entre 2 et 3 fois la valeur du témoin pour un traitement curatif et entre 1,5 et 2 fois la valeur du témoin pour un traitement préventif. Les valeurs cibles de l'activité anti-Xa (pour les HNF et les HBPM) sont entre 0,5 et 1 pour un traitement curatif et entre 0,10 et 0,45 pour un traitement préventif.

❖ **Prise d'héparine pour indication préventive :**

Tout acte invasif de chirurgie orale peut se faire sans arrêter l'héparine et en pratique de ville. Il doit être réalisé dans la demi-journée qui précède la prochaine prise.

❖ **Prise d'héparine pour indication curative :**

Avis obligatoire du Médecin prescripteur

En cas de chirurgie orale à faible risque hémorragique :

- Si 1 injection d'héparine par jour :

Pas d'arrêt du traitement.

Prise en charge possible en ville.

Le geste doit être réalisé dans la demi-journée précédant la prochaine injection.

- Si 2 injections d'héparine par jour :

Surseoir à l'injection du matin (donc, une injection au lieu de deux ce jour-là).

Cela permet de réduire temporairement le risque hémorragique, tout en maintenant un minimum d'anticoagulation.

En cas de chirurgie orale à risque hémorragique élevé : les héparines peuvent être arrêtées par le médecin prescripteur avant l'intervention (6 à 8 heures avant l'intervention pour les héparines non fractionnées et 24 heures avant pour les héparines de bas poids moléculaire) afin de limiter le risque de saignement péri-opératoire.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

-En cas d'arrêt des héparines avant une chirurgie ; les tests de coagulation sont inutiles. C'est le respect du délai minimum entre la dernière injection de l'héparine et le début de l'intervention qui garantit la sécurité hémostatique.

- Si le **risque hémorragique est élevé** et que les conditions optimales de sécurité (arrêt contrôlé, relais, encadrement médical) **ne sont pas réunies, on reporte l'acte** (71,74).

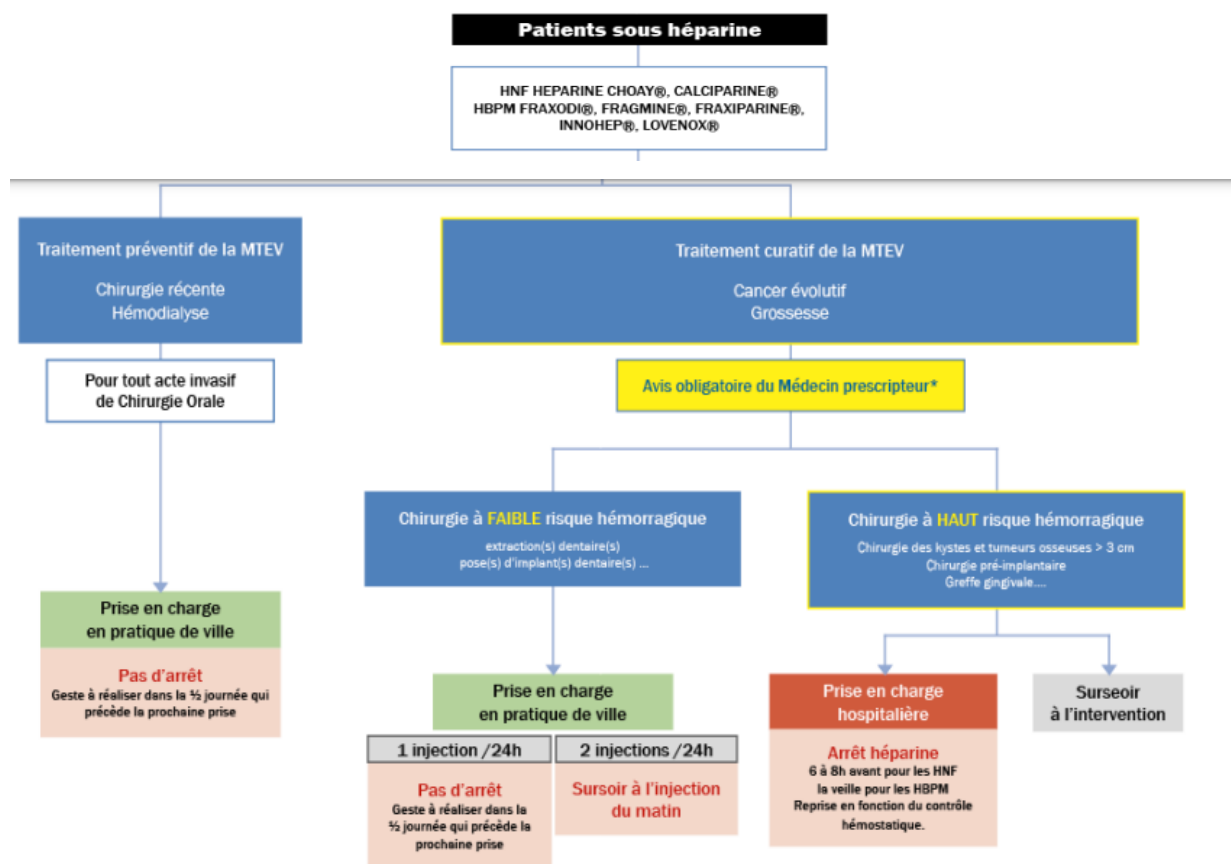


Figure 18: Algorithme systématique de prise en charge des patients sous héparines en chirurgie orale (66).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

1.2.1.3 La prise en charge préopératoire des patients traités par des AVK

Arrêt ou maintien du traitement par AVK ? C'est la question la plus posée actuellement

❖ Selon les recommandations de la SFCO en 2015

Trois attitudes cliniques sont possibles : maintenir le traitement, l'arrêter ou réaliser un relais héparinique ; dépend en premier lieu du type de chirurgie envisagée (chirurgie dentoalvéolaire ou chirurgie à risque haut hémorragique). Le deuxième critère est la présence ou non des facteurs locaux ou généraux susceptibles de majorer le risque hémorragique. L'existence de plusieurs facteurs de risque peut conduire à une situation à haut risque hémorragique (75).

- En cas de chirurgie orale à risque hémorragique faible : la poursuite du traitement par antivitamines K (AVK) est recommandée.

- La valeur de l'INR doit être mesurée idéalement dans les 24 heures, au maximum dans les 72 heures précédant l'intervention chirurgicale. Elle doit être stable et inférieure à 4.

- En cas de surdosage (INR supérieur ou égal à 4) ou d'INR instable, l'intervention chirurgicale doit être reportée et le médecin prescripteur informé. Celui-ci devra instaurer sans délais des mesures correctrices afin de ramener l'INR en zone thérapeutique (66).

- En cas de chirurgie orale à risque hémorragique élevé : l'avis du médecin prescripteur est indispensable afin d'évaluer le risque thrombotique.

- En cas de risque thrombotique faible, une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures peut être proposée par le médecin prescripteur.

Les AVK doivent être arrêtés 24 à 48 heures avant l'intervention chirurgicale (24 heures pour l'acénocoumarol et 48 heures pour la Coumadine ou la fluindione), l'INR contrôlé en préopératoire avec pour objectif une valeur inférieure ou égale à 1,5 et une reprise des AVK dès que possible au plus tard dans les 24 à 48 heures postopératoires (66).

- Dans les rares cas de chirurgie à risque hémorragique élevé chez un patient présentant un risque thrombotique élevé, l'instauration en milieu hospitalier d'un relais pré et postopératoire du traitement AVK par une héparine (héparine de bas poids moléculaire ou non fractionnée) à dose curative est possible mais doit rester exceptionnelle (66).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

- Si le relais par héparine n'est pas possible (ex. : contre-indication, mauvaise tolérance...) ou le patient n'est pas encore hospitalisé ou que les conditions de prise en charge ne sont pas réunies l'acte est reporté.

❖ **Selon HAS en avril 2008** en cas de relais par héparine

L'arrêt de l'AVK : est de 5 jours avant l'intervention.

Le relais : est 3 jours avant l'intervention, par HBPM ou HNF à dose curative, à un jour avant l'intervention une dernière injection HPBM le matin et HNF le soir.

Reprise de l'AVK : est après 24h de l'intervention chirurgicale, arrêt de l'héparine dès que l'INR cible est atteint.

➤ **Risque de l'arrêt du traitement AVK :**

- Dans la dernière décennie, il est évident que l'arrêt du traitement anticoagulant avant les procédures chirurgicales dentaires n'est plus soutenu dans la littérature scientifique, car il pourrait exposer les patients au risque thrombo-embolique.

- À ce propos, le risque hémorragique chez les patients sous AVK et qui vont subir des interventions chirurgicales doit être évalué contre un éventuel risque thrombo-embolique lorsqu'une interruption du traitement anticoagulant serait suggérée.

- Akopov et al ont trouvé 14 cas d'infarctus cérébral cardio-embolique, qui a eu lieu suite à l'arrêt de la warfarine avant des procédures médicales ; tous ont été jugés évitables sans que la warfarine soit interrompue, ou dans les cas où le retrait était justifié, aucun traitement de pontage n'a été institué.

- Wahl et al en 2015 ont publié une revue de littérature regroupant plusieurs études statistiques traitant l'évaluation des risques hémorragiques et thrombo-emboliques chez des patients sous anticoagulants.

Cette revue de la littérature a confirmé d'une part qu'il existe un risque extrêmement faible (0,6 %) des complications hémorragiques qui nécessitent des mesures hémostatiques locales chez des patients sous anticoagulants permanents, avec aucun cas de morbidité ou de mortalité permanente.

D'autre part, le risque des complications emboliques graves est aussi faible (0,8 %) mais très

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

significatif chez les patients dont l'anticoagulation a été réduite ou interrompue avant des interventions chirurgicales buccales. Dans certains cas, ces complications emboliques ont abouti à une morbidité permanente et même au décès.

Les données examinées indiquent que le traitement anticoagulant ne devrait pas être interrompu avant toute intervention dentaire (78).

