

Année 2008

Thèse n° 22

Prise en charge du risque hémorragique en Odontologie :
rédaction des protocoles cliniques

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

JAMAIN Arnaud

(10 juin 1981)

le 26/06/2008 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Olivier LABOUX

Assesseur : Monsieur le Docteur Tony GOURE

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Léon Philippe CLERGEAU

Co-directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Sylvain LEBORGNE

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

SOMMAIRE

INTRODUCTION

1. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE ET DE LA COAGULATION

1.1. <u>Hémostase primaire</u>	11
1.1.1. <i>Les plaquettes ou mégacaryocytes</i>	12
1.1.2. <i>L'adhésion plaquettaire</i>	12
1.1.3. <i>L'activation plaquettaire</i>	13
1.1.4. <i>L'agrégation plaquettaire</i>	14
1.2. <u>La coagulation</u>	15
1.2.1. <i>Les protéines plasmatiques de la coagulation</i>	15
1.2.1.1. Les facteurs pro-coagulants.....	15
1.2.1.2. Les inhibiteurs de la coagulation.....	16
1.2.1.3. La synthèse des protéines plasmatiques	17
1.2.2. <i>Les plaquettes et l'endothélium dans la coagulation</i>	18
1.2.3. <i>Le facteur tissulaire</i>	19
1.2.4. <i>Les étapes de la coagulation</i>	19
1.2.4.1. La voie exogène	19
1.2.4.2. La voie endogène	19
1.2.4.3. L'activation du facteur II : la prothrombine.....	20
1.2.4.4. Le caillot de fibrine	20
1.2.4.5. Schéma récapitulatif.....	21
1.2.5. <i>Les systèmes d'inhibition de la coagulation</i>	21
1.2.5.1. Les serpins	21
1.2.5.2. Le système de la protéine C	22
1.2.5.3. L'inhibiteur de la voie exogène.....	22
1.3. <u>La fibrinolyse</u>	22
1.3.1. <i>Les enzymes de la fibrinolyse</i>	23
1.3.1.1. La plasmine	23
1.3.1.2. Les activateurs du plasminogène.....	23
1.3.1.3. L'activation leucocytaire	24

1.3.2. Les inhibiteurs de la fibrinolyse	24
1.3.2.1.L'anti-activateur du plasminogène de type 1	24
1.3.2.2.L'anti-activateur du plasminogène de type 2	24
1.3.2.3.L' α 2 anti-plasmine	25
1.3.3. La dégradation du fibrinogène et de la fibrine par la plasmine	25

2. **LES PATHOLOGIES LIMITANT L'HEMOSTASE**

2.1. <u>Les pathologies de l'hémostase primaire</u>	27
2.1.1. <i>Altération de la paroi vasculaire</i>	27
2.1.2. <i>Thrombopathies constitutionnelles</i>	27
2.1.2.1.Pathologies des récepteurs glycoprotéiques	28
2.1.2.1.1. Dystrophie thrombocytaire hémorragique (Syndrome de Bernard-Soulier).....	28
2.1.2.1.2. Thrombasthénie de Glanzman.....	28
2.1.2.2.Pathologies sécrétoires	29
2.1.2.2.1. Thrombopathies par pool vide.....	29
2.1.2.2.2. Thrombopathies par déficit en granules α (Syndrome des plaquettes grises)	29
2.1.2.3.Autres pathologies.....	29
2.1.2.3.1. Anomalie du facteur V plaquettaire (Thrombopathie Québec).....	29
2.1.2.3.2. Syndrome de Scott	30
2.1.3. <i>Thrombopathies acquises</i>	30
2.1.3.1.Thrombopathies médicamenteuses	30
2.1.3.2.Thrombopathies associées à une pathologie organique	31
2.1.3.2.1. Hémopathies.....	31
2.1.3.2.2. Insuffisance rénale chronique.....	31
2.1.3.2.3. Epuisement plaquettaire	31
2.1.3.2.4. Thrombopathies immunes	32
2.1.3.2.5. Hépathopathies chroniques	32
2.1.4. <i>Thrombopénies constitutionnelles</i>	32
2.1.4.1.Thrombopénies constitutionnelles microcytaires.....	33
2.1.4.2.Thrombopénies constitutionnelles normocytaires.....	33
2.1.4.2.1. Thrombopénie familiale et prédisposition aux leucémies.....	33
2.1.4.2.2. Amégacaryocytose congénitale.....	33

