

Année 2014

N° : 046

**LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS EN CHIRURGIE
ORALE :
CONDUITE À TENIR ET MISE AU POINT D'UN
PROTOCOLE D'ÉTUDE CLINIQUE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

KOPPE Annick

Née le 30 Octobre 1989 à La Haye aux Pays-Bas

Le 9 décembre 2014 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Yves AMOURIQ

Assesseur : Madame le Docteur Anne BOEDEC

Assesseur : Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

UNIVERSITÉ DE NANTES	
Président	Pr. Olivier LABOUX
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Pr. Yves AMOURIQ
Assesseurs	Dr. Stéphane RENAUDIN Pr. Assem SOUEIDAN Pr. Pierre WEISS
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Monsieur Yves AMOURIQ Madame ALLIOT-LICHT Brigitte Monsieur GIUMELLI Bernard	Monsieur Philippe LESCLOUS Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités	
Monsieur BOHNE Wolf (Professeur Emérite) Monsieur JEAN Alain (Professeur Emérite)	Monsieur BOULER Jean-Michel
Praticiens Hospitaliers	
Madame Cécile DUPAS	Madame Emmanuelle LEROUXEL
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	Assistants hospitaliers universitaires des C.S.E.R.D.
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Monsieur DENIAUD Joël Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LAGARDE André Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Séréna Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur UNGER François Monsieur VERNER Christian	Madame BOEDEC Anne Monsieur CLÉE Thibaud Monsieur DAUZAT Antoine Madame DAZEL LABOUR Sophie Monsieur DEUMIER Laurent Monsieur LE BOURHIS Antoine Monsieur KOUADIO Kouakou (assistant associé) Monsieur LANOISELEE Edouard Madame LEGOFFE Claire Madame MAÇON Claire Madame MALTHIERY Eve Madame MELIN Fanny Madame MERAMETDJIAN Laure Monsieur PILON Nicolas Monsieur PRUD'HOMME Tony Monsieur RESTOUX Gauthier Madame RICHARD Catherine Monsieur ROLOT Morgan

Par délibération, en date du 6 septembre 1972, le conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Yves AMOURIQ,

Professeur des Universités

Praticien hospitalier des centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires

Docteur de l'université de Nantes

Département de Prothèse

Doyen de l'UFR d'Odontologie de Nantes

Chef de service d'Odontologie restauratrice et chirurgicale

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse,

Merci pour vos enseignements, vos conseils, votre soutien tout au long de mes études et merci de votre accessibilité.

Veillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS,

Professeur des universités

Praticien hospitalier des centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires

Docteur de l'université de Paris

Responsable du département de Chirurgie buccale de la Faculté d'Odontologie de Nantes

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse.

Merci pour votre accessibilité, vos précieux conseils et votre patience tout au long de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma sympathie et de ma profonde estime.

A Madame le Docteur Anne BOEDEC,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistante Hospitalo-Universitaire des centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires

Département de Chirurgie Buccale de l'UFR d'Odontologie de Nantes

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury.

Merci pour votre soutien, votre disponibilité, vos conseils avisés et votre bonne
humeur.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et de ma sympathie
les plus sincères.

A Monsieur le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Docteur en chirurgie dentaire

Maître de conférences des universités

Praticien hospitalier des centres de soins d'enseignement et de recherche dentaire

Docteur de l'université de Nantes

Habilité à diriger des recherches

Chef du département de Santé Publique, UFR Odontologie de Nantes

Chef du pôle hospitalo-universitaire 4 – OTONN, CHU de Nantes

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury.

Merci pour vos enseignements cliniques et théoriques et vos conseils avisés.

Merci pour votre sympathie et votre bonne humeur durant toutes ces années de
clinique passées ensemble.

Veillez accepter ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

SOMMAIRE

PARTIE 1	1
I. Introduction	3
II. Contexte	5
II.1. Anti-Vitamine K	5
II.2. AVK et chirurgie orale	6
II.3. La place des nouveaux anticoagulants oraux :	7
II.3.1. Dabigatran	7
II.3.2. Rivaroxaban	8
II.4. Evaluation du risque hémorragique des AOD	8
III. Les AOD : propriétés et mode d'action	11
III.1. Les anti facteurs X :	12
III.1.1. Fondaparinux	12
III.1.2. Rivaroxaban et Apixaban.....	12
III.2. Les anti thrombiniques : Dabigatran	12
III.3. Récapitulatifs :	13
III.3.1. Propriétés	13
III.3.2. Les interactions médicamenteuses	15
III.3.3. Les indications.....	16
IV. Contrôle de l'activité des AOD	17
IV.1. Les différents tests et leurs effets :	18
IV.1.1. Le temps de céphaline activé (TCA)	18
IV.1.2. Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP)	19
IV.1.3. Le temps de thrombine (TT)	20
IV.1.4. Le temps d'écarine (ECT)	20
IV.1.5. La mesure spécifique de l'activité anti-Xa et de l'activité de l'anti-IIa..	21
IV.2. Pourquoi pas d'INR?	22
V. Les recommandations de la prise en charge des patients traités par AOD	23
PARTIE 2	35
I. Introduction	37

II. Objectif et critères de jugement	37
II.1. Objectif et critère d'évaluation principal	37
II.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires	37
III. Design de la recherche	38
III.1. Méthodologie générale de la recherche.....	38
III.2. Schéma de l'étude	39
IV. Population de l'étude.....	40
IV.1. Description de la population	40
IV.2. Critères d'inclusion	40
IV.3. Critères d'exclusion	40
V. Déroulement de l'étude.....	41
V.1. Techniques d'études et d'analyses	41
V.2. Calendrier de l'étude	45
V.3. Identification de toutes les données sources ne figurant pas dans le dossier médical	46
V.4. Règles d'arrêt de la participation d'une personne :	46
V.4.1. Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche	46
V.4.2. Critères d'arrêt de la recherche.....	46
VI. Data management et statistique.....	46
VI.1. Recueil et traitement des données de l'étude :	46
VI.1.1. Recueil des données	46
VI.1.2. Codage des données.....	47
VI.1.3. Traitement des données	47
VI.1.4. Analyse statistique.....	48
VII. Sécurité	48
VII.1. Evènements indésirables :	48
VII.1.1. Evènements indésirables attendus	48
VII.1.2. Evènements indésirables inattendus	48
VII.1.3. Comité de surveillance indépendant.....	48
VIII. Aspects administratifs et réglementaires	49
VIII.1. Droit d'accès aux données et documents source	49

VIII.2. Données informatisées et soumission à la CNIL	49
VIII.3. Considérations éthiques :	49
VIII.3.1. Information du patient	49
VIII.3.2. Comité de Protection des Personnes	49
VIII.3.3. Amendements au protocole.....	50
Résumé.....	51
IX. Illustration du protocole d'hémostase mis en œuvre.....	53
X. Faisabilité du protocole de recherche	55
XI. Conclusion	62

PARTIE 1

LISTE DES ABBREVIATIONS :

AINS :	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD :	Anticoagulants Oraux Directs
ALAT :	Alanine Amino Transférase
ASAT :	Aspartate Amino Transférase
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
AVK :	Anti-Vitamine K
CI :	Contre Indication
EI :	Effet Indésirable
ETEVE :	Evénements Thrombo-Emboliques Veineux
FEIBA :	Factor Eight Inhibitor Bypass Activity
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBi :	Hémoglobine initial
HBf :	Hémoglobine final
HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF :	Héparine Non Fractionnée
HT :	Hématocrite
IH :	Insuffisance Hépatique
INR :	International Normalized Ratio
IR :	Insuffisance Rénale
IV :	Intra Veineux
MBCB :	Médecine Buccale Chirurgie Buccale
MTEV :	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
PTG :	Prothèse Totale de Genou
PTH :	Prothèse Totale de Hanche
RECORD :	Regulation of Coagulation in Orthopedic surgery to prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism
RE LY :	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
ROCKET :	Rivaroxaban One daily, Oral, direct factor Xa inhibition Compared with Vitamin K for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation
SC :	Sous Cutané
SFC :	Société Française de Cardiologie
SFCO :	Société Française de Chirurgie Orale
SFMBCB :	Société Française de la Médecine Buccale et de la Chirurgie Buccale
TVP :	Thrombose Veineuse Profonde
VST :	Volume Sanguin Total

I. Introduction

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

Cependant les AVK présentent de nombreux inconvénients (14) :

- un décalage entre la prise médicamenteuse et l'effet, de plusieurs jours,
- une marge thérapeutique étroite,
- une variabilité de la réponse nécessitant un suivi biologique et une adaptation des posologies,
- de nombreuses interactions avec les médicaments et l'alimentation,
- et un risque iatrogénique grave.

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

Ces anticoagulants oraux directs (AOD), communément appelés NACO (pour nouveaux anticoagulants oraux) représentent, selon les indications, une alternative aux AVK et/ou aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (1).

La classification des AOD a été établie en fonction de leur mode d'action par rapport à l'antithrombine.

Il en existe 3 types (15) :

- Nouveaux agents antithrombine-dépendants :

Anti Xa indirect : Pentasaccharides : fondaparinux (Arixtra®), idraparinux

- Nouveaux agents antithrombine-indépendants :

Anti-Xa directs : rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®), edoxaban

Anti-IIa directs : dabigatran (Pradaxa®), argatroban, ximelagatran.

→ Leurs avantages par rapport aux AVK sont (5) :

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

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

- il n'existe pas de test fiable pour la surveillance biologique, en particulier dans les situations d'urgence.
- Le schéma posologique est fixe mais différent d'une molécule à l'autre et parfois d'un traitement à l'autre (initial ou d'entretien).
- Ils sont contre-indiqués chez l'insuffisant rénal, situation où les AVK et les HNF resteront les molécules de références.
- Il n'existe pas d'antidote ou de traitement correcteur. Seules une dialyse ou une hémofiltration peuvent être réalisées en cas de traitement par dabigatran. Des substances pro-hémostatiques, des complexes prothrombiniques non activés ou activés (FEIBA) ou des concentrés du facteur VIIa (Novo-Seven) ont été utilisés avec des résultats hétérogènes (5).

A ce jour, nous retrouvons dans la littérature de nombreuses études montrant l'efficacité des AOD mais aucune n'évalue l'incidence du risque hémorragique lors d'une chirurgie orale chez des patients traités par AOD. Le problème majeur avec les nouveaux anticoagulants oraux est que le risque hémorragique est difficilement prévisible, chiffrable et évaluable.

Etant donné l'augmentation permanente de la prescription des AOD, il paraît essentiel de générer au plus vite des données cliniques dans le domaine de la chirurgie orale de manière à en inférer des recommandations probantes.

II. Contexte

II.1. Anti-Vitamine K

Aujourd'hui, près de 4% de la population française bénéficie d'un traitement anticoagulant. Environ 10% des patients sous AVK bénéficient chaque année d'une intervention chirurgicale (2).

L'utilisation des anticoagulants n'a pas cessé d'augmenter au cours des dernières années, avec un doublement des ventes des anticoagulants oraux entre 2000 et 2012, et une croissance plus marquée depuis 2011 (2).

Au cours de l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant.