➤ **Risque de relais du traitement AVK par héparine :**

Le relais héparine-AVK (antivitamine K) est souvent utilisé en période péri-opératoire pour réduire le risque thromboembolique lorsque les AVK sont arrêtés. Cependant, ce relais comporte plusieurs risques :

- Risque hémorragique accru : Le relais par héparine, notamment l'héparine non fractionnée (HNF), s'associe à une augmentation du risque d'hémorragies post-opératoires et peut prolonger la durée d'hospitalisation principalement en raison de l'effet anticoagulant additif à cause de :

-Chevauchement des effets anticoagulants : les AVK Inhibent la synthèse des facteurs de coagulation (II, VII, IX, X) avec un délai d'action de 48 à 72 heures. Héparine (HBPM ou HNF) : Agit immédiatement en inhibant la thrombine et le facteur Xa. Risque : Une administration simultanée sans ajustement précis entraîne une anticoagulation excessive.

-Facteurs iatrogènes Surveillance insuffisante de l'INR : un relais héparinique initié trop tôt avant la normalisation de l'INR (< 1,5) expose à un effet cumulatif. Reprise postopératoire prématurée : L'héparine à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6^e heure postopératoire, sous peine de saignement sur site chirurgical.

-Variabilité individuelle les interactions médicamenteuses (ex. : paracétamol à fortes doses) et les comorbidités (âge, insuffisance rénale) modifient la réponse aux anticoagulants, et peuvent majorer l'effet hémorragique.

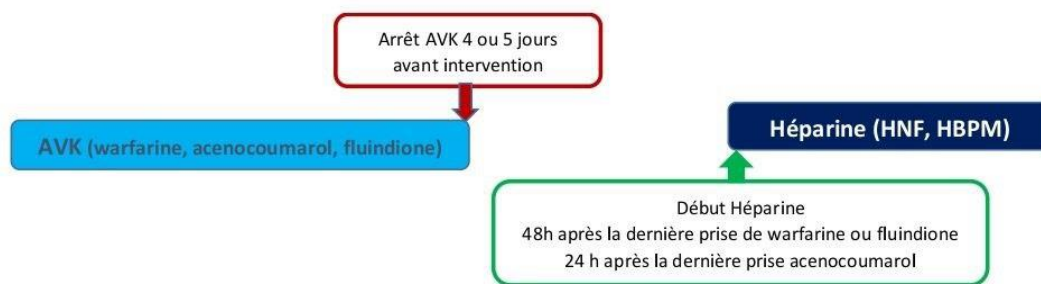
- Risque thromboembolique : L'arrêt des AVK expose à un risque thromboembolique, particulièrement chez les patients porteurs de valves mécaniques, dont le risque peut atteindre environ 4 % par an en cas d'interruption prolongée du traitement.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

- **Complexité de la gestion** : Le relais perturbe l'équilibre anticoagulant, rendant le traitement difficile à ajuster et stabiliser.

- **Absence de consensus** : Il n'existe pas de consensus clair sur la gestion optimale du relais héparine-AVK, la décision devant être individualisée selon le risque thromboembolique et hémorragique du patient.

En résumé, le relais héparine-AVK augmente le risque hémorragique et complique la gestion anticoagulante, tout en visant à limiter le risque thromboembolique lié à l'arrêt des AVK (99,100).



* Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médicochirurgicale doit être pris pour adapter les modalités du relais.

Figure 19 : relais de l'AVK vers l'héparine (65)

• Les prescriptions médicamenteuses préopératoires

- Les prescriptions médicamenteuses préopératoires peuvent induire des interactions médicamenteuses avec les AVK. Pour le contrôle de la douleur, le paracétamol à faible dose et les dérivés opiacés peuvent être prescrits. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués car ils exposent à un risque hémorragique majoré lorsqu'ils sont associés aux AVK.

- Pour le contrôle du risque infectieux, des cas sporadiques d'augmentation de l'INR ont été rapportés après la prise d'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique, de clindamycine, de métronidazole, tous les macrolides à l'exception de la spiramycine. Les

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

patients doivent en être informés et un contrôle de l'INR dans les jours suivant la prescription est recommandé.

À noter selon la Haute Autorité de santé (HAS) 2024 qu'une antibioprofylaxie (2 g d'amoxicilline ou Azithromycine 500 mg, 1 heure avant l'intervention) ne modifie pas la valeur de l'INR (66).

-La prescription de miconazole(antifongique) chez des patients traités par AVK est formellement contre-indiquée.

-Toute autre prescription doit faire rechercher une éventuelle interaction avec les AVK.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

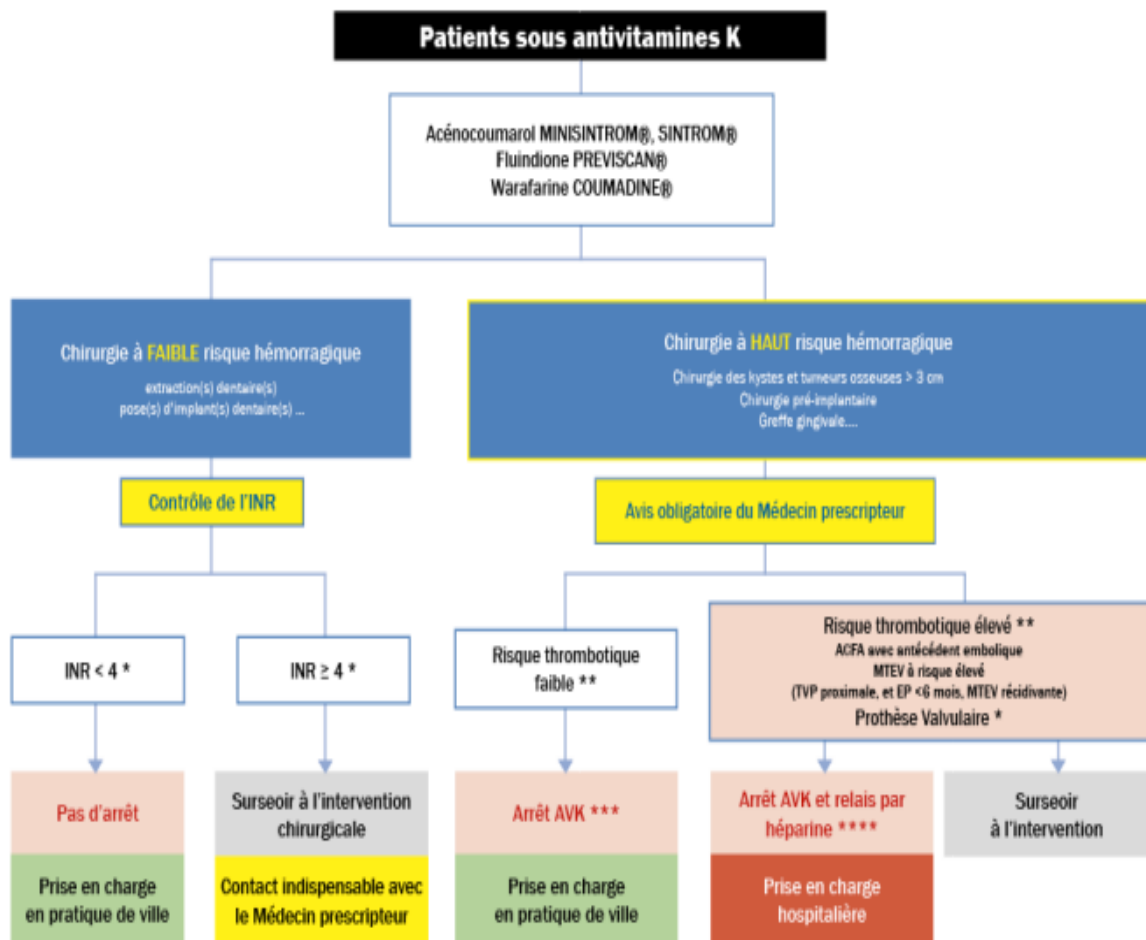


Figure 20: Algorithme systématique de prise en charge des patients sous AVK en chirurgie orale (66).

1.2.1.4 Conduite à tenir préopératoire des patients traités par des AOD

❖ Selon la Société Française de Chirurgie Orale 2015).

Ces propositions ont été établies à partir des **recommandations de la Haute Autorité de santé** pour les gestions péri-opératoire des patients traités par AVK, adapté aux données pharmacologiques des nouveaux anticoagulants. Ces propositions restent toutefois susceptibles d'évolution en fonction de nouvelles données cliniques. Il n'existe pas encore de protocole de prise en charge validé pour la chirurgie orale.

- En cas de chirurgie orale à risque hémorragique faible : La poursuite du traitement par anticoagulants oraux directs (AOD) est recommandée

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

- En cas de chirurgie orale à risque hémorragique élevé :

- En cas de risque thrombotique faible : les AOD peuvent être arrêtés par le médecin la veille de l'intervention et repris le lendemain de l'intervention (Arrêt du traitement 24 heures avant le geste, reprise 24 heures après donc fenêtre thérapeutique de 48h) le délai de reprise selon la nature de l'intervention.

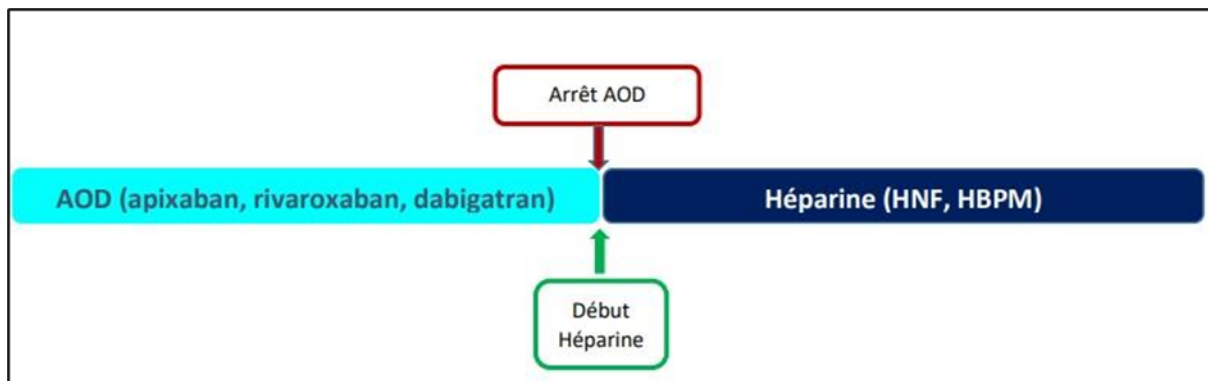


Figure 21: relais de l'AOD vers l'héparine (65)

- Dans les rares cas de chirurgie à risque hémorragique élevé chez un patient présentant un risque thrombotique élevé, arrêt de 5 jours des AOD et un relais par une héparine (héparine de bas poids moléculaire ou héparine non fractionnée) en milieu hospitalier est possible mais doit rester exceptionnel (**Afssaps 2012, actuellement ANSM**) (77)

- **Surseoir à l'intervention** si les conditions de sécurité ne sont pas remplies (ex. relais non organisé, etc.)