2.1.4.2.3.	Thrombopénie et absence de raduis	33
2.1.4.2.4.	Syndrome des plaquettes Québec.....	34
2.1.4.3.	Thrombopénies constitutionnelles macrocytaires	34
2.1.4.3.1.	Syndrome de May-Hegglin	34
2.1.4.3.2.	Syndrome de Bernard-Soulier	34
2.1.4.3.3.	Syndrome des plaquettes grises.....	35
2.1.4.3.4.	Syndrome de Jacobsen	35
2.1.5.	<i>Thrombopénies acquises</i>	35
2.1.5.1.	Reconnaissance d'une thrombopénie	36
2.1.5.2.	Etiologies.....	37
2.1.5.2.1.	Thrombopénies centrales par insuffisance de production	37
2.1.5.2.2.	Thrombopénies périphériques par excès de destruction	37
2.1.5.2.3.	Purpura thrombocytopénique idiopathique	38
2.1.6.	<i>Maladie de Willebrand</i>	39
2.1.6.1.	Physiologie	39
2.1.6.2.	Synthèse du facteur Willebrand	39
2.1.6.3.	Régulation de la synthèse	40
2.1.6.4.	Rôles du facteur Willebrand	41
2.1.6.5.	Diagnostic.....	41
2.1.6.6.	Classification.....	42
2.1.6.6.1.	Willebrand de type 1	42
2.1.6.6.2.	Willebrand de type 2	42
2.1.6.6.3.	Willebrand de type 3	43
2.1.6.7.	Les diagnostics différentiels.....	43
2.1.6.7.1.	Sujet normal	43
2.1.6.7.2.	Hémophilie A	43
2.1.6.7.3.	Pseudomaladie de Willebrand	44
2.1.6.7.4.	Syndrome de Willebrand acquis.....	44
2.2.	<u>Pathologies de la coagulation</u>	44
2.2.1.	<i>L'hémophilie</i>	44
2.2.1.1.	Physiologie	45
2.2.1.2.	Diagnostic.....	45
2.2.1.3.	Manifestations cliniques.....	46
2.2.2.	<i>Hémophilie acquise</i>	46

2.2.3. <i>Déficit des autres facteurs de la coagulation</i>	47
2.2.3.1. Déficit en facteur XI	47
2.2.3.2. Déficit en facteur V	48
2.2.3.3. Déficit en facteur V et VIII	48
2.2.3.4. Déficit en facteur VII	48
2.2.3.5. Déficit en facteur X	49
2.2.3.6. Déficit en facteur II	49
2.2.3.7. Déficit en fibrinogène	49
2.2.3.8. Déficit en facteur XII	50
2.2.3.9. Déficit en facteur XIII	50
2.2.4. <i>Avitaminose K</i>	51
2.2.4.1. Physiologie	51
2.2.4.2. Diagnostic	51
2.2.4.3. Signes cliniques	52
2.2.5. <i>Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)</i>	52
2.2.5.1. Physiologie d'acquisition d'une CIVD	52
2.2.5.1.1. Facteurs déclenchants	53
2.2.5.1.2. Facteurs favorisants	53
2.2.5.1.3. Facteurs aggravants	53
2.2.5.2. Formes cliniques	54
2.2.5.2.1. Les CIVD cliniques	54
2.2.5.2.2. Les CIVD cliniques compliquées	54
2.2.5.2.3. Les CIVD biologiques	54
2.2.5.3. Diagnostic des CIVD	54
2.2.5.4. Diagnostic différentiel	55
2.2.5.4.1. Fibrinogénolyse primitive	55
2.2.5.4.2. Insuffisance hépatique sévère	55
2.2.6. <i>Les atteintes hépatiques</i>	55
2.2.7. <i>Les atteintes rénales</i>	56
2.3. <u>Pathologies de la fibrinolyse</u>	57
2.3.1. <i>Hyperfibrinolyse</i>	57
2.3.2. <i>Déficits constitutionnels en inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse</i>	57