Les ventes des AVK ont également doublé entre 2000 et 2011, avec une décroissance en 2013. Cette décroissance paraît liée à la mise à disposition récente (2009) en France des AOD, dont les ventes ont progressé très rapidement.

Concernant les anticoagulants injectables, les HBPM occupent largement la tête des ventes avec une augmentation sensible entre 2001 et 2013.

L'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge (1) : 13,7 % des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2013 (13,4 % en 2011).

A ce jour, les AVK restent un traitement de référence d'après l'HAS et l'ANSM. Cependant les AOD présentent une alternative intéressante s'ils sont prescrits dans le respect strict du cadre de leur AMM (8, 20) :

- antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
- insuffisance cardiaque symptomatique
- âge supérieur ou égal à 75 ans ; ou 65 ans si diabète non insulino-dépendant, hypertension artérielle ou insuffisance coronarienne

- remplacement du traitement par AVK uniquement en cas d'instabilité chronique et délétère de l'INR
- remplacement depuis peu des AVK par AOD pour la prévention et le traitement à court et long terme de la maladie thromboembolique veineuse.

II.2. AVK et chirurgie orale

La prise en charge des patients traités par les AVK lors d'une chirurgie orale est aujourd'hui bien établie et reconnue dans la littérature (28).

En 2006, la SFMBCB et la SFC ont rédigé des recommandations relatives à la prise en charge des patients sous anticoagulants oraux. Lors de la prise en charge dans une pratique de ville, le traitement AVK ne doit plus être modifié avant des extractions dentaires, si l'INR est stable et inférieur ou égal à 3. Celui-ci doit être vérifié dans les 24 heures avant l'intervention. Un contact préalable avec le médecin responsable du suivi du traitement par AVK du patient est indispensable (18).

Bien entendu, dans le cas où l'INR est inférieur à 3, une hémostase locale de qualité, se composant de la mise en place d'un comblement intra-alvéolaire avec un biomatériau hémostatique résorbable, de sutures en points séparés et de la prescription de compressions externes intermittentes, doit être réalisée.

Dans le cas d'interventions chirurgicales hémorragiques, l'utilisation de colle biologique et/ou d'agent antifibrinolytique est recommandée. Enfin, un contrôle postopératoire à 72 heures est préconisé.

Pour un INR supérieur à 3, une prise en charge hospitalière est recommandée.

En cas d'hémorragie post-opératoire, une reprise chirurgicale est recommandée : anesthésie locale, réouverture de la plaie, vérification puis les procédures d'hémostase sont reprises. Les conseils postopératoires sont renouvelés.

Une exploration de l'hémostase comprenant la mesure de l'INR et la numération plaquettaire doit être réalisée (11).

II.3. La place des nouveaux anticoagulants oraux :

Le traitement par AOD est en pleine expansion depuis 2008. Dans la littérature, on retrouve essentiellement des études démontrant l'efficacité des AOD et leurs indications de prescription.

II.3.1. Dabigatran

L'étude RE COVER et RE COVER 2 (26) évaluent le dabigatran dans le traitement de la thromboembolie veineuse aiguë symptomatique nécessitant un traitement de prévention des récives durant 6 mois. L'étude a été réalisée en double aveugle avec 2654 patients inclus.

Un groupe de patients traités par dabigatran à la dose de 150 mg 2 x / j (n=1274) étaient comparés à un groupe de patients traités par warfarine titrée (n=1265) après traitement initial par héparine (non fractionnée IV ou HBPM SC) durant 10 jours en moyenne (14).

Le critère principal d'évaluation était la survenue d'une récive de la maladie thromboembolique veineuse au cours des 6 mois de traitement.

Les résultats montrent que le dabigatran a une efficacité comparable aux AVK en prévention d'une récive de thromboembolie veineuse symptomatique, post-traitement initial de 10 jours par héparine.

L'étude RE-LY (8) compare le dabigatran à la warfarine dans la prévention des embolies et accidents cérébrovasculaires chez des patients présentant une fibrillation atriale. L'étude portait sur 18 113 patients inclus.

Les patients recevaient soit en double aveugle des doses fixes de dabigatran (110mg ou 150mg deux fois par jour) soit en simple aveugle des doses adaptées de warfarine.

Le critère principal d'évaluation était la survenue de tout type d'AVC ou d'embolie systémique.

L'étude a montré que dabigatran était non inférieur voire plus avantageux que les AVK dans la prévention des embolies et accidents cérébrovasculaires associés à la fibrillation atriale. Le dabigatran 110mg présente des taux inférieurs d'hémorragie majeure.

De plus l'étude RE-LY a montré que seul le facteur âge avait un effet sur le risque hémorragique chez les patients traités par dabigatran, alors que chez les patients traités par AVK plusieurs facteurs interviennent : âge, interaction avec traitement de l'hypertension, les maladies cérébrovasculaires, les cardiopathies, le diabète, l'insuffisance rénale, l'alcoolisme...

II.3.2. Rivaroxaban

L'étude EINSTEIN (4,6) a pour objectif de comparer les effets du rivaroxaban aux HBPM pendant au moins 5 jours avec relais AVK dans le traitement curatif de la phlébite sans embolie pulmonaire chez 3449 patients inclus.

Les auteurs ont comparé le taux de récurrence des MTEV et le taux d'hémorragies majeures.

Ces données montrent un rapport bénéfice-risque favorable pour le rivaroxaban, au moins aussi efficace et possiblement plus sûr que le traitement conventionnel pour le traitement des TVP.

Une autre étude en orthopédie, RECORD, a comparé rivaroxaban avec enoxaparine dans la prévention du risque thromboembolique après une intervention chirurgicale de prothèse totale de genou (16, 30).

C'est une étude randomisée en double aveugle, avec 3148 patients inclus où les patients passaient une angiographie bilatérale entre J11 et J15.

Les résultats montrent qu'aucune thrombose veineuse, embolie pulmonaire fatale ou issue fatale n'ont été relevées jusqu'à J+17.

Il a été démontré que le rivaroxaban était d'efficacité non inférieure à l'exoparine.

II.4. Evaluation du risque hémorragique des AOD

Nous retrouvons dans la littérature des essais cliniques testant le risque hémorragique chez les patients traités par AOD lors d'une chirurgie.

Nous avons retrouvé quelques données dans différentes disciplines chirurgicales mais aucune ne concerne spécifiquement la chirurgie orale.

L'étude RE-LY (12) compare le saignement per-opératoire chez des patients traités par dabigatran aux patients traités par warfarine.

Au total 4591 patients ont intégré l'étude, sur différentes procédures : pose de pacemaker (10%), chirurgie dentaire (10%), chirurgie diagnostique (10%), chirurgie de la cataracte (9%), coloscopies (8%) et chirurgie orthopédique (6%).

Il est important de noter que les procédures chirurgicales afférentes à la chirurgie dentaire ne sont pas détaillées.

Les résultats ont démontrés qu'il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'hémorragie sévère per-opératoire aussi bien pour les chirurgies programmées que pour les chirurgies réalisées en urgence.

On retrouve dans la littérature une étude faite en 2010 en orthopédie à Poitiers qui évalue le risque hémorragique per-opératoire lors de la pose de prothèses totales de hanche et prothèses totales de genou (29).

Les patients étaient traités par exoparine, fondaparinux, rivaroxaban ou dabigatran.

L'estimation des pertes sanguines a été faite entre J0 et J+5 selon la formule de Gross pour un hémocrite (Ht) de 33% soit :

$$\text{« Volume perdu} = \text{VST} * \text{poids} * (\text{Hbi}-\text{Hbf})/(\text{Hbi}+\text{Hbf})/2 \text{ »}$$

sachant que le volume total (VST) est estimé à 70ml/kg chez l'homme et à 65ml/kg chez la femme.

Il a été démontré que le traitement antithrombotique utilisé ne semble avoir aucune influence significative sur les pertes sanguines calculées ou les besoins transfusionnels.

Chez ces mêmes patients, en analyse multivariée des cofacteurs de risque ont été bien identifiés, l'âge, le poids, le sexe du patient et la compétence du chirurgien.

Le tableau ci-après résulte d'une méta-analyse sur les taux de saignement majeur de 3 AOD, rivaroxaban, dabigatran et apixaban (17).

Différentes études comme RECORD, EINSTEIN, RE-COVER ou encore ROCKET les ont étudiés. Le nombre de patient inclus dans ces études varie entre 600 et 9000 patients. Les taux d'hémorragies majeures ne dépassent pas 2% chez les patients présentant des antécédents de MTEV ou dans la prévention de la MTEV après une

chirurgie de PTG ou PTH. Seuls les patients traités pour une fibrillation atriale atteignent un taux de 5,6% de d'hémorragie majeure.

Indication	Agent	Trial	Dose	Number of patients	Duration (mean)	Major bleeding (%)	
VTE prophylaxis after knee or hip arthroplasty	Dabigatran	RE-NOVATE	150 mg o.d	1174	33 d	1.3	
			220 mg o.d	1157	33 d	2.0	
		RE-MOBILIZE	150 mg o.d	857	14 d	0.6	
			220 mg o.d	871	14 d	0.6	
		RE-MODEL	220 mg o.d	679	8 d	1.5	
	150 mg o.d		703	8 d	1.3		
	Rivaroxaban		RECORD-1	10 mg o.d	2209	35 d	0.3
		RECORD-2	10 mg o.d	1252	35 d	0.1	
		RECORD-3	10 mg o.d	1254	12 d	0.6	
		RECORD-4	10 mg o.d	1526	12 d	0.7	
	Apixaban	ADVANCE-1	2.5 mg b.i.d	1599	12 d	0.7	
		ADVANCE-2	2.5 mg b.i.d	1528	12 d	0.6	
		ADVANCE-3	2.5 mg b.i.d	2708	34 d	0.8	
	VTE treatment	Dabigatran	RE-COVER	150 mg b.i.d	1273	6 m	1.6
			RE-COVER II	150 mg b.i.d	1279	6 m	1.2
RE-MEDY			150 mg b.i.d	1430	18	0.9	
RE-SONATE			150 mg b.i.d	681	12	0.3	
Rivaroxaban		EINSTEIN-DVT	15 mg b.i.d	1731	3 m, 6 m, 12 m	0.8	
		EINSTEIN-PE	then 20 mg o.d	2419	3 m, 6 m, 12 m	1.1	
EINSTEIN-Ext		20 mg o.d	602	6 m, 12 m	0.7		
		Apixaban	AMPLIFY-Ext	2.5 mg b.i.d	840	12 m	0.2
				5 mg b.i.d	813	12 m	0.1
Atrial fibrillation		Dabigatran	RE-LY	150 mg b.i.d	6015	24 m	6.2
			110 mg b.i.d	6076	24 m	5.4	
	Rivaroxaban	ROCKET-AF	20 mg o.d	7131	20 m	5.6	
	Apixaban	ARISTOTLE	5 mg b.i.d	9120	22 m	3.6	

Tableau 1 : Taux de saignement enregistrés chez les patients traités par AOD (17).