Selon ANSM 2009

Arrêt des AOD : est 5 jours avant l'intervention.

Relais par l'héparine : débute au moins 24h après l'arrêt des AOD sous surveillance hospitalière.

Reprise des AOD : l'héparine est arrêtée juste avant le début de l'AOD, qui est repris à l'heure prévue pour la dose suivante d'AOD ou dès que le risque hémorragique est jugé contrôlé, généralement entre 6 et 48 heures après l'intervention selon le risque hémorragique et thrombotique.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

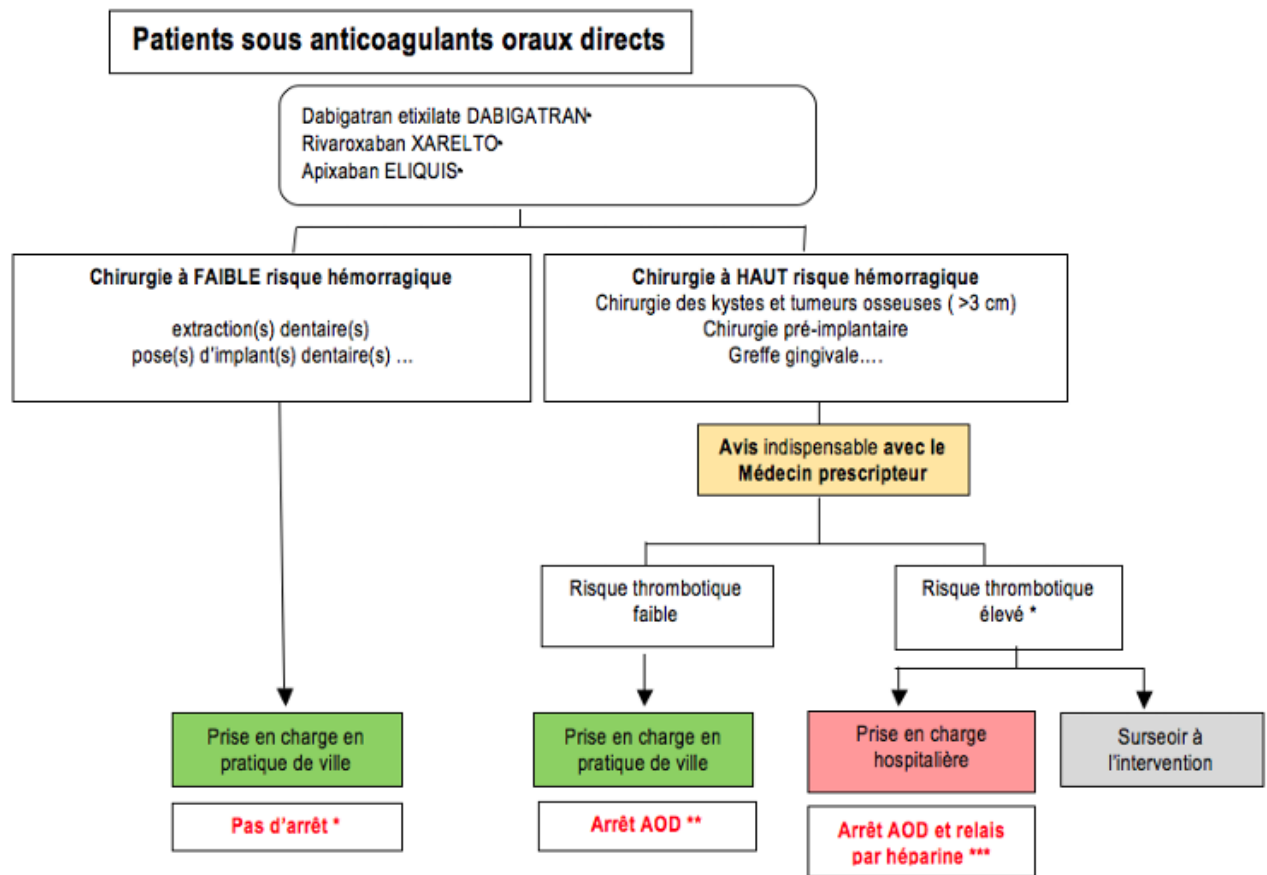


Figure 22: Algorithme systématique de prise en charge des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en chirurgie orale (66).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

1.2.2 Conduite à tenir per opératoire :

En peropératoire (pendant l'intervention) chez les patients sous anticoagulants, l'objectif principal est d'assurer un contrôle efficace du saignement tout en évitant toute complication thrombotique. Voici les principales mesures à adopter :

1.2.2.1 Mesures préventives d'hygiène bucco-dentaire et détartrage :

- Les patients présentant des troubles de l'hémostase doivent respecter une hygiène bucco-dentaire stricte :
 - Trois brossages quotidiens des dents (et éventuellement des prothèses amovibles).
 - Utilisation d'un système d'hygiène inter dentaire (fil dentaire et/ou bossettes).
- Une consultation périodique doit être réalisé afin de détecter d'éventuels foyers infectieux et/ou des maladies parodontales.
- Un détartrage doit être effectué en amont de l'intervention, en plusieurs séances si nécessaire, afin de réduire progressivement l'inflammation (79).

1.2.2.2 Choix de l'anesthésie :

1.2.2.2.1 L'anesthésie locale :

L'anesthésie locale peut être réalisée dans la région péri-apicale (vestibulaire, linguale, palatine), intra-septale ou intra-ligamentaire. En l'absence de contre-indication, l'anesthésique local doit contenir un vasoconstricteur (76).

1.2.2.2.2 L'anesthésie locorégionale :

L'anesthésie locorégionale à l'épine de spix est déconseillée afin de prévenir le risque d'hématome latéro-pharyngé extensif qui nécessiterait alors la réalisation d'une trachéotomie en urgence. (76)

1.2.2.3 Le déroulement de l'acte chirurgical :

Selon la SFCO, Afin de limiter le risque hémorragique et de faciliter la prise en charge d'une éventuelle complication hémorragique, il est préférable que les interventions chirurgicales soient programmées le matin et en début de semaine. En cas de chirurgies multiples, une approche segmentaire diminue ce risque (66)

L'expérience du chirurgien doit permettre une intervention (76) :

- rapide (≤ 1 heure).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

- atraumatique (privilégier les séparations de racines pour diminuer le risque de fracture de la table alvéolaire ou d'un apex...).

- mini-invasive (Les incisions doivent être franches et les muqueuses ne doivent pas être dilacérées, éviter le plus possible les décollements surtout du périoste).

1.2.2.4 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. (76)



Figure 23 : Révision tissulaire et osseuse.

1.2.2.5 Pose d'hémostatiques locaux

La gestion de l'hémostase consiste à utiliser différents procédés pour arrêter ou diminuer le saignement per-opératoire ou post-opératoire.

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) (102,103).

Il existe divers matériaux et techniques :

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

❖ Mécaniques :

- compressions
- Sutures

❖ Thermiques :

- Electrocoagulation
- Photocoagulation à la lumière LED bleu-violet
- Laser

❖ Médicamenteux

- Colle gélatine-résorcine-formol ou colle GRF
- Colle biologique
- Cyanoacrylates
- Produits hémostatique à base de gélatine
- Produits hémostatique à base de collagène
- La cellulose oxydée régénérée
- Acide Tranexamique.

1.2.2.5.1 Mécanique

1.2.2.5.1.1 Compressions

➤ Compression avec des compresses stériles :

Une compression locale doit être mise en place immédiatement en post-opératoire pendant au moins 10 minutes. Cette technique est très utile et efficace et peut être appliquée par le doigt du praticien ou du patient et se fait avec une compresse stérile au niveau de la source du saignement (83,104).



Figure 24: compression avec des compresses stériles (105).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

➤ Gouttières de compression

Cette technique consiste à mettre en place, après l'intervention, des gouttières afin d'exercer une pression sur la plaie pendant quelques jours. Il s'agit d'appareils pouvant être réalisés en préopératoire via une étape de laboratoire, ou en per-opératoire.

Les dispositifs préopératoires sont : la gouttière en résine acrylique, la gouttière thermoformée rigide ou souple, les appareils amovibles.

Les dispositifs per-opératoires sont : le mordru en silicone lourd et la gouttière de membrane de cellulose enduite de colle.

On peut utiliser en complément de ces appareils des produits hémostatiques locaux (103).



Figure 25: Gouttière souple avec une pâte d'acide tranexamique (106).



Figure 26: gouttière en résine Acrylique (97).



Figure 27: Gouttière en silicone Optosil (107).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE



Figure 28: Avulsion de la dent 47 et suture de la voie d'abord et des berges muqueuses après mise en place d'un pansement hémostatique intra alvéolaire (101).



Figure 29 : membrane de cellulose activée découpée, encollée manuellement et appliquée sur la crête alvéolaire (101).



Figure 30: La membrane est suturée à la muqueuse par un fil résorbable (101).



Figure 31 : Aspect final (101).



Figure 32: Aspect à J8 (101).



Figure 33: Aspect après l'ablation de la gouttière (101).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

1.2.2.5.1.2 Sutures

La suture a pour but de rapprocher les bords d'une plaie pour arrêter le saignement. Elle assure également l'immobilisation, la protection et la stabilisation du caillot sanguin, afin d'assurer une bonne cicatrisation.

On peut la réaliser en utilisant des fils, des agrafes, des clips, des colles ou leurs combinaisons.