3. LES MEDICAMENTS LIMITANT L'HEMOSTASE

3.1. <u>Les agents anti-plaquettaires</u>	58
3.1.1. <i>L'aspirine ou acide acétylsalicylique (KARDEGIC®)</i>	58
3.1.1.1. Pharmacologie	58
3.1.1.2. Indications	59
3.1.1.3. Contre-indications	59
3.1.1.4. Effets indésirables	59
3.1.1.5. Modalités de prescription	59
3.1.2. <i>La ticlopidine (TICLID®)</i>	60
3.1.2.1. Pharmacologie	60
3.1.2.2. Indications	60
3.1.2.3. Contre-indications	60
3.1.2.4. Effets indésirables	61
3.1.2.5. Modalités de prescription	61
3.1.3. <i>Le clopidogrel (PLAVIX®)</i>	61
3.1.3.1. Pharmacologie	61
3.1.3.2. Indications	62
3.1.3.3. Contre-indications	62
3.1.3.4. Effets indésirables	62
3.1.3.5. Modalités de prescription	63
3.1.4. <i>Les antagonistes de la GPIIb/IIIa</i>	63
3.1.4.1. L'abciximab (REOPRO®)	63
3.1.4.2. Le tirofiban (AGRASTAT®)	64
3.2. <u>Les anticoagulants</u>	65
3.2.1. <i>Les modificateurs de la synthèse des facteurs pro-coagulants : les anti-vitamines K (AVK)</i>	65
3.2.1.1. Pharmacologie	65
3.2.1.2. Indications	66
3.2.1.3. Contre indications	66
3.2.1.4. Les différentes spécialités	67
3.2.1.5. Informations du patient	67
3.2.1.6. Modalités de prescription	67
3.2.1.7. Surveillance	68
3.2.2. <i>Les inhibiteurs de la thrombine et du facteur Xa : les héparines</i>	69
3.2.2.1. Pharmacologie	69

3.2.2.2.Indications	70
3.2.2.3.Contre indications	70
3.2.2.4.Les différentes spécialités	71
3.2.2.5.Modalités de prescription	71
3.2.2.6.Effets indésirables	72
3.3. <u>Les nouveaux anticoagulants</u>	73
3.3.1. <i>Le Danaparoïde (ORGARAN®)</i>	73
3.3.1.1.Pharmacologie	73
3.3.1.2.Indications	74
3.3.1.3.Contre indications	74
3.3.1.4.Effets indésirables	74
3.3.2. <i>Les hirudines</i>	74
3.3.2.1.La Lépirundine (REFLUDAN®)	74
3.3.2.2.La Désirudine (REVASC®)	75
3.4. <u>Les antifibrinolytiques</u>	76
3.4.1. <i>L'aprotinine (TRASYLOL®)</i>	76
3.4.1.1.Pharmacologie	76
3.4.1.2.Indications	76
3.4.1.3.Contre indications	76
3.4.1.4.Effets indésirables	77
3.4.2. <i>L'acide tranexamique</i>	77
3.4.2.1.Pharmacologie	77
3.4.2.2.Indications	77
3.4.2.3.Contre indications	78
3.4.2.4.Modalités de prescription	78
3.4.2.5.Effets indésirables	78

4. GESTION PRE-OPERATOIRE

4.1. <u>Evaluation du risque hémorragique opératoire</u>	79
4.1.1. <i>Interrogatoire</i>	79
4.1.1.1.Le contexte général	79
4.1.1.2.Les antécédents	80
4.1.1.2.1. Familiaux.....	80
4.1.1.2.2. Personnels.....	80

4.1.1.3.Cas particuliers : enfants et nourrissons	80
4.1.1.4.Résultats et interprétation	81
4.1.1.5.Intérêts et limites	81
4.1.2. <i>Examen clinique et radiologique</i>	82
4.1.3. <i>Facteurs de risques pour les patients sous agents anti-plaquettaires</i>	82
4.1.4. <i>Facteurs de risques pour les patients sous anti-vitamine K</i>	83
4.2. <u>Examens biologiques</u>	84
4.2.1. <i>Les différents tests</i>	84
4.2.1.1.La numération plaquettaire.....	84
4.2.1.2.Le temps de céphaline activée.....	84
4.2.1.3.Le temps de Quick plasmatique	85
4.2.1.4.Le temps de saignement	86
4.2.1.5.PFA.....	86
4.2.2. <i>Pour les patients sous agents anti-plaquettaires</i>	87
4.2.3. <i>Pour les patients sous anti-vitamine K</i>	87
4.2.4. <i>Intérêt</i>	88
4.3. <u>Gestion des traitements</u>	88
4.3.1. <i>Pour les patients sous agents anti-plaquettaires</i>	88
4.3.1.1.Rapport bénéfice/risque de l'arrêt ou du maintien du traitement.....	88
4.3.1.2.Traitement substitutif	90
4.3.2. <i>Pour les patients sous anti-vitamine K</i>	91
4.3.2.1.La poursuite du traitement.....	92
4.3.2.2.Le relais des anti-vitamines K par les héparines	92
4.3.2.3.Arrêt sans relais	93
4.4. <u>Décision de prise en charge</u>	94