B.i.d : Two times a day : Deux prises par jour

O.d : Once daily : Une prise par jour

M : months : mois / D : days : jours

Les résultats de ces comparaisons indirectes doivent cependant être interprétés avec prudence car il existe à ce jour très peu de données sur les risques hémorragiques chez les patients traités par AOD.

III. Les AOD : propriétés et mode d'action

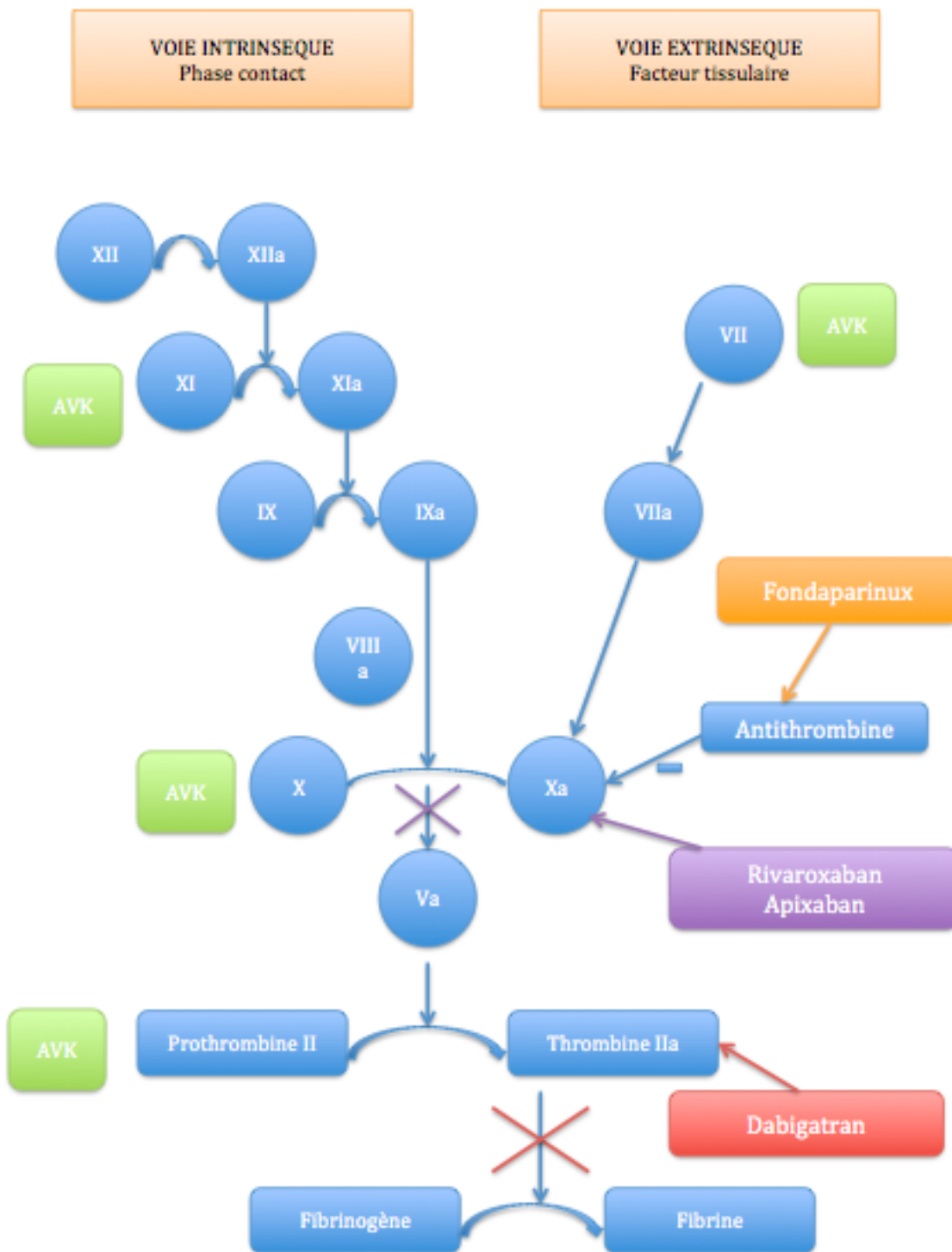


Figure 1 : Cascade de la coagulation avec niveau d'action des différents AOD.

III.1. Les anti facteurs X :

III.1.1. Fondaparinux

Le fondaparinux (ARIXTRA®) est le premier AOD commercialisé en 2002. Il est un inhibiteur indirect du facteur Xa. Il se lie de façon exclusive et réversible à l'antithrombine entraînant la modification du site de fixation du facteur Xa soit une neutralisation du facteur Xa par l'antithrombine (10) (Fig. 1).

Ainsi, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du facteur Xa ce qui interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus.

Cependant, le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes (Fig. 1).

III.1.2. Rivaroxaban et Apixaban

Le rivaroxaban (XARELTO®) commercialisé depuis 2009 et l'Apixaban (ELIQUIS®) depuis 2012 sont des inhibiteurs directs compétitifs réversibles du facteur Xa sans activité sur la thrombine (21).

Le rivaroxaban et l'apixaban inhibent le facteur Xa libre ou impliqué dans la prothrombinase, complexe enzymatique inhibant la thrombine (facteur II de la coagulation) (Fig.1).

Ils n'inhibent pas la thrombine et n'ont aucun effet sur les plaquettes (9).

III.2. Les anti thrombiniques : Dabigatran

Le dabigatran (PRADAXA®) commercialisé depuis 2008 est un inhibiteur direct compétitif, sélectif, rapide et réversible de la thrombine (facteur IIa) (21).

Le dabigatran étexilate est la prodrogue du dabigatran qui est un inhibiteur direct réversible de la thrombine et de l'agrégation plaquettaire induite par cet enzyme. Il inhibe spécifiquement la thrombine libre et celle liée au thrombus (Fig.1).

Le dabigatran étexilate, une fois absorbé, est rapidement converti dans le foie par les

estérasas en un métabolite actif, le dabigatran (27).

III.3. Récapitulatifs :

III.3.1. Propriétés

Les avantages des AOD : (21)

Ils sont administrés par voie orale (sauf le fondaparinux qui est administré en sous-cutanée) ce qui améliore le confort du patient et diminue le coût du traitement. Par exemple, le rivaroxaban se prend en 1 seule prise journalière. De plus la prise est simplifiée par des posologies fixes. Il n'existe pas de surveillance biologique de routine.

Les AOD présentent un délai d'action rapide, une demi vie courte et une élimination essentiellement rénale.

Les inconvénients des AOD :

Il n'existe pas d'antidote ou de traitement correcteur. Seules une dialyse ou une hémofiltration peuvent être réalisées en cas de traitement par dabigatran. Des substances pro-hémostatiques, complexes prothrombiniques non activés ou activés (FEIBA) ou en dernier recours les concentrés du facteur VIIa (Novo-Seven) ont été utilisés avec des résultats hétérogènes.

Un anticorps spécifique du dabigatran est en cours de création, les premiers résultats pré-cliniques sont prometteurs mais il lui faudra passer par toutes les étapes obligatoires pour obtenir l'AMM (25).

Si l'absence de surveillance biologique de routine peut être un avantage, il peut dans certains cas également présenter un inconvénient. Dans certaines situations d'urgence ou en pré-opératoire, il serait utile de quantifier le risque hémorragique.

Il faut noter une grande variabilité inter et intra-individuelle dans l'effet pharmacodynamique mesurable des AOD. Cette variabilité peut être due à de nombreux médicaments, l'âge, la fonction rénale ou le poids. La demi-vie, est de ce fait, pour chaque patient différente, il est donc extrêmement difficile de construire un modèle prédictif applicable à tout le monde (24).

	Anti Xa indirect	Anti Xa direct	Anti IIa direct
	Fondaparinux ARIXTRA® 2002	Rivaroxaban / Apixaban XARELTO ® / ELIQUIS® 2009 /2012	Dabigatran PRADAXA ® 2008
AMM			
Voie d'administration	Sous cutané	Per os	Per os
Posologie	2,5 mg / jour	15 à 20 mg / jour / 5mg 2fois par jour	110mg 2 fois par jour
Concentration plasmatique max	1,7 heure	2 à 4 heures	2 heures
Biodisponibilité	100,00%	50 à 80 %	7,00%
Demi vie	17 à 30 h	7 à 14h	12 à 17 h
Élimination	100% rénale	1/3 rénale 2/3hépatique	80% rénale sous forme inchangée
EI Communs		Diarrhée – nausée – douleurs abdo Anomalie de fonction hépatique Thrombopénie Infarctus du myocarde Prurit, éruption cutanée Insuffisance rénale	
EI spécifiques	-	Saignements des muqueuses (epistaxis) Anémie ↑ transaminase et gama GT	Saignements Anémie ↑ taux d'ASAT et ALAT Dyspepsie Hémorragie gastro-intestinale
CI communes		Saignements Troubles de l'hémostase Lésion organique susceptible de saigner Atteintes hépatique /coagulopathie IR	
CI		Grossesse -allaitement Sujet âgé (>75 ans) IR	IH Interaction avec anti fongiques
Facteurs de risques		Certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé Interaction médicamenteuse	

Tableau 2 : Propriétés des AOD (3,13,21)

III.3.2. Les interactions médicamenteuses

FONDAPARINUX	RIVAROXABAN / APIXABAN	DABIGATRAN
<p style="text-align: center;"> Agents antiplaquettaires Antifongiques azolés Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Antibactériens (rifampicine, clarithromycine) Antiviraux (ritonavir) AINS Médicaments de la transplantation (ciclosporine) </p>		
	Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Antiarythmiques : Dronédarone Amiodarone, quinidine, vérapamil

Tableau 3: Les interactions médicamenteuses des AOD (24)

III.3.3. Les indications

FONDAPARINUX	RIVAROXABAN / APIXABAN	DABIGATRAN
<p>Prévention des événements thromboemboliques veineux post-intervention chirurgicale programmée pour les prothèses totale de hanche ou de genou.</p> <p>Prévention de l'accident vasculaire cérébral..</p> <p>Prévention de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire.</p> <p>Alternative aux anti vitamine K en cas de fluctuation de l'INR en dehors de la zone thérapeutique.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée. - Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thromboemboliques. - Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde - Prise en charge des syndromes coronaires aigus 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement curatif aigu initial pendant 3 semaines de la phlébite - Traitement des thromboses veineuses profondes et prévention des récurrences sous forme de thrombose veineuse profonde Et d'embolie pulmonaire 	

Tableau 4 : Indications des AOD (2)

IV. Contrôle de l'activité des AOD

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

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

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

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

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

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

La proposition actuelle pour les AOD est de convertir les temps de coagulation mesurés en concentrations plasmatiques du médicament à l'aide de plasmas calibrés (23).

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

Il paraît souhaitable de pratiquer une exploration simple de l'hémostase préopératoire (TP, TCA, numération globulaire avec plaquettes) parallèlement à la mesure des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) et à celle de la clairance de la créatinine rénale selon l'indice de Cockcroft (19).

IV.1. Les différents tests et leurs effets :

IV.1.1. Le temps de céphaline activé (TCA)

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

C'est un test semi-analytique qui explore la voie dite intrinsèque (Fig.1) de la coagulation (facteurs VIII, IX, XI et XII et le fibrinogène).