Les fils sont disponibles en différentes tailles : 3-0, 4-0, 5-0. Il existe de nombreuses méthodes de suture, les plus couramment utilisées sont le point simple et le point en croix (108).



Figure 34: Rapprochement des berges par suture (107).

1.2.2.5.2 Thermique

1.2.2.5.2.1 Electrocoagulation

L'électrocoagulation est la coagulation de vaisseaux hémorragiques au bistouri électrique par courants haute fréquence.

Le bistouri électrique permet la section et l'hémostase des tissus lors d'une intervention chirurgicale. Il se présente sous deux formes monopolaire et bipolaire.

C'est un moyen efficace de stopper l'hémorragie et procure des avantages tels qu'une section nette et précise, la mise en place immédiate de l'hémostase, ainsi qu'une cicatrisation plus rapide et moins douloureuse.

Cependant, il peut présenter certains inconvénients notamment en peropératoire en raison du risque d'endommager les tissus mous et osseux environnants.

C'est une solution acceptable qu'en cas de saignement trop important et incontrôlé (109).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

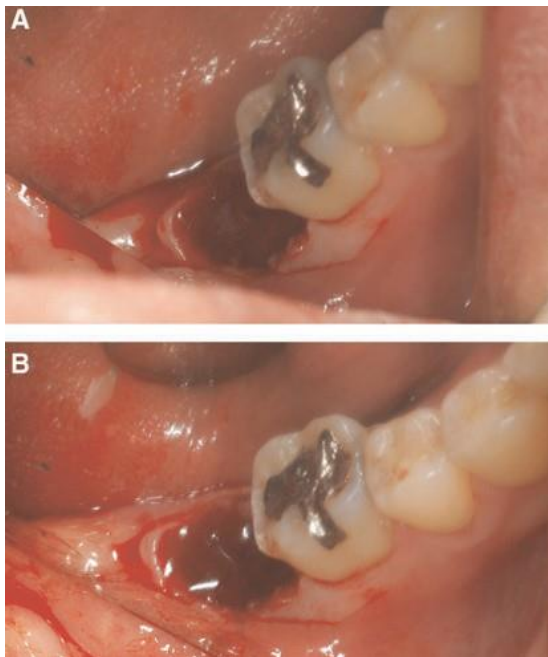
1.2.2.5.2.2 La lumière LED bleu-violet

Les lampes LED utilisée habituellement pour la photopolymérisation de la résine composite, produisent une énergie thermique pouvant induire la coagulation de l'hémoglobine. Il s'agit de photocoagulation.

Le sang dans la zone de surface irradiée de l'alvéole va interagir avec la lumière (LED), provoquant l'absorption et la diffusion, et entraînant la condensation de surface des protéines dans l'hémoglobine suivie de la coagulation.

Dans l'étude de Ishikawa et al, l'irradiation avec la LED bleu-violet a provoqué une hémostase presque immédiate du saignement alvéolaire. Cinq cas ont montré une hémostase dans les 10 premières secondes, et cinq autres cas ont nécessité 10 secondes supplémentaires pour contrôler le saignement.

Aucun effet indésirable n'a été observé sur les tissus environnants, car les lampes utilisées sont souvent incapables d'atteindre une profondeur de 2 à 3 mm dans le composite (110).



L'image (A) montre l'alvéole après extraction de la molaire mandibulaire.

L'utilisation de lumière LED pendant 20 secondes a permis de contrôler le saignement post extractionnel (B).

Figure 35: résultat obtenu après utilisation de lumière LED (110).

1.2.2.5.2.3 Laser

Ils existent de nombreux lasers de natures différentes présentant des applications variées dans le domaine de la chirurgie, de la parodontie et de l'endodontie. Certains possèdent de bonnes propriétés hémostatiques comme :

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

- Le laser Nd-YAG est idéal pour l'ablation des lésions tissulaires hémorragiques et pour l'hémostase des petits capillaires et des veinules, il peut coaguler des vaisseaux sanguins jusqu'à 1 mm de diamètre.

- Le laser Diode émet des rayonnements dont les longueurs d'onde sont proches de l'infrarouge. Cette longueur d'onde est peu absorbée par l'eau mais beaucoup plus par l'hémoglobine et d'autres pigments, ce qui lui offre une application dans l'hémostase (111).

1.2.2.5.3 Hémostatiques médicamenteux

1.2.2.5.3.1 Colle gélatine-résorcine-formol ou colle GRF

C'est un adhésif chirurgical préparé manuellement à partir d'un mélange de gélatine et de résorcine, avec l'ajout de formol qui favorise la polymérisation de la résorcine en chaînes stables. Bien que cette colle soit peu coûteuse et efficace comme hémostatique, elle nécessite un temps de préparation relativement long.

La colle GRF présente des inconvénients majeurs, notamment le risque de nécrose osseuse ou muqueuse, qui peut survenir en raison d'une concentration excessive de formol ou de résorcine non polymérisée. En chirurgie orale, certains praticiens ont proposé des modifications dans l'utilisation de cette colle pour atténuer ces effets indésirables.

Néanmoins, même avec ces modifications, le risque de nécrose demeure, ce qui peut entraîner des saignements postopératoires.

.

Le risque accru d'effet hémorragique est lié à la cytotoxicité directe du formol qui dénature les protéines cellulaires et vasculaires, provoquant une nécrose tissulaire localisée qui altère l'intégrité des parois vasculaires, favorisant les fuites sanguines et la rupture des anastomoses. En plus il provoque une inflammation réactionnelle exacerbée avec la libération de médiateurs pro-inflammatoires par les cellules nécrotiques qui entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire et une activation plaquettaire incontrôlée avec épuisement des facteurs de coagulation.

Le formol inhibe l'activité de la thrombine en modifiant sa conformation spatiale et il dénature les facteurs de coagulation (facteur VIII et facteur de Willebrand) en perturbant l'étape d'amplification de l'hémostase.

La résorption de la colle GRF est très lente, pouvant prendre jusqu'à six mois en chirurgie vasculaire. En chirurgie orale, le pansement placé dans l'alvéole ne se résorbe pas complètement, car il se décolle et s'élimine spontanément après deux à trois semaines (103,113).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

1.2.2.5.3.2 Colle biologique

Les colles biologiques, souvent appelées colles de fibrine sont des adhésifs tissulaires biocompatibles et biodégradables, obtenus par le mélange de fibrinogène, de thrombine, de facteur XIII et d'aprotinine. Elles agissent en consolidant le caillot physiologique au contact d'une brèche vasculaire.

Il existe deux types de colles :

- les colles naturelles, qui sont préparées à partir du sang du patient ou d'un donneur.
- les colles commerciales, fabriquées à partir de plasma de donneurs.

Les colles naturelles sont moins courantes en raison de la complexité de leur préparation.

Bien que généralement sûres, ces colles peuvent provoquer des effets indésirables, tels que des allergies à la thrombine ou à l'aprotinine, ainsi que des coagulopathies.

Des cas de transmission de parvovirus B19 ont été rapportés, mais aucun cas de transmission de prion n'a été observé.

Les colles de fibrine sont utilisées pour coller des greffes de peau, des lambeaux cutanés et lors de liftings. Des complications peuvent survenir, notamment des nécroses, souvent dues à une application inhomogène ou à des couches trop épaisses. La résorption de la colle dépend de divers facteurs, mais une petite quantité suffit généralement pour obtenir une hémostase fiable sans retarder la cicatrisation.

Les colles modernes sont disponibles sous forme de kits prêts à l'emploi, simplifiant leur utilisation en chirurgie, y compris chez les patients présentant des troubles de l'hémostase. La plus utilisée est le TISSEEL® (103).

1.2.2.5.3.3 Cyanoacrylates

Les colles cyanoacrylates sont une famille d'adhésifs découverts par Coover et al en 1955 commercialisés en 1959. Dans le domaine médical, les cyanoacrylates les moins cytotoxiques, tels que le butyl-cyanoacrylate, sont utilisés.

Ces colles polymérisent rapidement au contact de l'humidité, offrant une forte adhérence tissulaire, une action bactériostatique et une dégradation lente.

Le monomère est présenté sous forme liquide dans une ampoule stérile et peut être coloré. Bien qu'efficaces pour l'hémostase en chirurgie viscérale, les cyanoacrylates présentent des inconvénients : leur manipulation est délicate, et ils nécessitent une surface parfaitement sèche pour une adhésion optimale. L'application directe dans l'alvéole dentaire peut retarder la cicatrisation en raison de leur résorption lente.

Une technique améliorée consiste à utiliser les cyanoacrylates pour obturer l'alvéole en collant une pastille de gaze résorbable, ce qui permet d'éviter des résidus de colle dans la cavité buccale et favorise une cicatrisation plus rapide. Cette méthode crée un pansement étanche qui se décolle naturellement après 48 à 72 heures (103).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

1.2.2.5.3.4 Produits hémostatiques à base de gélatine

Les produits hémostatiques à base de gélatine sont dérivés de peaux animales et se présentent sous forme de poudres, de gels ou d'éponges résorbables sèche, souple et poreuse.

Ces éponges sont capables d'absorber plusieurs fois leur poids en liquide. Lorsqu'elles entrent en contact avec le sang, elles forment un bouchon gélatineux qui aide à arrêter le saignement. Bien que le mécanisme d'action de la gélatine ne soit pas entièrement compris, il semble qu'elle agisse principalement par un effet mécanique plutôt que par une interaction directe avec les mécanismes de coagulation.

L'éponge de gélatine augmente la surface de contact, favorisant l'adhésion plaquettaire et l'activation du facteur XII, ce qui facilite la formation du caillot.

Il existe un dispositif qui associe gélatine porcine à de la thrombine d'origine bovine ou humaine, qui se présente sous forme de gel (FLOSEAL®) (103).

Exemples commerciaux : GELFOAM®, SPONGOSTAN®, CURASPON®.

1.2.2.5.3.5 Produits hémostatiques à base de collagène

Les produits hémostatiques à base de collagène sont fabriqués à partir de collagène bovin extrait de tendons et se présentent sous diverses formes, telles que poudre, compresses et cônes.