5. GESTION PER-OPERATOIRE

5.1. <u>Les anesthésies</u>	96
5.1.1. <i>Anesthésie locale</i>	96
5.1.2. <i>Anesthésie locorégionale</i>	97
5.1.3. <i>Anesthésie générale</i>	97
5.2. <u>Déroulement de l'acte</u>	98
5.3. <u>Hémostase</u>	99
5.3.1. <i>Patients traités par agents anti-plaquettaires</i>	99

5.3.1.1.Revue de la littérature	99
5.3.1.2.Bilan	101
5.3.2. <i>Patients traités par anti-vitamines K</i>	104
5.3.2.1.Revue de la littérature	104
5.3.2.2.Bilan	115

6. GESTION POST-OPERATOIRE

6.1. <u>Immédiate</u>	118
6.2. <u>En cas de saignement</u>	121

CONCLUSION

ANNEXES

INTRODUCTION

Au cabinet dentaire, le chirurgien-dentiste se trouve fréquemment confronté au problème de la prise en charge de patients traités par agents anti-plaquettaires ou anticoagulants ; le bénéfice de ces médicaments en terme de santé publique n'est plus à démontrer.

Les agents anti-plaquettaires sont très présents dans les prises en charge médicamenteuses quotidiennes de nombreux patients. Ils sont souvent prescrits chez les personnes âgées pour prévenir le risque thrombotique.

De plus, diverses pathologies notamment cardio-vasculaires nécessitent un traitement par anti-vitamines K de même que les maladies thromboemboliques touchant une grande partie de la population.

De ce fait, le chirurgien-dentiste se retrouve régulièrement confronté à ces patients auxquels il convient d'ajouter ceux présentant des pathologies de l'hémostase et de la coagulation.

Leur prise en charge en chirurgie buccale au sein d'un cabinet dentaire reste difficile et controversée ; ce domaine est actuellement très évolutif tant de part l'évolution des nouvelles techniques mises à notre disposition que par l'évolution des recherches et a fait l'objet de recommandations récentes.

La question principale de ce travail est de savoir comment et sous quelles conditions le praticien peut intervenir auprès de tels patients.

Compte tenu de l'importante littérature à ce sujet et des divergences fréquentes d'un auteur à l'autre quant aux protocoles utilisables, il n'est pas toujours évident pour le chirurgien dentiste de faire la part des choses entre le maintien du traitement ou l'arrêt avec mise en place d'un relais.

L'objectif de ce travail est de proposer, à partir des données récentes dans ce domaine, des protocoles les plus fiables possible pouvant être réalisables au sein d'un cabinet dentaire avec ce type de patients.

Dans une première partie nous évoquerons toute la physiologie liée à l'hémostase et à la coagulation afin de comprendre les mécanismes mis en jeu. Cela nous permettra de

développer dans une deuxième partie les pathologies découlant de déficit au niveau des processus physiologiques vus précédemment de même que les médicaments limitant l'hémostase et la coagulation.

Nous traiterons dans une autre partie la gestion pré-opératoire des patients traités par agents anti-plaquettaires ou anti-coagulant dans un cabinet dentaire.

Ensuite nous évaluerons le risque et la prise en charge en per-opératoire puis en post-opératoire.

Tout au long de ces chapitres, nous discuterons des différents types de protocoles majoritairement utilisés avec leurs avantages et leurs inconvénients.

Ce travail a abouti à la proposition de protocoles les plus en accord possible avec les différentes orientations actuelles mais ne se voulant en aucun cas exhaustif.

I) PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE ET DE LA COAGULATION

L'hémostase et la coagulation sont l'ensemble des processus qui vont nous permettre d'interrompre les saignements dus à des lésions vasculaires traumatiques par la prise en masse du sang. Elles se déroulent selon trois temps : l'hémostase primaire, la coagulation proprement dite et la fibrinolyse.

Ces réactions s'effectuent en présence de facteurs pro coagulants. Une insuffisance de ces facteurs conduit à un dysfonctionnement et donc à un risque hémorragique, un excès induit un risque de thrombose.