Indications (22) :

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

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

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

Effet du dabigatran :

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

Il existe un allongement du TCA dont la relation concentration-effet est non linéaire (Tabl. 6).

L'estimation d'un surdosage est imprécise, ainsi les valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence.

Les effets sont maxima au pic d'activité, soit 2 à 4h après la prise orale (27).

En revanche, le TCA va permettre une évaluation qualitative, ce qui peut être utile en cas de taux de dabigatran élevé, notamment dans les centres qui ne permettent pas la mesure du TT en pratique quotidienne (13).

Effet du rivaroxaban :

Le rivaroxaban allonge le TCA de façon variable et non proportionnelle à la dose. Une fois de plus, la sensibilité du test varie en fonction du réactif utilisé (9).

Effet du fondaparinux :

Aux doses préconisées le fondaparinux ne modifie pas de façon cliniquement pertinente les tests de coagulation de routine tel que le TCA.

A doses plus élevées, le TCA peut être modifié de façon modérée.

Toutefois, de rares déclarations spontanées d'élévation du TCA ont été enregistrées.

IV.1.2. Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP)

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

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

Indications :

- Recherche d'une anomalie de l'hémostase
- Estimation du degré d'insuffisance hépatocellulaire
- Surveillance des traitements par AVK

Effets du dabigatran : Il existe un allongement du TQ proportionnel à la concentration du dabigatran mais la sensibilité du test reste faible.

Effets du rivaroxaban : Le TQ permet la mesure des concentrations plasmatiques en rivaroxaban car il existe une relation linéaire entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et l'allongement du TQ (correspondant à une diminution du TP). Aux concentrations usuelles, l'effet est faible et inférieur aux antagonistes des AVK.

Effets du fondaparinux : Aux doses utilisées pour le traitement, le fondaparinux ne modifie pas, de façon cliniquement pertinente, les tests de coagulation de routine tels que le TP.

IV.1.3. Le temps de thrombine (TT)

Le TT est le temps de coagulation d'un plasma citraté lors de l'ajout d'une quantité connue de thrombine et de calcium. Il s'exprime en secondes ou en pourcentage par rapport à un plasma normal utilisé comme témoin (Tabl.5). Cet examen teste la dernière phase de la coagulation c'est à dire la transformation du fibrinogène en fibrine.

Indications :

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

Effets du dabigatran :

Le TT dilué évalue la concentration plasmatique du dabigatran exprimée en ng/ml comparable à celle attendue (13). En effet, le TT modifié (Haemoclot1), très sensible au dabigatran, permet une mesure quantitative avec une relation linéaire avec la concentration de dabigatran (31) (Tabl. 6).

IV.1.4. Le temps d'écarine (ECT)

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

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

IV.1.5. La mesure spécifique de l'activité anti-Xa et de l'activité de l'anti-IIa

Ces mesures sont possibles et les résultats peuvent être exprimés en nanogrammes de l'anticoagulant utilisé par millilitre de plasma grâce à l'emploi de plasmas de référence calibrés renfermant des concentrations bien établies (13).

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

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

Tableau 5 : Valeurs seuils des tests de la coagulation au delà desquelles le risque hémorragique est majoré. (2)

Au total, d'après l'analyse de la littérature nous retiendrons pour la surveillance des AOD que les paramètres les plus utilisés sont le temps de thrombine dilué (Haemoclot) pour le dabigatran et la mesure de l'activité anti-Xa spécifique pour le rivaroxaban et l'apixaban.

Cependant l'interprétation des résultats reste difficile. En l'absence de disponibilité de ces tests il faudra définir les conduites à tenir en fonction des tests classiques tels que le TP ou le TCA pour des raisons scientifiques et économiques (24).

	FONDAPARINUX	RIVAROXABAN/APIXABAN	DABIGATRAN
TCA	seulement à dose élevée	allonge	allonge
TT	-		+
TQ	-	allonge	allonge
T d'écarine	-		
Activité anti Xa	-	++	-
Activité anti IIa	-	-	++

- sans effet
++ avec effet

Tableau 6 : Les effets des différents tests de la coagulation sur fondaparinux, rivaroxaban, apixaban et dabigatran.

IV.2. Pourquoi pas d'INR?

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

Enfin, l'expression du TQ en INR est de nature à semer la confusion dans l'esprit des prescripteurs : ni les zones thérapeutiques de sécurité et d'efficacité d'INR établies et validées pour les patients traités par AVK, ni les seuils de sécurité (INR < 3) autorisant un acte invasif chez un patient sous AVK ne s'appliquent aux AOD (27).

V. Les recommandations de la prise en charge des patients traités par AOD

Aujourd'hui, les recommandations pour les patients traités par AVK lors d'une chirurgie orale sont bien établies (voir chapitre II.2).

La SFCO a conçu un tableau définissant les différents degrés de risques hémorragiques en fonction des actes réalisés chez les patients traités par AVK, avec pour chaque catégorie d'acte une conduite à tenir (Tabl. 7).

<p>Actes sans risque hémorragique :</p> <p>Soins conservateur Soins prothétiques supra-gingivaux Anesthésie para-apicale, intraligamentaire ou intraseptale Détartrage</p>	<p>Conduite à tenir</p> <p>Aucune mesure particulière si ce n'est la prise en compte du risque infectieux éventuel (prévention de l'endocardite*)</p>
<p>Actes à risque hémorragique modéré :</p> <p>Avulsions en secteur localisé Implant unitaire Surfaçage</p>	<p>Conduite à tenir</p> <p>Compression locale intra-alvéolaire avec matériau hémostatique Sutures Acide tranexamique (compression ou rinçage passif) Colle biologique conseillée si l'INR est supérieur à 3</p>
<p>Actes à haut risque hémorragique :</p> <p>Avulsions de plus de trois dents Avulsions dans différents quadrants Chirurgie parodontale, mucogingivale Désinclusion avec traction chirurgico-orthodontique Avulsions de dents temporaires Avulsions de dents au parodonte amoindri Avulsions en zone inflammatoire Avulsions de dents incluses Implants multiples Enucléations kystiques et chirurgie apicale Biopsie</p>	<p>Conduite à tenir</p> <p>1) Si l'INR est inférieur ou égal à 3 : Compression locale intra-alvéolaire avec matériau hémostatique Sutures Colle biologique conseillée Acide tranexamique (compression ou rinçage passif) 2) Si l'INR est supérieur à 3 : Relais des AVK par HNF ou HBPM en milieu hospitalier Compression locale intra-alvéolaire avec matériau hémostatique Sutures Colle biologique systématique Acide tranexamique (compression ou rinçage passif)</p>
<p>Gestes contre-indiqués :</p> <p>Greffe gingivale libre. Gestes contre-indiqués selon la conférence de consensus de prévention de l'endocardite infectieuse si ces mesures sont requises. Tous les gestes présentant un risque hémorragique dans les cas où le plateau technique à la disposition du praticien est insuffisant. Est déconseillée : anesthésie loco-régionale du nerf alvéolaire inférieur.</p>	

Tableau 7 : Evaluation du risque hémorragique et conduite à tenir en fonction du type d'acte à réaliser (28).

Aujourd'hui les recommandations en fonction du risque hémorragique chez les patients sous AOD sont mal définies. Nous retrouvons très peu de données dans la littérature.

D'après l'ANSM voici les recommandations pour le dabigatran et le rivaroxaban lors d'une chirurgie programmée (3) :

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

Dans le tableau ci dessous, nous retrouvons les conduites à tenir en cas de chirurgie urgente avec d'une part les mesures de concentration du médicament disponibles et d'autre part si les mesures de concentration ne sont pas disponibles (7).

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

Tableau 8 : Conduite à tenir en cas de chirurgie urgente chez les patients sous AOD.

Dosage valable pour le rivaroxaban et dabigatran (7).

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

CI : Clairance

A ce jour, il existe des recommandations en chirurgie orale pour les patients sous AVK. Il existe également des recommandations pour les patients sous AOD hors chirurgie orale. Mais aucune étude n'a évalué l'incidence du risque hémorragique lors d'une chirurgie orale chez un patient traité par AOD.

Notre hypothèse serait de calquer la prise en charge des patients sous AOD sur celle des patients sous AVK puisque dans la seule étude mentionnant des procédures dentaires (12) aucune différence n'est constatée concernant le risque hémorragique par rapport au groupe de patients traités par warfarine.

Il paraît donc indispensable de créer des données sur la prise en charge des patients sous AOD lors d'un acte de chirurgie orale.

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

Tableau 1 : Taux de saignement enregistrés chez les patients traités par AOD

MAJEED A, SCHULMAN S.

Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants.

Best Pract Res Clin Haematol 2013 ; 26 : 191–202.

Tableau 2 : Propriétés des AOD

SAMAMA M.M, CONARD J, FLAUJAC, et coll.

Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants.

J Mal Vascu 2011 ; 36 : S10-S15.

KORTCHINSKY T, VIGUE B, SAMAMA CM.

Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants.

Ann Fr Anesth Réanim 2013 ; 32 : 37-49.

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.

Point d'information Avril 2012

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information>

Tableau 3 : Les interactions médicamenteuses des AOD

SAMAMA M.M, CONARD J, FLAUJAC et coll.

Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants.

J Mal Vascu 2011 ; 36 : S10-S15.

Tableau 4 : Les indications des AOD

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.

Point d'information Avril 2012

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information>

Tableau 5 : Valeurs seuils des tests de la coagulation au delà desquelles le risque hémorragique est majoré

AGENCE NATIONALE DE SANTÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ.

Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. Juillet 2012

<http://ansm.santé.fr>

Tableau 6 : Les effets des différents tests de la coagulation sur fondaparinux, rivaroxaban, apixaban et dabigatran

Tableau 7 : Evaluation du risque hémorragique et conduite à tenir en fonction du type d'acte à réaliser.

SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE MEDECINE BUCCALE ET CHIRURGIE BUCCALE ET LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE.

Recommandation pour la prise en charge des patients sous anti-vitamine K et chirurgie bucco-dentaire. 2006 ; 12 : 198

Tableau 8 : Conduite à tenir en cas de chirurgie urgente chez les patients sous AOD.

CENTRE HOSPITALIER ET DE RECHERCHE UNIVERSITAIRE, HOPITAUX DE TOURS.

Guide pratique de bon usage des AOD. Version mai 2014

<http://www.chu-tours.fr/cellules-qualite-pole-biologie-medicale.html>

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. AGENCE NATIONALE DE SANTÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ.

Les anticoagulants en France en 2014 : états des lieux, synthèse et surveillance.

Avril 2014

<http://ansm.santé.fr>

2. AGENCE NATIONALE DE SANTÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ.

Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. Juillet 2012

<http://ansm.santé.fr>

3. AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUIT DE SANTE.

Point d'information Avril 2012

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information>

4. BAUERSACHS R, BERKOWITZ SD, BRENNER B, et coll. (EINSTEIN investigators).

Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism.

N Engl J Med 2010 ; 363 : 2499-510.

5. BERTOLETTI L, MISMETTI P.

Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse.

Rev Mal Respir 2011 ; 28 : 1008-1016.