Ces produits sont blancs, souples, poreux, non toxiques et résorbables. Leur action repose sur la création d'un obstacle mécanique qui favorise l'arrêt du saignement en augmentant l'adhésion des plaquettes et en accélérant la coagulation.

Le collagène forme une matrice qui facilite la formation du caillot sanguin et peut absorber plusieurs fois son poids en liquide, ce qui le rend efficace pour contrôler les saignements mineurs. Il est complètement résorbé dans un délai de 2 à 8 semaines, bien que ce délai puisse varier selon la quantité et la forme de collagène utilisées ainsi que le site traité.

Cependant, des cas d'allergie ont été rapportés, et en chirurgie orale, le collagène peut interférer avec le processus de cicatrisation.

Exemples commerciaux : PANGEN®, AVITENE® (103).

1.2.2.5.3.6 La cellulose oxydée régénérée

La cellulose oxydée régénérée, également connue sous le nom d'oxycellulose, est un agent hémostatique dérivé de la pâte de bois. Elle se présente sous forme de gaze tricotée, blanche, poreuse, résorbable et non friable. Son action hémostatique est mécanique, favorisant la formation d'une masse gélatineuse qui aide à arrêter le saignement en se liant à l'hémoglobine. Ce pansement peut absorber plusieurs fois son poids en sang et est capable d'être suturé ou découpé sans se déchirer.

L'oxycellulose possède également des propriétés bactéricides grâce à son pH acide, ce qui la rend efficace contre diverses bactéries. Elle ne contient pas de protéines animales, minimisant

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

ainsi les risques d'allergies ou de transmission de maladies. Sa résorption prend généralement entre 1 et 2 semaines, bien que ce délai puisse varier en fonction de plusieurs facteurs, comme la saturation sanguine et le site de traitement.

Cependant, son acidité peut irriter la plaie et retarder la cicatrisation, et elle peut également provoquer des réactions à corps étranger. Des tentatives d'amélioration de ses propriétés hémostatiques en l'imbibant de thrombine ont échoué en raison de son acidité qui inactive la thrombine. En somme, l'utilisation de l'oxycellulose après une extraction dentaire peut retarder la cicatrisation osseuse et favoriser l'inflammation postopératoire.

Exemples commerciaux : SURGICEL®, CURACEL®, TABOTAMP® (103).

1.2.2.5.3.7 Acide Tranexamique

L'acide tranexamique (TXA) est un agent hémostatique antifibrinolytique largement utilisé, recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) en odontologie. Il agit en inhibant la production de plasmine, ce qui réduit l'activité du tPA et diminue ainsi la fibrinolyse.

Utilisations :

- Application locale

Le TXA est principalement utilisé en application locale pour gérer les patients à risque hémorragique. Il est appliqué sous forme de mèche ou de compresse imbibée de solution (1 g/10 ml ou 0,5 g/5 ml) sur le site de saignement pendant environ dix minutes. Cette méthode est sûre et présente peu d'effets indésirables systémiques. Des ampoules de TXA peuvent également être prescrites pour une utilisation à domicile en cas de saignement post-opératoire.

- Bains de bouche

Le TXA peut être utilisé comme bain de bouche pour réduire le risque de saignement avant et après la chirurgie. Il est recommandé de l'utiliser trois fois par jour pendant un à sept jours, en commençant le lendemain de l'opération ou deux heures avant si un saignement est anticipé.

- Pâte

Une pâte de TXA peut être préparée en réduisant des comprimés en poudre et en les mélangeant avec du sérum physiologique, puis appliquée sur le site de saignement.

- Solution injectable

L'administration doit être faite strictement par injection intraveineuse lente.

Formes disponibles : L'Exacyl® est la principale marque de TXA, disponible sous forme injectable, en suspension buvable ou en comprimés.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

Contre-indications de l'acide TXA selon l'ANSM en février 2024

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Thrombose veineuse ou artérielle aiguë principalement en raison de son mécanisme d'action antifibrinolytique, qui pourrait théoriquement aggraver les caillots existants en inhibant la dégradation de la fibrine.
- Etats fibrinolytiques consécutifs à une coagulopathie de consommation, à l'exception d'états associés à une activation prédominante du système fibrinolytique avec une hémorragie grave aiguë, en raison de son action antifibrinolytique qui aggrave le déséquilibre entre thrombose et hémorragie.
- Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation).
- L'acide tranexamique est contre-indiqué en cas d'antécédents de convulsions principalement en raison de son interaction avec les systèmes de neurotransmission cérébrale, qui peut potentialiser l'activité épileptogène.

L'acide TXA est déconseillé en cas

- Grossesse car il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation de l'acide tranexamique chez la femme enceinte, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effets tératogènes et en précaution d'emploi, l'acide tranexamique n'est pas recommandé surtout pendant le premier trimestre de grossesse.
- Allaitement l'acide tranexamique est excrété dans le lait maternel.
- Troubles visuels acquis, notamment troubles de la vision des couleurs, qui peuvent être aggravés par le traitement. Ces troubles sont liés à l'effet du médicament sur la microcirculation oculaire ou à des réactions neurotoxiques potentielles.
- Patientes sous contraceptifs oestro-progestatifs, en raison du risque accru de thrombose, nécessitant prudence et surveillance.

En conclusion, le TXA est très efficace pour gérer le risque hémorragique per et post-opératoire, notamment chez les patients ayant des pathologies ou prenant des médicaments affectant l'hémostase (112).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

1.2.2.6 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 (87,89).

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 (89).

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.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

1.2.2.7 Stratification du risque hémorragique en fonction du type de chirurgie et mesures préventives selon la SFCO (66) :

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

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

* hémostase chirurgicale conventionnelle : hémostase mécanique (pression+ sutures) ± hémostatiques locaux résorbables (éponges collagène ou gélatine, gaze de cellulose) ± colle synthétique (colle de cyanoacrylate).

Facteurs majorant le risque hémorragique opératoire : décollement muco-périosté au-delà de la ligne muco-gingivale, décollement lingual, avulsion(s) en zone inflammatoire, parodonte amoindri, durée opératoire >1h (perte sanguine significative),

Localisations critiques : plancher buccal, symphyse mentonnière, sinus maxillaire

1.2.3 Conduite à tenir post opératoire :

1.2.3.1 Conseils post-opératoires :

Les conseils post-opératoires doivent être donnés aux patients de manière verbale, explicite et écrite :

- Ne pas cracher ni faire de gargarismes.
- Ne pas toucher la plaie avec le doigt ou la langue.
- Alimentation froide ou tiède pendant 24 à 48 heures.
- Appliquer du froid sur la peau en regard de la zone opérée.
- Les bains de bouche ne doivent pas être débutés avant 48 heures
- Éviter la consommation de tabac et d'alcool
- Poursuivre les traitements si l'arrêt n'est pas indiqué.

Le patient doit pouvoir joindre à tout moment son chirurgien et en cas d'absence, un numéro d'urgence doit être communiqué au patient (urgences hospitalières).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

1.2.3.2 Conseils en cas de reprise de saignements :

- Rester en position verticale.
- Appliquer du froid sur la peau en regard de la zone opérée.
- Plier une compresse stérile et mordre dessus.
- Si le saignement persiste, contacter le praticien.

1.2.3.3 Le délai de reprise de traitement par des anticoagulants

1.2.3.3.1 L'héparine

La reprise de l'héparine après un arrêt dépend du contexte clinique. En général, l'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6ème heure postopératoire pour éviter les risques hémorragiques. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6ème heure, la prévention postopératoire précoce de la maladie thrombo-embolique veineuse doit être réalisée selon les modalités habituelles. La décision de reprendre l'héparine doit être basée sur une évaluation du risque hémorragique et thrombotique du patient, en cas de relais avec les AVK l'héparine est arrêté jusqu'à ce que l'INR atteigne la valeur cible (HAS AVRIL 2008).

1.2.3.3.2 Les AVK

Reprise rapide en postopératoire 24 à 48 heures après l'intervention chirurgicale.

Pour les chirurgies à risque hémorragique élevé, un relais par héparine peut être envisagé dès que l'INR atteint la valeur cible (HAS AVRIL 2008).

1.2.3.3.3 Les AOD

Un délai de reprise d'au moins 24 heures est généralement conseillé. La reprise peut se faire au moins 6 heures après l'intervention si aucun événement hémorragique n'est survenu.

1.2.3.4 Le suivi post opératoire après une intervention

Le suivi postopératoire des patients sous anticoagulants après une chirurgie orale est crucial pour gérer les risques hémorragique et thrombotique. Voici quelques points clés :

Surveillance du Risque Hémorragique : Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe de saignement postopératoire. En cas de saignement persistant, une révision de la plaie et une hémostase locale sont nécessaires.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

Collaboration Multidisciplinaire : Une collaboration étroite entre le médecin dentiste et le médecin traitant est essentielle pour ajuster le traitement en fonction du risque thrombotique et hémorragique du patient (78).

1.2.3.5 Compte Rendu Opératoire :

Dans le compte rendu opératoire, qui doit être obligatoire quels que soient le patient et le geste chirurgical, les informations telles que la date de l'intervention, le type et la posologie du traitement antithrombotique, les pathologies connues, la valeur de l'INR lors de la chirurgie (si prise d'AVK), le type d'intervention, la classification du risque hémorragique, le protocole d'hémostase locale utilisé, les prescriptions postopératoires doivent être mentionnées et présentées en cas d'hémorragie postopératoire si le praticien est différent de l'opérateur. Ainsi, la bonne transmission des informations est garantie. (80)

Dr XXX
Patient: Madame/Monsieur X

Compte rendu opératoire

Intitulé de l'intervention : x

Date de l'intervention : x
Type et posologie du traitement antithrombotique : x
Pathologies : x
INR du jour si AVK : x
Risque hémorragique : faible ou élevé

Temps par temps de l'intervention : x
Protocole d'hémostase utilisé : x
Prescriptions postopératoires : x

Figure 36 : Compte rendu opératoire avec informations à transmettre en cas de risque hémorragique. (80)

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

2 Gestion des complications hémorragiques chez les patients sous anticoagulants en chirurgie bucco-dentaire.

Les anticoagulants présentent souvent un problème de gestion lors de la chirurgie buccale à cause du risque hémorragique per et postopératoire qu'ils entraînent. Cependant, environ 90% des hémorragies postopératoires sont dues à d'autres origines :

2.1 Etiologies d'une hémorragie post opératoire en chirurgie orale :

Les hémorragies orales sont souvent d'origine locale associée ou non à la prise du traitement anticoagulant, ses origines peuvent être :

2.1.1 Causes générales directes :

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

2.1.2 Causes générales indirectes

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

2.1.3 Causes locales

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

Les complications hémorragiques sont définies par des saignements non contrôlables par les patients. Elles peuvent être classées en deux catégories : les hémorragies mineures et les hémorragies graves.