1.1) Hémostase primaire (55)

Elle peut également prendre le nom de temps pariéto-vasculo-plaquettaire. Des interactions dynamiques entre des composants fixes ou vasculaires et des composants circulants ou sanguins vont permettre la formation du clou plaquettaire (thrombus) dont le but est d'obstruer la brèche vasculaire. Ces mêmes mécanismes qui vont conduire à l'arrêt du saignement peuvent engendrer une thrombose en cas d'activation trop importante.

Le principal agent de cette première phase est la plaquette sanguine ou thrombocyte.

Au sein de l'hémostase primaire, nous pouvons mettre en évidence deux temps distincts : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

Le temps vasculaire correspond à la vasoconstriction, consécutive à la rupture de l'endothélium vasculaire. Cette constriction a une origine réflexe. Des vasoconstricteurs libérés par la plaquette activée vont potentialiser cette réaction : adrénaline, sérotonine (5HT), thromboxane A₂, ... On a alors une réduction du débit sanguin qui va permettre l'adhésion plaquettaire aux tissus lésés. Les conditions circulatoires au sein du réseau sanguin vont donc avoir un rôle important.

Le temps plaquettaire est quant à lui un enchaînement de mécanismes coopératifs et concomitants qui vont aboutir à la formation du clou plaquettaire et à l'arrêt du saignement par obturation de la brèche vasculaire.

1.1.1) Les plaquettes ou mégacaryocytes

Les plaquettes sont des cellules anucléées dont la durée de vie moyenne est de 8 à 10 jours. Elles sont produites au cours de la thrombopoïèse, qui correspond à l'ensemble des phénomènes aboutissant au turn-over du pool plaquettaire. Elles ont une forme discoïde et sont, en règle générale, au nombre de 150000 à 450000/mm³ de sang. Elles sont remplies de granulations de plusieurs types : on cite par exemple les granules denses type α qui contiennent le facteur IV, le fibrinogène, la β thromboglobuline, le facteur Willebrand, la fibronectine...Leurs cytoplasmes peuvent également contenir des mitochondries, des canalicules et des vacuoles d'origines distinctes.

Leur membrane plasmique est une double couche de phospholipides et de glycolipides. De nombreux canaux ioniques assurent les différents flux de sodium (Na⁺), de potassium (K⁺) et surtout de calcium (Ca²⁺). De nombreuses glycoprotéines se trouvent également sur cette membrane. Celles-ci sont des molécules adhésives qui ont un rôle essentiel dans l'agrégation plaquettaire (ex : la glycoprotéine IIb/IIIa). Cette membrane est également composée de récepteurs à divers messagers qui par stimulation pourront accentuer ou réduire l'agrégabilité des plaquettes. Ceux qui l'accentueront sont les récepteurs de la thrombine, de l'ADP, du PAF,...Ceux qui la réduiront sont les récepteurs de la PGI₂, de l'adénosine de type A₂,...

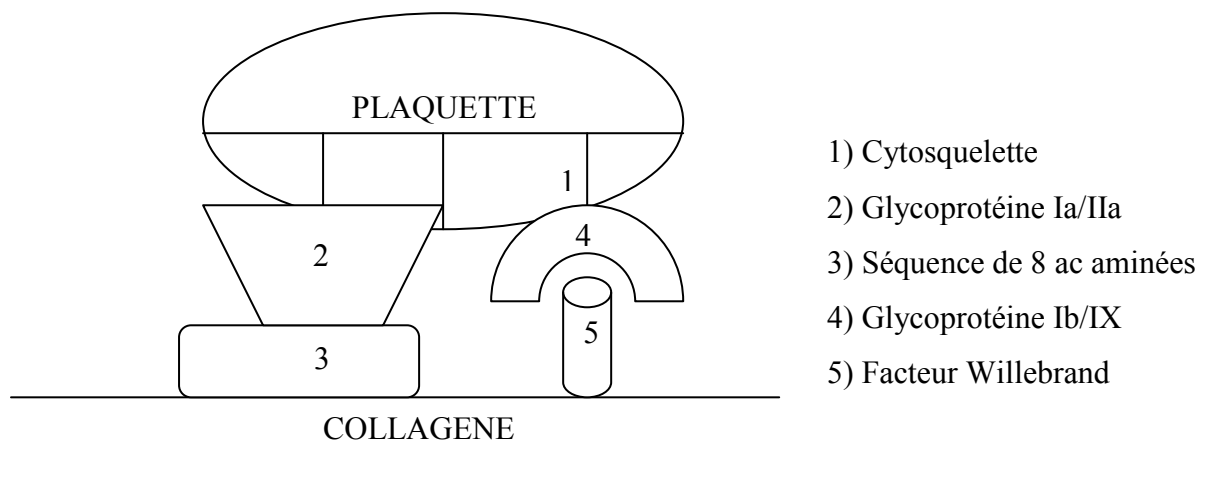
Une thrombopénie, correspondant à un taux anormalement bas de plaquettes dans le sang, peut signifier une insuffisance de production, une séquestration splénique, une augmentation de leur destruction ou leur consommation plus importante au niveau d'un caillot.