6. BULLER HR, LENSING AW, PRINS MH et coll. (EINSTEIN-DVT dose ranging study investigators).

A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study.

Blood 2008 ; 112 : 7-2242.

7. CENTRE HOSPITALIER ET DE RECHERCHE UNIVERSITAIRE, HOPITAUX DE TOURS.

Guide pratique de bon usage des AOD. Version mai 2014

<http://www.chu-tours.fr/cellules-qualite-pole-biologie-medicale.html>

8. CONNOLLY S, EZEKOWITZ M, YUSUF S et coll. (RE-LY Steering Committee Investigators).

Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.

N Engl J Med 2009 ; 361 : 1139-51.

9. GOUIN-THIBAUT I, SIÉ P.

Rivaroxaban et tests de biologie médicale V1, octobre 2012

GEHT, site Francophone de l'hémostase

<http://site.geht.org/Actualites/Nouveaux-anticoagulants-oraux-NACO-67.html>

10. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.

Arixtra, commission de la transparence, 22 juin 2011

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011/11/arixtra_22_06_2011_synthese_ct-9676.pdf

11. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.

Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier.

Recommandations professionnelles; 2014

http://www.societechirorale.com/Recommandations/recommandations_avk.pdf

12. HEALEY JS, EIKELBOOM J, DOUKETIS J et coll.

Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial.

Circulation 2012 ; 126 : 343-8.

13. KORTCHINSKY T, VIGUÉ B, SAMAMA CM.

Antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants.

Ann Fr Anesth Réanim 2013 ; 32 : 37-49.

14. LAFUENTE-LAFUENTE C, OASI C, BELMIN J.

Les nouveaux anticoagulants oraux.

NPG 2012 ; 12 : 144-150.

15. LANSONNEUR C, GUILLOU P, HACQUARD A et coll.

Nouveaux anticoagulants. Mise au point et enjeux en chirurgie orale.

Med Buccale Chir Buccale 2013 ; 19 : 11-19.

16. LASSEN MR, AGENO W, BORRIS LC, et coll. (RECORD3 Investigators).

Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty.

N Engl J Med 2008 ; 26 ; 358 : 2776-86.

17. MAJEED A, SCHULMAN S.

Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants.

Best Pract Res Clin Haematol 2013 ; 26 : 191-202.

18. MASSOT M, CLIPET F, ALNO N et coll.

Etude épidémiologique sur les extractions dentaires chez les patients sous AVK en Ille-et-Vilaine.

Med Buccale Chir Buccale 2009 ; 15 : 5-15.

19. MEDDAHI S, SAMAMA MM.

Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban et le dabigatran éxexilate.

J Mal Vascul 2011 ; 36 : 24-32.

20. PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J et coll.

Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.

N Engl J Med 2011; 365 : 883-91.

21. SAMAMA M.M, CONARD J, FLAUJAC et coll.

Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants.

J Mal Vascul 2011 ; 36 : S10-S15.

22. SAMAMA M, CONARD J, HORELLOU MH et coll.

Deux nouveaux anticoagulants disponibles en 2010 – Dabigatran Exexilate et Rivaroxaban : progrès attendus – problèmes posés.

Ann Pharm Fr 2010 ; 68 : 359-369.

23. SAMAMA MM, MARTINOLI JL, LEFLEM L et coll.

Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor.

Thromb Haemost 2010 ; 103 : 815-25.

24. SAMAMA CM, PERNOD G, ALBALADEJO P et coll.

Gestion péri-opératoire des nouveaux anticoagulants oraux.

Presse Med 2014 ; 43 : 637-644.

25. SCHIELE F, VAN RYN J, CANADA K et coll.

A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization.

Blood 2013 ; 121 : 3554-62.

26. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK, et coll. (RE-COVER Study Group).

Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism.

N Engl J Med 2009 ; 361 : 2342-52.

27. SIGURET V, GOUIN-THIBAUT I, SIE P.

Dabigatran et examens de biologie médicale V2- 16 février 2013

http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Dabigatran_tests_biologiques_GEHT.pdf

28. SOCIETE FRANCOPHONE DE MEDECINE BUCCALE ET CHIRURGIE BUCCALE.

Prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire. Recomandation.

Med Buccale Chir Buccale 2006 ; 12 : 187–212.

29. SOLIGNAC M, LE PELLEY E.

Le rivaroxaban dans la « vraie vie » : 1001 prothèses en orthopédie.

Praticien Anesth Réanim 2012 ; 16 : 27-29.

30. TURPIE A, LASSEN M, DAVIDSON B et coll.

Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial for. the RECORD4 Investigators*

Lancet 2009 ; 373 : 1673-1680.

31. VAN RYN J, STANGIER J, HAERTTER S et coll.

Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity.

Thromb Haemost 2010 ; 103 : 1116-1127.

PARTIE 2

LISTE DES ABBREVIATIONS :

ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament
AOD	Anticoagulant Oraux Direct
ARC	Attaché de Recherche Clinique
AVK	Anti Vitamine K
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
EHO	Enseignement à l'Hygiène Orale
INR	International Normalized Ratio
SFCO	Société Française de Chirurgie Orale
TCA	Temps de Céphaline Activée
TP	Taux de Prothrombine

I. Introduction

Devant le manque de données scientifiquement prouvées sur la prise en charge des patients traités par AOD lors d'une chirurgie orale, il semble indispensable de générer des données pour guider le chirurgien dentiste dans la prise en charge de ces patients.

Pour les AVK, les anticoagulants de référence, les recommandations actuelles montrent que pour une chirurgie orale, le traitement anticoagulant ne doit pas être interrompu. En effet, il a été démontré que l'arrêt du traitement anticoagulant s'accompagne d'une augmentation significative du nombre d'événement thromboembolique artériel ou veineux au cours de la période post-opératoire.

Nous proposons dans cette étude d'appliquer les recommandations pour les patients sous AVK aux patients sous AOD lors d'avulsion(s) dentaire(s).

Ainsi nous pourrons comparer l'incidence de saignement post-opératoire chez les patients traités par AOD à l'incidence de saignement chez les patients traités par AVK lors d'une chirurgie orale, selon un protocole hémostatique identique.

II. Objectif et critères de jugement

II.1. Objectif et critère d'évaluation principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le risque de saignement après avulsion(s) dentaire(s) en cas de poursuite sans modification du traitement anticoagulant par AOD.

Nous globaliserons l'ensemble des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) afin de simplifier leur gestion péri-opératoire et ne déterminer qu'une prise en charge commune.

II.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires

Il s'agit de comparer l'incidence de saignement post-opératoire entre des patients traités par AVK et des patients traités par AOD en appliquant les mesures des recommandations de la prise en charge des patients traités par AVK lors d'une chirurgie orale.

Il s'agit aussi d'évaluer l'efficacité de ce protocole d'hémostase sur les patients traités par AOD.

III. Design de la recherche

III.1. Méthodologie générale de la recherche

Il s'agit d'une étude clinique prospective, multicentrique (Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière et le Centre Hospitalier de Nantes) non interventionnelle (tous les actes sont pratiqués de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire), ouverte (le patient et le praticien qui effectue la ou les avulsion(s) dentaire(s) connaissent le traitement pris par le patient), avec deux groupes parallèles (un groupe de patients traités par AOD et un groupe de patients traités par AVK) et non randomisée (les patients ne sont pas répartis de façon aléatoire entre groupe témoin et le groupe expérimental).

Lors des avulsions dentaires, le traitement anticoagulant ne sera pas interrompu et les mesures d'hémostase dans les recommandations pour les patients traités par AVK s'appliqueront à tous.

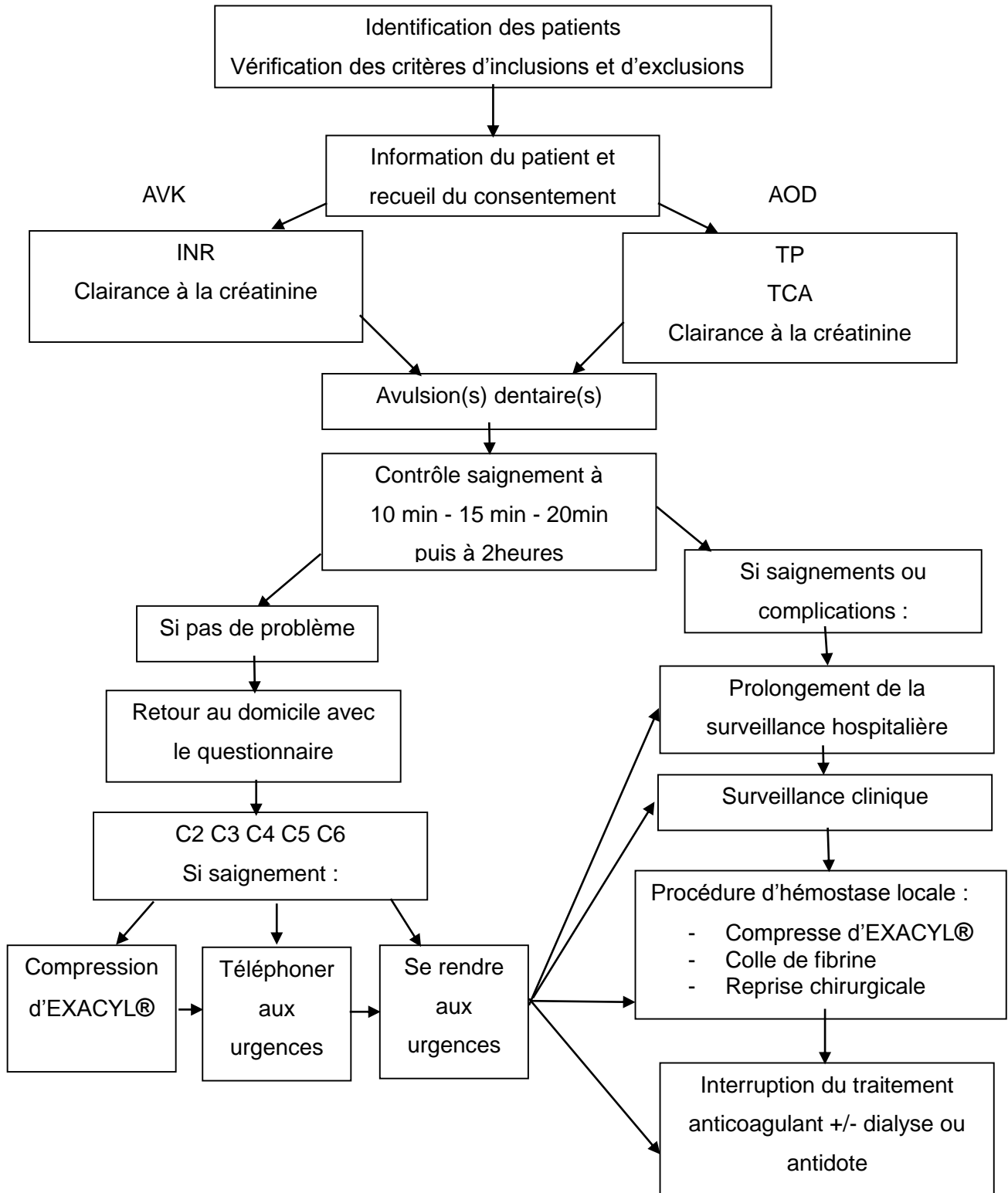
Un prélèvement sanguin sera auparavant prescrit. Pour le groupe AVK un INR sera demandé, pour le groupe AOD un TP et un TCA seront demandés. Pour les deux groupes on demandera également une mesure de la clairance à la créatinine afin de s'assurer du bon fonctionnement rénal.