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

- Les hémorragies mineures regroupent les suintements permanents, les caillots extra-alvéolaires et les ecchymoses.
- Les hémorragies graves correspondent aux saignements postopératoires importants et aux hématomes expansifs des espaces profonds (loge submandibulaire par exemple). Ces complications peuvent engager le pronostic vital du patient et nécessitent une prise en charge hospitalière.

2.2 Conduite à tenir des complications hémorragiques post opératoire chez les patients sous anticoagulants

2.2.1 Chez un patient sous héparine :

Leurs prises en charge reposent toujours en premier lieu sur :

- une recherche d'une cause locale de l'hémorragie par un examen clinique minutieux et des examens complémentaires tel que : RVG et le panoramique
- la reprise chirurgicale.

L'absence de contrôle durable de l'hémorragie par les mesures d'hémostase usuelles est considérée comme un critère de gravité et une prise en charge hospitalière est alors nécessaire. En cas de surdosage (que ce soit pour les HNF et les HBPM), il existe un antidote : **le sulfate de protamine**. C'est un antagoniste de l'héparine qui s'administre par voie IV. La neutralisation de l'héparine se produit en moins de 5 minutes en formant un complexe inactif. Cent unités anti-héparine (UAH) de sulfate de protamine permettent de neutraliser l'activité anticoagulante de l'héparine (82)

2.2.2 Chez un patient sous traitement AVK.

La prise en charge d'une hémorragie post-opératoire chez un patient traité par AVK repose toujours en premier lieu sur une action locale pour contrôler le saignement.

La règle est la reprise chirurgicale :

- Une exploration biologique de l'hémostase est demandée afin de connaître précisément la valeur de l'INR du patient
- La zone opératoire est réouverte après anesthésie, le matériau de compression intra-

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

alvéolaire est retiré et le site opératoire est révisé.

Ce geste permet de visualiser le saignement pour agir directement à sa source.

La suite est identique à la prise en charge initiale :

- Un matériau hémostatique intra-alvéolaire est remis en place,
- Des sutures sont réalisées,
- Une compression locale est instaurée
- Un agent anti fibrinolytique par voie locale peut être associé au cours de la période de cicatrisation.
- Une colle biologique peut être utilisée si nécessaire.

Si un saignement non contrôlé persiste après la reprise chirurgicale :

- Le patient doit être hospitalisé dans un service adapté afin de pouvoir le surveiller et instaurer dans de bonnes conditions le traitement médical.
- Les AVK sont arrêtées jusqu'au moment où l'hémorragie est contrôlée.
- Ceci peut être associé à **l'administration de vitamine K1 per os** qui entraîne une correction lente (en 6 à 8 heures) de l'INR dépendant notamment de la demi-vie de l'AVK que prend le patient.

La vitamine K1 ne doit jamais être utilisée chez les patients porteurs de prothèses valvulaires sauf dans le cas d'urgences majeures, le risque de thrombose étant très important.

L'administration de vitamine K1 par voie intraveineuse n'est pas recommandée car elle peut être responsable d'une réaction anaphylactique sévère ou d'une résistance aux AVK.

De plus, la voie intraveineuse est un peu plus rapide mais n'est pas plus efficace que la voie orale.

Dans les cas d'hémorragies graves difficilement contrôlables ou mettant en jeu le pronostic vital :

- **L'administration de complexes prothrombiniques** (concentrés de facteurs II, VII, IX et X : **PPSB ou Kaskadil®** ou **Octaplex®** qui est une association PPSB et protéines C-S) peut être recommandée en plus de la vitamine K1.
- L'administration d'HNF ou d'HBPM est instituée dès que possible après l'arrêt du

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE

saignement.

- Le traitement AVK sera repris par la suite (83).

2.2.3 Chez un patient sous traitement AOD

Une hémorragie post-opératoire peut avoir lieu dans les jours suivant l'intervention, jusqu'au 6ème jour.

❖ **Prise en charge des hémorragies mineures :**

- Après avoir fait une anesthésie, il est essentiel de procéder à la réouverture de la zone opératoire.

- Dans le cas d'une avulsion, après avoir retiré le matériau hémostatique, il faut éliminer le caillot occupant l'alvéole grâce à un curetage non agressif.

- Il est important de visualiser l'origine du saignement et de comprendre la cause de l'hémorragie.

- L'hémostase locale (matériau hémostatique, sutures et compression) sera alors reprise dans les mêmes conditions que le jour de la chirurgie initiale.

❖ **Prise en charge des hémorragies graves :**

Les hémorragies graves sont exceptionnelles en chirurgie orale (traumatisme invasif des tissus mous, section artériolaire ou artérielle). Elles peuvent engager le pronostic vital du patient et nécessitent une prise en charge hospitalière en cas d'absence de contrôle durable de l'hémorragie par des mesures usuelles.

- Le GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire) recommande, dès l'admission du patient, la mesure de l'exploration de la coagulation comprenant un dosage spécifique du dabigatran ou du rivaroxaban et/ou une mesure du TQ et du TCA.

- En cas de surdosage, une éventuelle antagonisation pourra être discutée (84).

CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS EN ODONTOSTOMATOLOGIE



Figure 37: Persistance du saignement 24 heures après les extractions avec la formation d'un caillot exubérant (85).

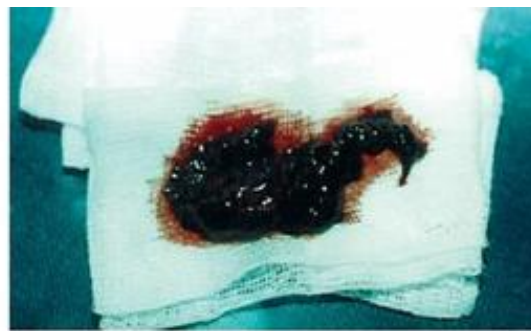
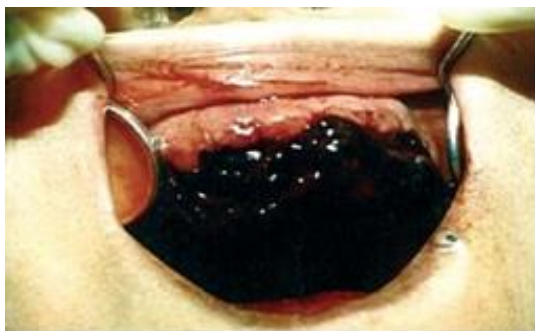


Figure 38 : Aspect du caillot exubérant (86)

CONCLUSION

La prise en charge des patients sous traitement anticoagulant en odontostomatologie représente aujourd'hui un véritable enjeu clinique, au croisement de la médecine dentaire et des disciplines médicales générales. Face à l'évolution des thérapeutiques anticoagulantes, les praticiens doivent adapter leur approche en tenant compte des risques spécifiques associés à ces traitements.

L'optimisation de la prise en charge repose sur une compréhension approfondie des mécanismes d'action des anticoagulants, une évaluation rigoureuse du risque hémorragique et thromboembolique, ainsi que sur l'application de protocoles clairs, validés par les recommandations scientifiques actuelles. La communication interdisciplinaire entre chirurgiens-dentistes, médecins généralistes et cardiologues est essentielle pour assurer des soins sûrs et efficaces.

Ainsi, en intégrant des stratégies préventives, des outils d'évaluation adaptés et des arbres décisionnels pratiques, il devient possible de réduire significativement les risques liés aux soins dentaires chez ces patients vulnérables, tout en préservant la qualité de vie et la sécurité des interventions.

Le défi reste d'assurer une mise à jour continue des connaissances et des pratiques cliniques, dans un contexte thérapeutique en constante évolution, afin de garantir à chaque patient une prise en charge individualisée, raisonnée et sécurisée.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- 1) Nizamaldin, Y., Abi Najm, S., El Hage, M., & Samson, J. (2012). Hémostase locale en chirurgie orale. 1ère partie : physiologie de l'hémostase. *Médecine Buccale et Chirurgie Buccale*, 18, 119-127. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2009037>
- 2) Harif, M. (2007). *Hémostase : De la physiologie à la pathologie*. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Hôpital du 20 Août 1953, Casablanca, Maroc.
- 3) **Pf. Boukais H Zerrouki W, Daimellah F. Aouameur R.** Antithrombotiques et odontostomatologie. EMC---Médecine buccale. 2013 juin;8(3).
- 4) **Balédent, F.** (2001). *Physiologie de l'hémostase*. Centre Hospitalier de Saint-Denis, 93205, France. Publié le 14 août 2001.
- 5) **Bousfiha, H.** (2019). *Les troubles de coagulation chez le traumatisé crânien grave au service de réanimation de l'hôpital militaire Avicenne* [Thèse de doctorat, Université CadiAyyad, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Marrakech]. Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2019.
- 6) **MH, Horellou, FLoujac, C et Gouin, Thibault I.** *Hémostase et principaux tests d'exploration*. [éd.] EMC. [prod.] Traité de médecine AKOS. 7 avril 2012.
- 7) **T, Ravel et Doughmi, K.** *EMC*. 1 janvier 2003. Physiologie d hémostase .
- 8) **MS, Charles et Scholthès, M.** 93000 Bobigny, d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Avicenne,, France : s.n., 10 avril 2002. Tests biologiques d'exploration de l'hémostase.
- 9) **Jourdi, G., Gouin-Thibault, I et Gaussem, P.** *Exploration de l'hémostase primaire*. 29 avril 2024.
- 10) **F, Jobin.** *L'hémostase*. Presses Université Laval; : s.n., 1995. Vol. 516p.
- 11) **Sampol J, Arnoux D, Boutière B.** [éd.] Manuel d'hémostase. Amsterdam, Pays-Bas : s.n., 1995. Vol. 772p.
- 12) **M, Aubry.** *Nouveaux anticoagulants oraux* : Epinal (Vosges), Université de Lorraine : s.n., 17 octobre 2014. Vol. 30-32p.
- 13) **LES ANTICOAGULANTS. Pr-N.LAREDJ.** CHU ORAN : s.n., 2020. Conférence préparatoire au concours d'accès au résidanat de Médecine.
- 14) *Fédération Française de Cardiologie.*
- 15) **ANSM.** *Les anticoagulants en France en 2014*. AVRIL 2014.
- 16) **Dautriaux, Alphones.** Surveillance du risque hémorragique. *Walter Learning*. [En ligne] 26 juin 2023.
- 17) *Les anticoagulants oraux directs surveillance et évaluation des dispensations dans une officine de Maine-et-Loire.* **Adrien, Serrault.** 2020-2021, **Thèse.**