Le patient sera surveillé pendant une période minimale de 2 heures suivant l'intervention. En l'absence de complication ou de saignement le patient sera renvoyé à son domicile avec les consignes post-opératoires et un questionnaire (Annexe 1) qu'il devra remplir sur ses suites opératoires.

Une consultation post-opératoire à J+7 permettra de contrôler l'absence de complications hémorragiques et ainsi définir la fin de la période d'observation.

Un circuit de recours en cas d'urgence hémorragique sera organisé avec les urgences générales.

III.2. Schéma de l'étude



C2 C3 C4 C5 C6 correspondent aux saignements survenus entre: Sortie < C2 < 12h, 12h < C3 < 24h, 24h < C4 < 48h, 48h < C5 < 72h, 72h < C6.

IV. Population de l'étude

IV.1. Description de la population

Le nombre de sujets prévus pour cette étude est de 30 personnes pour le groupe AVK et 30 personnes pour le groupe AOD afin de générer une première série de données.

La population étudiée sera composée d'adultes présentant un antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse, une fibrillation atriale non valvulaire, un accident vasculaire cérébral ischémique ou un infarctus du myocarde. Les patients doivent être traités par PREVISCAN®, PRADAXA®, XARELTO® ou ELIQUIS®.

Le recrutement sera réalisé par le département de Chirurgie Orale du Centre de soins de Nantes et par le service de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

IV.2. Critères d'inclusion

Il peut s'agir d'un homme ou d'une femme.

Les patients ne doivent être traités que par un seul type d'anticoagulant et doivent nécessiter au moins une avulsion dentaire.

Les patients doivent être affiliés à la Sécurité Sociale.

Ils doivent avoir signé un consentement éclairé après avoir pris connaissance de la note d'information concernant les objectifs et les contraintes de l'étude.

IV.3. Critères d'exclusion

Ne peuvent pas être inclus dans l'étude, les patients bénéficiant d'une protection particulière : femme enceinte, personne mineure, personne majeure sous tutelle ou sous curatelle. Pour le groupe référence (patients traités par AVK), l'INR devra être compris entre 2 et 4 selon les recommandations actuelles de la SFCO.

Les patients qui refusent l'intervention, qui sont non compliant ou qui ont un problème de compréhension du protocole ne pourront être inclus.

Enfin, si nous n'avons pas les coordonnées du patient (adresse, téléphone), il ne pourra pas entrer dans l'étude.

V. Déroulement de l'étude

V.1. Techniques d'études et d'analyses

Lors de la première consultation, après avoir expliqué l'étude au patient et après avoir recueilli son consentement, il faut noter différentes caractéristiques :

Son âge

Son genre (masculin ou féminin)

Son poids et sa taille

S'il fume ou non

S'il appartient au groupe AOD ou AVK, en précisant les molécules

S'il prend un ou plusieurs traitement(s) médicamenteux concomitant, si oui le ou lesquels.

Le nombre de dent(s) à extraire ainsi que leur(s) numéro(s)

L'indice de plaque dentaire

S'il y a présence ou non d'une infection d'origine dentaire ou parodontale au niveau de la ou les dent(s) à extraire.

Lors de cette consultation, une radiographie panoramique sera demandée et une radiographie rétro-alvéolaire de la ou des dent(s) à extraire sera réalisée.

A la fin de cette visite pré-opératoire un EHO et un détartrage préalables seront mis en œuvre si nécessaire, de manière à réduire l'inflammation locale.

Si le patient est sous AVK, il faut lui prescrire un INR et une clairance de la créatinine à faire la veille de l'intervention.

Si le patient est sous AOD, il faut prescrire un TP, un TCA et une clairance de la créatinine à faire le matin de l'intervention.

Le jour de l'intervention, il faut dans un premier temps récupérer les valeurs des examens biologiques et noter la date et l'heure de la dernière prise médicamenteuse AVK ou AOD.

Le geste chirurgical sera commun à tous les patients inclus :

- ✓ anesthésie locale adaptée aux dents à extraire,
- ✓ avulsion dentaire simple ou multiple
- ✓ hémostase locale : pose d'éponges hémostatiques, sutures et compressions post-opératoires.

Pour les deux groupes, ni le traitement ni la posologie du traitement anticoagulant ne seront changés.

Pour chaque patient il faudra noter :

Le nombre de dent(s) extraite(s)

Si elles sont dans le même quadrant ou non

Si au moins une dent était incluse

Si l'anesthésie locale réalisée était avec ou sans vasoconstricteur

Si un lambeau mucopériosté ou une alvéolectomie ont été nécessaires

Si un curetage de lésion apicale a été réalisé, si oui, préciser si >5mm ou <5mm.

Si une lésion kystique a été énucléée

La date et l'heure de début ainsi que celles de fin doivent être signalées dans le dossier.

Ainsi à la fin de l'étude nous pourrons classer les différents patients selon des sous groupes que l'on pourra comparer entre eux.

Suite à l'intervention le patient doit rester en surveillance pendant au minimum 2 heures.

Un premier contrôle du saignement est fait au bout de 10 minutes de compression mécanique.

Un second contrôle au bout de 15 minutes et un troisième au bout de 20 minutes de compression mécanique.

Puis le patient est gardé sur place en surveillance pendant les 100 minutes restantes.

Au bout des deux heures de surveillance, si tout va bien le patient peut rentrer chez lui avec la fiche d'information sur la prévention des saignements et de leur gestion à domicile ainsi que le questionnaire.

Dans le cas contraire, si le patient présente des complications ou des saignements post-opératoires non contrôlés, voici la procédure à appliquer immédiatement dans le service :

Appliquer une hémostase de niveau 1 : Faire une compression avec une compresse imbibée d'EXACYL® (acide tranexamique) pendant 20 minutes.

Si cela ne suffit pas, il faut appliquer une hémostase de niveau 2 : Faire une injection en intra-alvéolaire et en superficie de colle de fibrine.

En dernier recours, il faut réaliser une reprise chirurgicale, c'est à dire une révision de la plaie opératoire, tamponnement intra-alvéolaire, colle de fibrine et faire une compression avec une compresse imbibée d'EXACYL®.

Dans le cas d'un prolongement de la surveillance hospitalière plusieurs procédures sont possibles :

Prolongement de la surveillance hospitalière avec simple surveillance clinique.

Prolongement de la surveillance hospitalière avec recours à une procédure locale.

Mise en place d'une hospitalisation avec interruption du traitement anticoagulant.

Mise en place d'une hospitalisation avec interruption du traitement anticoagulant et une stratégie de réversion (dialyse ou antidote).

Une dernière visite post-opératoire à 7 jours est indiquée une semaine après l'intervention. Il faut alors récupérer le questionnaire à remplir au domicile et faire un examen bucco-dentaire complet. Un contrôle clinique de la plaie post-opératoire est réalisé.

Les saignements rapportés par le patient après la sortie de l'hôpital sont appelés :

C2 si survenus dans les 12 heures après la sortie

C3 si survenus entre 12 et 24 heures après la sortie

C4 si survenus entre 24 et 48 heures après la sortie

C5 si survenus entre 48 et 72 heures après la sortie

C6 si survenus au delà de 72 heures.

Si un saignement survient à domicile le patient doit exercer une compression de la plaie avec une compresse imbibée d'EXACYL®.

Si le saignement ne s'arrête pas, le patient doit soit téléphoner à un service d'urgence soit se déplacer dans un service d'urgence.

Si le patient se présente aux urgences avec un saignement, les mêmes consignes que précédemment expliquées devront être appliquées.

V.2. Calendrier de l'étude

ACTIONS	Visite pré-opératoire J-7	Veille de l'intervention J-1	Jour de l'intervention J0	C2 <12h	12h<C3<24h	24h<C4<48h	48h<C5<72h	C6>72h	Visite post-opératoire J+7	Sortie d'étude
Information du patient	X		X							
Consentement éclairé	X									
Antécédents	X									
Examen clinique et Paraclinique buccodentaire	X		X						X	
Examen de la coagulation		X AVK	X AOD							
Avulsion(s) dentaire(s)			X							
Contrôle du saignement			X	X	X	X	X	X	X	

Calendrier de l'étude

V.3. Identification de toutes les données sources ne figurant pas dans le dossier médical

Les questionnaires remplis par les patients ne figureront pas dans le dossier médical et seront directement saisis dans une base de données.

Les autres données, démographiques, médicales ou para médicales, seront quant à elles renseignées à partir du dossier médical.

V.4. Règles d'arrêt de la participation d'une personne :

V.4.1. Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Un patient doit être sorti de l'étude s'il retire son consentement, s'il est absent à un des rendez-vous, si on perd le patient de vue ou s'il décède.

Les sorties d'études ne peuvent être effectives qu'après confirmation par l'investigateur et le promoteur. Ces sorties d'étude sont toujours définitives et leurs causes sont clairement notifiées dans le cahier patient.

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

V.4.2. Critères d'arrêt de la recherche

La recherche prendra fin à la fin de la dernière visite du dernier patient.

La prise en charge est sans particularité du fait de la participation à cette étude.

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

VI. Data management et statistique

VI.1. Recueil et traitement des données de l'étude :

VI.1.1. Recueil des données

Un cahier d'observation papier sera créé pour chaque patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le CRF. Il doit

comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques et déceler les écarts majeurs au protocole.

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

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

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

VI.1.2.Codage des données

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

Les patients seront identifiés par leur initiales, c'est à dire la première lettre du nom et du prénom, complétées par un numéro attribué à l'inclusion du patient et enfin par la lettre N si le patient est suivi à Nantes ou par P si le patient est suivi à Paris. Ce code sera la seule information qui figurera sur le CRF et qui permettra de rattacher à posteriori le CRF au patient.

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

VI.1.3.Traitement des données

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

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

VI.1.4. Analyse statistique

Sur le plan statistique les données quantitatives seront décrites par leurs moyennes et l'écart-type. Les comparaisons univariées seront effectuées entre les groupes AVK et AOD par un test de Wilcoxon. Les corrélations entre saignement et traitements, test biologiques, nombres de dents extraites et durée d'intervention seront examinées à l'aide du test de Fisher.

VII. Sécurité

VII.1. Evènements indésirables :

Un événement indésirable est défini comme toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique et qui n'est pas nécessairement liée au produit sur lequel porte cette recherche.

Tous les événements indésirables rencontrés au cours de l'étude, qui sont constatés par le chirurgien ou rapportés par le patient, seront consignés dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

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

VII.1.1. Evènements indésirables attendus

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

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

VII.1.2. Evènements indésirables inattendus

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

VII.1.3. Comité de surveillance indépendant

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

d'autre part du fait qu'aucun risque collectif n'est envisagé.

VIII. Aspects administratifs et réglementaires

VIII.1. Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'à l'organisme de rattachement de la personne responsable de la recherche ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, l'organisme de rattachement de la personne responsable pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

VIII.2. Données informatisées et soumission à la CNIL

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

VIII.3. Considérations éthiques :

VIII.3.1. Information du patient

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

VIII.3.2. Comité de Protection des Personnes

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

VIII.3.3. Amendements au protocole

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par le responsable de la recherche pour avis au comité de protection des personnes concerné.

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

La note d'information devra faire l'objet de modification si nécessaire.

Résumé

Titre de l'étude	Evaluation du risque hémorragique après extraction(s) dentaire(s) chez des patients traités par un des nouveaux anticoagulants oraux. Projet RHEDNACO
Mots clés	AOD, Chirurgie orale, saignement, recommandation
Nombre de centres prévus	2 centres : Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière et Centre Hospitalier Universitaire de Nantes
Type d'étude	Recherche non interventionnelle
Planning de l'étude	Durée totale : 1 an dans un premier temps Durée de suivi par patient : 7 jours
Design de l'étude	Multicentrique Contrôlée Prospective
Objectifs de l'étude	Objectif principal : Evaluer le risque de saignement après extraction(s) dentaire(s) sans modification du traitement anticoagulant par AOD. Objectif(s) secondaire(s) : Comparer l'incidence de saignement post-opératoire entre les patients traités par AVK et les patients traités par AOD en appliquant les mesures des recommandations de prise en charge des patients traités par AVK lors d'une chirurgie orale. (SFCO)
Nombre de cas prévisionnel	Il est prévu d'inclure dans un premier temps 30 patients traités par PRADAXA®, XARELTO® ou ELIQUIS® et 30 patients traités par PREVISCAN® afin de générer des données préliminaires.

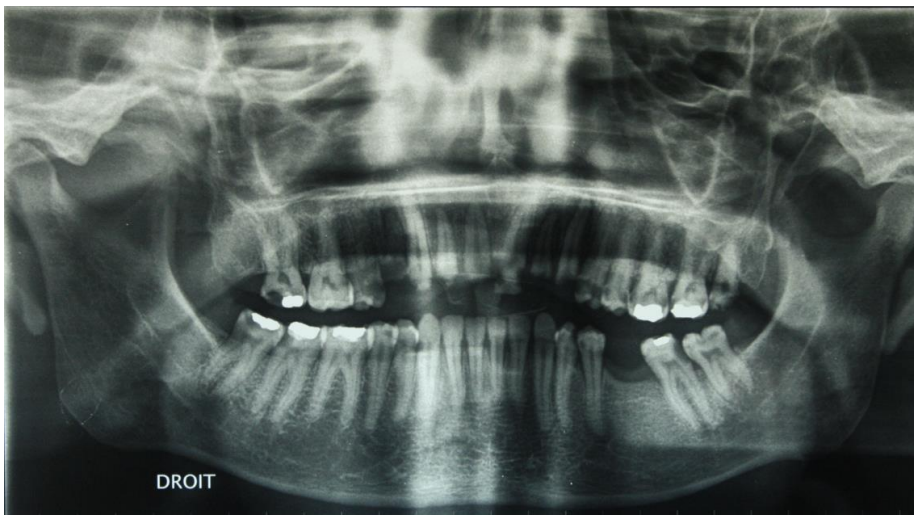
	En fonction de ces données, il pourra être envisagé dans un second temps, d'étendre le nombre de patient.
Calendrier des différentes visites et des différents examens	<ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} consultation à J-7: Consultation pré-opératoire : justification de l'intervention, explication des différentes modalités opératoires et post-opératoires et les éventuelles complications. Recueil du consentement éclairé. - Prélèvement sanguin obligatoire à J-1 pour le groupe AVK ou le matin même de l'intervention à J0 pour le groupe AOD. - 2^{ème} consultation à J0: intervention chirurgicale puis surveillance du patient pendant 2 heures. En cas d'absence de complications, retour au domicile. Dans le cas contraire, une prolongation de la surveillance sera mise en place, voire une hospitalisation. - 3^{ème} consultation : A J+7, consultation post-opératoire : contrôle de l'absence de complication.
Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion	<p>Critères d'inclusion :</p> <p>Patients traités par un traitement antithrombotique nécessitant une ou plusieurs extraction(s) dentaire(s).</p> <p>Patients affiliés à la sécurité sociale ayant signés un consentement éclairé.</p> <p>Critères d'exclusion :</p> <p>Patients ayant une déficience mentale, patients qui refusent ou patients non compliants.</p>
Critère de jugement principal	Incidence de saignement des patients sous AOD en cas de poursuite du traitement
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Comparer le taux de saignement entre les patients traités par AOD aux patients traités par AVK

IX. Illustration du protocole d'hémostase mis en œuvre

Ci-après une illustration des différentes étapes du protocole d'hémostase mis en œuvre dans cette étude clinique.

Il s'agit ici d'un patient de 32 ans nécessitant des extractions multiples. Lors de la première séance, 21 22 et 23 ont été extraites.

Photo pré-opératoire :



Panoramique dentaire

Per-opérateur :



Syndesmotomie



Extraction au davier



Alvéoles déshabitées

Hémostase :



Comblement alvéolaire au SURGICEL®



Sutures en points séparés



SURGICEL® imprégné
de DERMABOND®



Collage supra-alvéolaire

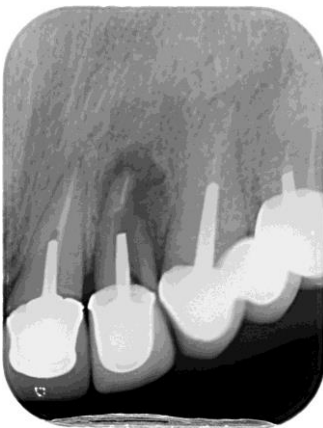
X. Faisabilité du protocole de recherche

Afin d'étudier la faisabilité de ce protocole, nous avons utilisé trois dossiers de patients traités par anticoagulants (2 par AOD et 1 par AVK) pour tester le carnet d'observation clinique envisagé dans ce protocole d'étude.

Dossier n°1 :

Madame M., née le 10 novembre 1932. La patiente est traitée par PRADAXA® 110mg pour une fibrillation atriale non valvulaire.

La patiente est adressée dans l'unité fonctionnelle de chirurgie orale pour l'extraction de la 22 qui est fracturée et qui présente une infection d'origine dentaire (voir radio ci-après).



Radio rétro-alvéolaire pré-opératoire.

La patiente étant traitée par AOD, un TP, un TCA ainsi qu'une clairance de la créatinine ont été demandés.

		Valeurs de référence	Antérieurs
TAUX DE PROTHROMBINE			
(Technique : Chronométrique ; Néoplastine STAGO)			
Temps de Quick du témoin . . .	12.6 sec		
Temps de Quick du patient . . .	17.5 sec		
Taux de prothrombine	49 %	sup. à 70	
Résultat(s) contrôlé(s)			
TEMPS DE CEPHALINE KAOLIN			
(Technique : Chronométrique ; Céphascreen STAGO)			
Temps du témoin	30.0 sec		
Temps du patient	54.0 sec		
Rapport patient/témoin	1,80	inf. à 1,20	
BIOCHIMIE SANGUINE			
		Valeurs de référence	Antérieurs
CREATININE	7,3 mg/l 64,6 umol/l	5,1 à 9,5 45,1 à 84,1	18/06/13 8,6
(Technique : Enzymatique - Roche Diagnostics)			
Age	81 ans		
ESTIMATION DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE :			
Calcul du MDRD	81,46 ml/mn	sup. à 60,00	18/06/13 67,59

Nous pouvons remarquer que le TP est bas et le TCA élevé. La clairance de la créatinine est quant à elle normale.

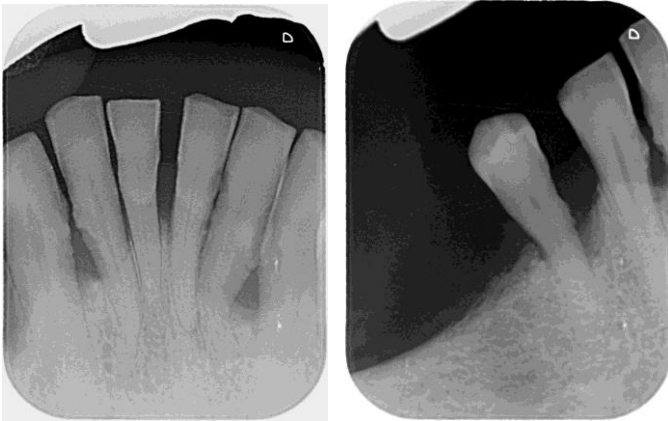
Résultats :

- En fin d'intervention, aucun saignement post-opératoire n'a été signalé à 10, 15 ou 20 minutes.
- Pendant la période de surveillance clinique, aucun saignement n'est survenu, la patiente a donc pu rentrer à son domicile avec la fiche d'informations sur la prévention des saignements ainsi que le questionnaire à remplir au domicile.
- Au domicile, un saignement est survenu à C5 c'est à dire entre 48h et 72h post-extraction. Conformément aux instructions, une compression de la plaie avec une compresse imbibée d'EXACYL® a été instaurée par la patiente. Elle a suffi à contrôler le saignement. La patiente n'a pas eu besoin de téléphoner ou de se déplacer aux urgences.
- Lors de la consultation post-opératoire à J+7, aucun saignement n'était à signaler, le site opératoire était en cours de cicatrisation.

Dossier n°2 :

Madame D., née le 29 avril 1944. La patiente est traitée par XARELTO® 20mg pour une fibrillation atriale non valvulaire.

La patiente est adressée dans l'unité fonctionnelle de chirurgie orale pour l'extraction de 32 et 45 pour raisons parodontales (voir radio ci-après).



La patiente étant traitée par AOD, un TP, un TCA ainsi qu'une clairance de la créatinine ont été demandés.

		Valeurs de référence	Antérieurs
TAUX DE PROTHROMBINE			
(Technique : Chronométrique ; Néoplastine STAGO) (1-6)			
Temps de Quick du témoin	12.6 sec		12.3
Temps de Quick du patient	27.6 sec		15.6
Taux de prothrombine	24 %	sup. à 70	02/12/13 57
TEMPS DE CEPHALINE KAOLIN			
(Technique : Chronométrique ; Céphascreen STAGO) (1)			
Temps du témoin	30.0 sec		
Temps du patient	42.9 sec		
Rapport patient/témoin	1,43	inf. à 1,20	
BIOCHIMIE SANGUINE			
Changement de technique et de valeurs de référence depuis le 3 avril 2013			
		Valeurs de référence	Antérieurs
CREATININE	7,6 mg/l 67,3 umol/l	5,1 à 9,5 45,1 à 84,1	03/03/14 8,1
(Technique : Enzymatique - Roche Diagnostics) (1)			
Age	69 ans		
ESTIMATION DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE :			
Calcul du MDRD	80,33 ml/mn	sup. à 60,00	03/03/14 74,63

Nous pouvons remarquer que le TP est bas et le TCA élevé. La clairance de la créatinine est quant à elle normale.