BIBLIOGRAPHIE

- 18) Cibles des médicaments antithrombotiques. Ludovic Drouet, Laurent Ripol :** Laboratoire d'angiohématologie Hôpital Lariboisière. 22 OCTOBRE 2006, **MEDECINE/SCIENCES.**
- 19) PEREIRA, Diana et SEQUEIRA, Inês.** A scarless healing tale: comparing homeostasis and wound healing of oral mucosa with skin and oesophagus. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2021, vol. 9, p. 682143.
- 20) ROBERT, Benjamin.** Les plaies dans la bouche cicatrisent jusqu'à trois fois plus vite que sur le reste du corps. *science et avenir* [en ligne]. 31 juillet 2018 [consulté le 26 décembre 2024]. Disponible sur : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/les-plaies-dans-la-bouche-cicatrisent-jusqu-a-trois-fois-plus-vite-que-le-reste-du-corps_126322
- 21) TIOL-CARRILLO, Agustín, JULIÁN-DE LA SANCHA, Delaney, et BLEDL-MENDOZA, Natalia.** Oral tissues healing. A review of the literature. *Revista ADM Órgano Oficial de la Asociación Dental Mexicana*, 2024, vol. 81, no 3, p. 164-169.
- 22) Denizot, V. (2020).** Pathologies de l'hémostase : hémophilies et maladie de Willebrand [Thèse de doctorat, Université de Limoges]. Faculté de Pharmacie.
- 23) LaPelusa, A., & Dave, H. D. (2023, May 1).** Physiologie, hémostase. StatPearls. National Library of Medicine. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/>
- 24- CHAST F.** Histoire contemporaine des médicaments. Edition La Découverte & Syros. Paris, 2002. 420 p. La Découverte Poche / Sciences humaines et sociales. ISBN : 9782707136664.
- 25- Ludovic Drouet.** Rapport de l'ANSM sur les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2014 ; 26(5) :225-229. doi:10.1684/stv.2014.0863.
- 26- Caroline Faraut.** Anticoagulants oraux directs : représentations et croyances au sein du circuit de soins dans les.. 2018.
- 27- Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz et al.** Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, Septembre 2009, vol 361, p.1139-1151.
- 28-Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D et al.** Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, Septembre 2011, vol 365, p.883-891.
- 29 - Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander et al.** Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal Of Medicine*, Septembre 2011, vol 365, p.981-992

BIBLIOGRAPHIE

- 30. Talbert M, Willoquet G et Labayle D.** *Guide Pharmaco Pharmaciens et étudiants en pharmacie.* 2004.
- 31. J, LANOISELÉE et OLLIER, E.** *Approche pharmacocinétique et pharmacodynamique de population appliquée à la gestion de l'héparine non fractionnée en circulation extracorporelle.* [éd.] REVUE FRANCOPHONE HEMOSTASE ET THROMBOSE. avril 2024. Vol. 6.
- 32. S, Professeur FRANCOIE.** *ANTI-COAGULANTS : PRINCIPES ET REGLES D'UTILISATION DES HEPARINES .* [éd.] sofia.medicalistes. novembre 2001.
- 33. Doutriaux, Alphonse.** *Qu'est-ce que l'héparine non fractionnée ?* [éd.] Walter Learning. 31 juillet 2023.
- 34. Y, MALLEDAN.** *THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ DE D.E.S. DE MEDECINE GENERALE .* 9 mars 2017. Méthode de surveillance de l'héparine non fractionnée par TCA ou anti-Xa.
- 35.** Base de données publique de médicament, [éd.]. [prod.] HAS ,UNCAM ANSM. 18 janvier 2024. Heparine sodique panpharma.
- 36. FAURE, Sébastien.** Héparines non fractionnées. *EMC , fiche pharmacothérapeutique pratique.* 2013, 522.
- 37. DOCTORAT, BOURTI Yasmine .** *THÈSE DE.Evaluation d'un variant d'antithrombine dans différentes indications thérapeutiques.* Université Paris Saclay : s.n., 14 novembre 2016 .
- 38. Harrak, Hind.** *Évaluation de la sécurité des héparines de bas poids moléculaire en hémodialyse au Québec.* Université de Montréal : Thèse, Octobre, 2017.
- 39. Hermans, PR Cédric.** *Anticoagulation : quelle place pour les Héparines de Bas Poids Moléculaire en 2022 ?* Cliniques universitaires Saint-Luc : s.n.
- 40. HAS,** *Recommandations.thrombopenie-induite-par-l-heparine.* 2002.
- 41. ANSM.** *Les anticoagulants en France en 2014.* AVRIL 2014.
- 42. ANSM.** *RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT.* 07/06/2017
- 43.** Articles thématiques : médecine interne générale 19 octobre 2011
Surveillance biologique des héparines et du fondaparinux Yan Beauverd Martine Louis-Simonet Françoise Boehlen Pierre Fontana . DOI: 10.53738/REVMED.2011.7.313.2014
- 44. HAS.** *Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier.* Recommandations HAS, avril 2008 www.has-sante.fr.
- 45. CNPM.** *Anticoagulants par voie orale.* s.l. : Réalisation Internet Bordeaux, 12 Mai 2023.

BIBLIOGRAPHIE

46. **Hirsh, J, et al.** Oral anticoagulant: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001, Vol. 119, pp. 8S-21S.
47. **MS, Bristol.** *Monographie de la coumadine*. Montréal : s.n., 2012.
48. **Moreau, C, Siguret, V et Lorient, A.M.** *Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique*. [éd.] Elsevier Masson SAS. 2011. 90-20-0018.
49. **Doutriaux, Alphonse.** Mode d'action et surveillance des anti-vitamines K. *walter-learning*. [En ligne] 31 juillet 2023.
50. **AFSSAPS.** Antivitamines K. Informations destinées aux professionnels de santé. [En ligne] 2004. <http://afssaps.sante.fr/>.
51. **VIDAL.** AVK : traitement par antivitamines K - prise en charge. [En ligne]
52. *Antivitamines K*. **S, Faure.** 524, mars 2013, *Actualités Pharmaceutiques*, Vol. 52, pp. 57-61.
53. **Zini, J.M.** *Antagonistes de la vitamine K*. Paris : s.n., 1998. 4-0210.
54. **Moussa, F. et Pressac, M.** Vitamine K : Cahier de formation en biologie médicale. 2007, 38.
55. Antidotes des AOD : quoi de neuf en 2020. *evue Francophone d'Hémostase et Thrombose*. 2020.
56. **Gendron, N. et Smadja, D.M.** Les anticoagulants oraux directs : quelle est la place de la biologie dans leur suivi et/ou leur utilisation. *Annales de Biologie Clinique (Ann Biol Clin)*. 2016, Vol. 74, 1, pp. 69-77.
57. **CBIP.** Efficacité de l'idarucizumab (Praxbind®, l'antidote du dabigatran) en situation d'urgence. *Folia*. [En ligne] <https://www.cbip.be/fr/articles/2837?folia=2834>.
58. Bénéfice confirmé de l'andexanet sur les hémorragies sous anticoagulant anti-facteur Xa. *Cardio-online*. [En ligne] <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/benefice-andexanet-hemorragies-sous-anticoagulant-anti-facteur-xa>.
59. **Bouvenot, G., et al.** Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD). Académie nationale de médecine, 2014.
60. **CIUSSS de la Capitale-Nationale.** Guide d'utilisation des anticoagulants oraux direct (AOD). *CIUSSS de la Capitale-Nationale | CIUSSSCN*. [En ligne] <https://www.ciusss-capitalnationale.gouv.qc.ca/personnel-sante/pharmaciens/ctsp/aco/aod>.

BIBLIOGRAPHIE

- 61. HUG. HUG - Hôpitaux universitaires de Genève.** [En ligne]
https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/angiologie_et_hemostase/documents/a65_a_cods2019_4.pdf.
- 62. Anticoagulants oraux directs (AOD).** *Fiches IDE.* [En ligne] s.d. <https://www.fiches-ide.fr/anticoagulants-oraux-directs-aod/>.
- 63. BUXERAUD, Jacques et FAURE, Sébastien.** Le suivi au comptoir des anticoagulants oraux directs. *Actualités Pharmaceutiques.* 2014, Vol. 53, 541, pp. 12-15.
- 64. RELAIS ENTRE ANTICOAGULANTS.** *OMEDIT Ile de France.* [En ligne]
https://www.omeditidf.fr/wpcontent/uploads/relais_entre_coagulants_professionnels_mai_2021.pdf.
- 65. Guide de bon usage des anticoagulants à destination des professionnels de santé.** *Omedit Normandie.* [En ligne] https://www.omedit-normandie.fr/media-files/42806/guide-de-poche-anticoagulants-v18_07_2024.pdf.
- 66. Société Française de Chirurgie Orale (SFCO).** Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. Recommandations. [En ligne] 2015.
- 67. Mélanie, Aubry.** Nouveaux anticoagulants oraux : applications et recommandations en odontologie. 2014.
- 68. 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. 2006, Vol. 12, 4, p. 198.
- 69. Boisramé-Gastrin S, Abgrall JF, Guillodo MP, Tanne F, Monguillon P.** Les examens biologiques en chirurgie orale. In: Editions CdP WKF, editor: Manuel de chirurgie orale technique de réalisation pratique, maîtrise et exercice raisonné au quotidien. collection JPIO;2012:536p.
- 70. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M.** Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive Med Buccale Chir Buccale 2015;21:S15-S81
- 71. Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) et Société Française de Cardiologie.** Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale.