Résultats :

- En fin d'intervention, aucun saignement post-opératoire n'a été signalé à 10, 15 ou 20 minutes.
- Pendant la période de surveillance clinique, aucun saignement n'est survenu, la patiente a donc pu rentrer à son domicile avec la fiche d'informations sur la prévention des saignements ainsi que le questionnaire.
- Au domicile, aucun saignement n'est survenu.
- Lors de la consultation post-opératoire à J+7, aucun saignement n'a été signalé, le site opératoire était en cours de cicatrisation.

Dossier n°3 :

Monsieur B., né le 19 août 1951 est traité par PREVISCAN® pour une fibrillation atriale non valvulaire.

Le patient est adressé dans l'unité fonctionnelle de chirurgie orale pour une extraction multiple de 7 dents ; 31, 33, 34, 41, 42, 43, 44 non conservables (voir radio ci-après).



Le patient était traité par AVK, un INR et une clairance de la créatinine ont été demandés.

COAGULATION

Médicament prescrit *

Préviscan

Posologie*

0.75 ts les jours sauf mercredi 0.5

INR souhaité ou indication*

2 à 3

*: dernières infos connues par le LAM

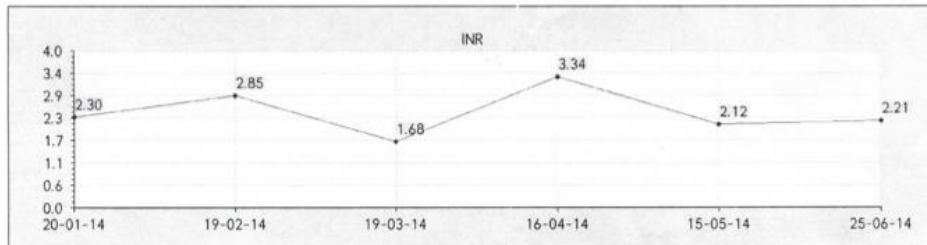
15-05-2014

INR

2,21

(ACL Top 500)

2,12

**BIOCHIMIE SANGUINE**

Créatinine

(Créatininase (mesure enzymatique standardisée IDMS))

7,6 mg/l
67,3 µmol/l(6,7-11,7)
(59,3-103,5)

12-11-2012

8,0

Nous pouvons remarquer que l'INR est inférieur à 3 et que la clairance à la créatinine est normale.

Résultats :

- En fin d'intervention, aucun saignement post-opératoire n'a été signalé à 10, 15 ou 20 minutes.
- Pendant la période de surveillance clinique, aucun saignement n'est survenu, le patient a donc pu rentrer à son domicile avec la fiche d'informations sur la prévention des saignements ainsi que le questionnaire.
- Au domicile, aucun saignement n'est survenu.
- Lors de la consultation post-opératoire à J+7, aucun saignement n'a été signalé, le site opératoire était en cours de cicatrisation.

Ces 3 dossiers montrent que ce protocole d'étude est aisément applicable dans l'unité fonctionnelle de chirurgie orale du CHU de Nantes. Ce protocole a reçu un avis favorable du CPP de Paris. La CNIL est actuellement en train de l'examiner.

XI. Conclusion

Ainsi qu'exposé dans ce travail, seul un nombre restreint d'études évaluent le risque hémorragique chez les patients traités par AOD, et aucune en chirurgie orale.

Dans ce domaine, il s'agirait de la première étude évaluant le risque hémorragique des AOD en calquant la conduite à tenir sur les anticoagulants de référence, les AVK. Ce protocole de recherche clinique serait une étude préliminaire. Il s'agirait d'une étude clinique prospective, multicentrique, non interventionnelle et contrôlée dans laquelle on compare un groupe test de 30 patients traités par AOD à un groupe référence de 30 patients traités par AVK.

La conclusion attendue de cette étude est que le risque hémorragique après extraction dentaire chez les patients traités par AOD ne présente pas de différence significative par rapport à celui observé chez les patients traités par AVK.

Si c'est le cas, les recommandations d'hémostase pour les patients traités par AVK pourraient aussi s'appliquer aux patients traités par les AOD.

De plus, le fait de générer des données préliminaires sur la prise en charge des patients traités par AOD en chirurgie orale permettrait de rassurer l'ensemble des chirurgiens dentistes qui n'avaient jusqu'à ce jour aucune recommandation sur la conduite à tenir chez ces patients.

Il est en effet important de créer au plus vite des recommandations scientifiquement fondées sur la prise en charge de ces patients, étant donné la croissance rapide du nombre de patients traités par AOD en France.

ANNEXE 1:

Questionnaire remis aux patients participants à l'étude RHEDNACO

Nom du patient :
Prénom du patient :

Date de l'intervention : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Date de sortie d'hospitalisation : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Heure de sortie : |_|_| h |_|_| min

**Rapporter dans les tableaux suivants les éventuels « saignement(s) »
survenu(s) à votre domicile entre la sortie d'hospitalisation et la consultation
de contrôle programmée à 1 semaine**

Le jour de l'intervention (J0)

Saignement(s) survenu (s) après votre sortie d'hospitalisation

Inscrire la date du jour	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
« Avez-vous eu un ou des saignement(s) dans la bouche ayant nécessité une compression avec une compresse imbibée d'EXACYL ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Combien ? »	_ _	
« Indiquez à quelle heure est survenu le 1 saignement »	_ _ h _ _ min	
« Avez-vous respecté et relu la fiche d'informations sur la prévention des saignements et leur gestion à domicile »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Avez-vous réussi à arrêter le(s) saignement(s) par simple compression à l'aide d'une compresse imbibée d'EXACYL ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Avez-vous appelé un Service d' Urgences ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Vous êtes-vous déplacés à un Service d' Urgences ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, préciser le nom de l'hôpital : _____		

Le lendemain de l'intervention (J1)

Saignement(s) survenu (s) à votre domicile

Inscrire la date du jour	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
« Avez-vous eu un ou des saignement(s) dans la bouche ayant nécessité une compression avec une compresse imbibée d'EXACYL ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Combien ? »	_ _	
« Indiquez à quelle heure est survenu le 1 saignement »	_ _ h _ _ min	
« Avez-vous respecté et relu la fiche d'informations sur la prévention des saignements et de leur gestion à domicile »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Avez-vous réussi à arrêter le(s) saignement par simple compression à l'aide d'une compresse imbibée d'EXACYL ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Avez-vous appelé un Service d' Urgences	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Vous êtes-vous déplacés à un Service d' Urgences ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, préciser le nom de l'hôpital : _____		

Le deuxième jour post-opératoire (J2)

Saignement(s) survenu (s) à votre domicile

Inscrire la date du jour	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
« Avez-vous eu un ou des saignement(s) dans la bouche ayant nécessité une compression avec une compresse imbibée d'EXACYL ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Combien ? »	_ _	
« Indiquez à quelle heure est survenu le 1 saignement »	_ _ h _ _ min	
« Avez-vous respecté et relu la fiche d'informations sur la prévention des saignements et de leur gestion à domicile »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Avez-vous réussi à arrêter le(s) saignement(s) par simple compression à l'aide d'une compresse imbibée d'EXACYL ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Avez-vous appelé un Service d' Urgences	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Vous êtes-vous déplacés à un Service d' Urgences ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, préciser le nom de l'hôpital : _____		

Le troisième jour post-opératoire (J+3)

Saignement(s) survenu (s) à votre domicile

Inscrire la date du jour	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
« Avez-vous eu un ou des saignement(s) dans la bouche ayant nécessité une compression avec une compresse imbibée d'EXACYL ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Combien ? »	_ _	
« Indiquez à quelle heure est survenu le 1 saignement »	_ _ h _ _ min	
« Avez-vous respecté et relu la fiche d'informations sur la prévention des saignements et de leur gestion à domicile »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Avez-vous réussi à arrêter le saignement par simple compression à l'aide d'une compresse imbibée d'EXACYL ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Avez-vous appelé un Service d' Urgences	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Vous êtes-vous déplacés à un Service d' Urgences ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, préciser le nom de l'hôpital : _____		

Après le 3

Saignement(s) survenu (s) à votre domicile

Inscrire la ou les date(s) du jour » :	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
« Avez-vous eu un ou des saignement(s) dans la bouche ayant nécessité une compression avec une compresse imbibée d'EXACYL ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Combien ? »	_ _	
« Indiquez à quelle heure est survenue le 1 saignement »	_ _ h _ _ min	
« Avez-vous respecté et relu la fiche d'informations sur la prévention des saignements et de leur gestion à domicile »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Avez-vous réussi à arrêter le saignement par simple compression à l'aide d'une compresse imbibée d'EXACYL ? »	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Avez-vous appelé un Service d' Urgences	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
« Vous êtes-vous déplacés à un Service d' Urgences ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, préciser le nom de l'hôpital : _____		

KOPPE Annick. – Les anticoagulants oraux directs en chirurgie orale : conduite à tenir et mise au point d'un protocole d'étude clinique. - 82p.; 1 fig.; 8 tabl.; 31 réf.; 30 cm.
(Thèse : Chir.Dent ; Nantes ; 2014)

RESUME :

A ce jour, il existe des recommandations en chirurgie orale pour les patients sous AVK. Il existe également des recommandations pour les patients sous AOD (anticoagulants oraux directs) hors chirurgie orale, mais aucune étude n'a évalué l'incidence du risque hémorragique lors d'une chirurgie orale chez ces patients. Il paraît donc indispensable de créer des données sur la prise en charge des patients sous AOD lors d'un acte de chirurgie orale.

Nous proposons la mise en place d'un protocole clinique nommé « Evaluation du risque hémorragique après extraction(s) dentaire(s) chez les patients traités par un nouveaux anticoagulants oraux ».

Notre hypothèse serait de calquer la prise en charge des patients sous AOD sur celle des patients sous AVK.

L'objectif principal de cette étude serait d'évaluer le risque de saignement après avulsion(s) dentaire(s) en cas de poursuite sans modification du traitement anticoagulant par AOD. L'objectif secondaire serait de comparer l'incidence de saignement post-opératoire entre des patients traités par AVK et des patients traités par AOD en appliquant les mesures des recommandations de la prise en charge des patients traités par AVK lors d'une chirurgie orale.

Ce protocole de recherche clinique serait une étude préliminaire. Il s'agirait d'une étude clinique prospective, multicentrique, non interventionnelle et contrôlée dans laquelle on compare un groupe test de 30 patients traités par AOD à un groupe référence de 30 patients traités par AVK.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Chirurgie Orale

MOTS CLES MESH :

Extraction dentaire – Anticoagulants – Hémorragie post-opératoire – Protocoles cliniques

Tooth extraction – Anticoagulants – Postoperative hemorrhage – Clinical protocols

JURY :

Président : Professeur Amouriq Y.

Directeur : Professeur Lesclous P.

Assesseur : Docteur Boëdec A.

Assesseur : Docteur Amador Del Valle G.

ADRESSE DE L'AUTEUR :

21 rue Flandres Dunkerque – 44100 Nantes

annick.koppe@gmail.com