BIBLIOGRAPHIE

Argumentaire Med Buccale Chir Buccale 2015 ;21:S15-S81 . 2015 DOI :
10.1051/mbcb/2015037 .

72.Czembireck C, Poeschl WP, Eder-Czembirek C, Fischer MB, Perisanidis C, Jesch Ph, Schicho K, Dong A, Seemann R. Causes and timing of delayed bleeding after oral surgery. Clin Oral Invest 2014;18:1655-61

73.Boisramé-Gastrin S, Abgrall JF, Guillodo MP, Tanne F, Monguillon P. Les examens biologiques en chirurgie orale. In: Editions CdP WKF, editor: Manuel de chirurgie orale technique de réalisation pratique, maîtrise et exercice raisonné au quotidien. collection JPIO;2012:536p.

74. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Les anticoagulants en France : état des lieux et surveillance. Juillet 2012

75.Balevi B. Should warfarin be discontinued before a dental extraction? A decision-tree analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;110:691-7.

76.Société franco None de médecine buccale et chirurgie buccale pour la prise en charge des patients sous anti vitamine K en chirurgie bucco-dentaire 2006 Report No. Vol 12 : numéro 4 : pp 188-212.

77. Revue d'Odonto-Stomatologie/Novembre 2013 les nouveaux anticoagulants. Propositions de prise en charge en chirurgie orale. Dr Christian MILIN, Centre médical Henri-IV, 22, boulevard Aristide-Briand, 86106 Châtelleraut.

78. Les particularités de la prise en charge des patients sous antivitamines K : mise au point. Belmehdi A., Chbicheb S., El Wady W <https://doi.org/10.1051/aos/2017045> | AOS 2017.

79.Nizamaldin, Y., & Samson, J. (2012). Hémostase locale en chirurgie orale. 2ème partie : efficacité de la colle de fibrine. Med Buccale Chir Buccale, 18(193-210).
<https://doi.org/10.1051/mbcb/2012028>

80. Guyon, A. (2020). Les recommandations pré- et postopératoires en chirurgie orale : prescriptions et protocoles cliniques. Réalités Cliniques, (4), 265-272.

BIBLIOGRAPHIE

<https://www.information-dentaire.fr/formations/les-recommandations-pr-et-postopratoires-en-chirurgie-orale-prescriptions-et-protocoles-cliniques/>

81. Crispian Scully and Andy Wolff. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94:57-64.

82. FRICAIN, P. J. C., MAUPRIVEZ, C., GANGLOFF, R. D. P., BOISRAME, S., LIMBOUR, P., ANKRI, A., ... & SAMSON, P. J. (2015). Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. *Argumentaire. Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 21, S15-S81

83. de la SFMBCB, R. Prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire.

84. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périscopératoire (GIHP)- mars 2013. *Ann Fr Anesth Réanimation*. oct 2013;32(10):691-700.

85. Belmehdi A., Chbicheb S., El Wady W. *Les particularités de la prise en charge des patients sous antivitamines K : mise au point.* [éd.] EDP sciences. [prod.] AOS. 2017.

86. Daïmellah, F., Issad, M. S., Boukaïs, H., Zerrouki, W., Berkane, M., Lehachi, S., ... & Abrouk, S. (2009). Avulsions dentaires chez les patients cardiaques traités par anticoagulants : résultats d'un essai thérapeutique acénocoumarol versus héparine calcique. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 15(2), 63-74.

87. Praxis l'instrumentiste. Le spécialiste de la Parodontologie, l'Implantologie et la Chirurgie buccale. www.praxisinstruments.fr

88. Perrin D. Les risques, je les prends. Les règles, je les respecte. Les complications, je les gère. Société Odontologie de Paris. 7 juin 2012.

89. 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:

BIBLIOGRAPHIE

http://www.invs.sante.fr/publications/2004/froid_et_sante/rapport_froid_et_sante.pdf

90. 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.

91. Praxis l'instrumentiste. Le spécialiste de la Parodontologie, l'Implantologie et la Chirurgie buccale. www.praxisinstruments.fr

92. 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/201107/rapport_hemostatiques_27052011_vd.pdf

93. Lovimedic. www.lovimedic.com.mx/trauma.html

94. 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

95. 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

96. 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.

97. Elwady W, Turlotte S, Fiechi J-M. Conduite à tenir devant une hémorragie post extractionnelle. Service d'odontologie chirurgicale CCTD Rabat.

98. 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.

99. Godier, A., Pernod, G., & Sié, P. (2008). Chirurgies ou actes invasifs. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 20, 84-102.

100. Clipet, F., Massot, M., Garnier, J., Kholer, B., & Mello, G.D. (2011). Etude épidémiologique de la prise en charge des patients sous AVK au cabinet dentaire en Ile-et-Vilaine.

BIBLIOGRAPHIE

- 101. Lesca, C., Boumendjel, S., Boumendjel, M., Hefied, M., Ismail, S. B., & Bonnefous, D.** (2012). Hémostase locale par membrane enduite de cyanoacrylate, après avulsions dentaires sous anticoagulants ou anti-agrégants. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 113(3), 143-147.
- 102. Ait Mouffok, N., ZitouNi, Y., & LAttAfi, R.** L'avulsion dentaire chez l'hémophile. Hauteville, A. (2021, August 20). *Hémostase et hémorragies au cabinet dentaire*. Conseil Dentaire Dr.Hauteville. <https://conseildentaire.com/lhemostase/>
- 103. Nizamaldin, Y., & Samson, J.** (2012). Hémostase locale en Chirurgie orale. 2ème partie: efficacité de la colle de fibrine. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 18(3), 193-210.
- 104. UFSBD.** (n.d.). *CONSEILS POST-OPÉRATOIRES APRÈS UNE EXTRACTION DENTAIRE*. <https://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2019/03/Fiche-Extraction-dentaire-120219.pdf>
- 105. Care, E. D., & Care, E. D.** (2020, May 2). Tooth extraction Aftercare Guide (10 self-care Guide). *Elegant Dental Care*. <https://www.elegantdentcare.com/blog/tooth-extraction-aftercare-guide/>
- 106. Brahim, A. K., Stieltjes, N., Roussel-Robert, V., Yung, F., & Ginisty, D.** (2006). Extractions dentaires chez l'enfant présentant une maladie hémorragique constitutionnelle: protocole thérapeutique et résultats. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 107(5), 331-337.
- 107. Boukais, H., Zerrouki, W., Daïmellah, F., Nebab, A., & Mohand-Said, I.** (2010). Techniques d'hémostase locale en chirurgie buccale pour les patients sous anticoagulants: étude prospective sur 800 actes. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 16(3), 131-142.
- 108. Mahardawi, B., Jiaranuchart, S., Arunjaroen suk, S. et al.** The effect of different hemostatic agents following dental extraction in patients under oral antithrombotic therapy: a network meta-analysis. *Sci Rep* 13, 12519 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39023-7>
- 109. Place du bistouri électrique en chirurgie orale | Dossiers du mois.** (n.d.). Le Courrier Du Dentiste. <https://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/place-du-bistouri-electrique-en-chirurgie-orale.html>
- 110. Ishikawa, I., Okamoto, T., Morita, S., Shiramizu, F., Fuma, Y., Ichinose, S., ... & Ando, T.** (2011). Blue-Violet Light Emitting Diode (LED) irradiation immediately controls

BIBLIOGRAPHIE

socket bleeding following tooth extraction; clinical and electron microscopic observations. *Photomedicine and laser surgery*, 29(5), 333-338.

111. Benaazza, D., Cherkaoui, A., Elmouadden, M., & Elmohtarim, B. (2009). Le laser en parodontie. *Actualités odonto-stomatologiques*, (247), 217-229.

112. van Galen, K. P., Engelen, E. T., Mauser-Bunschoten, E. P., van Es, R. J., & Schutgens, R. E. (2019). Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

113. Alternatives potentielles au formaldéhyde en anatomie et cytologie pathologiques humaines. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective, 2019.

RESUME

Résumé

L'odontostomatologie doit faire face à la prise en charge de plus en plus fréquente de patients sous traitement anticoagulant, conséquence du vieillissement de la population et de l'augmentation des pathologies cardiovasculaires.

Après un rappel des bases physiologiques de l'hémostase incluant l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse ainsi que des principales méthodes d'exploration biologique, sont présentées les différentes classes d'anticoagulants : héparines, antivitamines K (AVK) et anticoagulants oraux directs (AOD).

La prise en charge repose sur une bonne connaissance des mécanismes d'hémostase l'évaluation du risque hémorragique et thromboembolique, l'adaptation des gestes thérapeutiques, ainsi que l'application de protocoles précis. Selon le type d'intervention, le traitement anticoagulant est maintenu ou adapté pour prévenir et minimiser les risques et éviter les complications.

Un arbre décisionnel est proposé pour assister les praticiens, ainsi que des recommandations pour l'utilisation d'agents hémostatiques locaux et la gestion des complications hémorragiques.

Abstract

Odontostomatology increasingly faces the management of patients undergoing anticoagulant therapy, a consequence of population aging and the rise in cardiovascular diseases.

After a review of the physiological bases of hemostasis including primary hemostasis, coagulation, and fibrinolysis as well as the main biological exploration methods, the different classes of anticoagulants are presented: heparins, vitamin K antagonists (VKAs), and direct oral anticoagulants (DOACs).

Management relies on a thorough understanding of hemostatic mechanisms, assessment of hemorrhagic and thromboembolic risks, adaptation of therapeutic procedures, and the application of precise protocols. Depending on the type of intervention, anticoagulant treatment is either maintained or adjusted to prevent and minimize risks and avoid complications.

A decision tree is proposed to assist practitioners, along with recommendations for the use of local hemostatic agents and the management of hemorrhagic complications.

BIBLIOGRAPHIE