1.1.2) L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes vont adhérer à deux structures différentes : le collagène et les microfibrilles.

Elles vont se fixer au collagène de type III principalement par reconnaissance d'une séquence répétitive de huit acides aminés.

Pour l'adhésion aux structures micro fibrillaires, la plaquette va mettre en jeu différentes glycoprotéines et le facteur Willebrand. La GP Ia/Ia est une protéine membranaire impliquée dans l'adhésion. Elle se fixe à la séquence d'acides aminés reconnue au sein du collagène. Le complexe GP Ib/GP IX n'est pas retrouvé au sein de la membrane plaquettaire. Il est seulement relié au cytosquelette sous membranaire. Il a pour but de reconnaître le facteur Willebrand sous activé par fixation aux structures sous endothéliales.



Les conditions circulatoires ont ici un rôle important dans le mode d'adhésion des plaquettes. Dans des situations où les forces de cisaillement vont être élevées comme dans les vaisseaux de faible diamètre, les plaquettes vont massivement utiliser le facteur Willebrand et de ce fait adhérer de manière préférentielle aux micros fibrilles. Dans les plus grands vaisseaux, où les forces de cisaillement seront moindres, les plaquettes adhéreront plus facilement au collagène et le facteur Willebrand sera moins nécessaire.

Une fois en place, la plaquette va s'activer et passer d'un état de repos à un état d'activité. C'est donc l'adhésion plaquettaire qui donne le signal de départ à la cascade d'évènements.

1.1.3) L'activation plaquettaire

Un changement morphologique des plaquettes a lieu durant cette phase ; elles deviennent sphériques et émettent des pseudopodes. Un remaniement complet des protéines membranaires a lieu.

Les premières plaquettes activées vont sécréter les contenus de leurs granules : ADP, sérotonine, thromboxane A2, PAF,... Ces substances vont avoir pour effet de recruter de nouvelles plaquettes. C'est un système de rétrocontrôle positif.

L'activation plaquettaire correspond à deux événements biochimiques. Le premier concerne l'élévation importante de la concentration de calcium dans le cytoplasme. Le second correspond à de nombreuses phosphorylations des systèmes moléculaires de la plaquette.

1.1.4) L'agrégation plaquettaire

C'est le processus physiologique par lequel les plaquettes se lient les unes aux autres en formant le clou plaquettaire.

Les plaquettes sont recrutées grâce à la libération des médiateurs par les premières plaquettes activées. Ce sont donc ces médiateurs qui constituent les voies de l'agrégation plaquettaire dont les principales sont : la voie de l'ADP, la voie des prostaglandines et la voie de la thrombine.

L'ADP est une molécule stockée dans les granules denses avec la sérotonine et les catécholamines. Ces deux dernières sont d'ailleurs considérées comme des potentialiseurs de l'agrégation plaquettaire.

La cyclooxygénase, assimilée à une prostaglandine, transforme l'acide arachidonique en endopéroxyde PGG₂ lui-même transformable en PGH₂ par une isomérase. Ces deux intermédiaires labiles peuvent être repris par la thromboxane synthétase pour être transformés en thromboxane A₂ (TXA₂). Celui-ci est un vasoconstricteur et un puissant agent proagrégant. Il aura donc une action simultanée sur les plaquettes et sur les cellules musculaires lisses du tissu sous endothélial. Le thromboxane A₂ est labile et s'hydrolyse rapidement en thromboxane B₂ qui va être plus stable mais inactif. Il sera utilisé comme marqueur de l'activation plaquettaire au cours des dosages.

La thrombine est la voie la plus puissante et la plus efficace du recrutement plaquettaire. Elle est générée en collaboration entre les plaquettes et la coagulation.

1.2) La coagulation (55)

Si l'hémostase primaire est l'ensemble des réactions cellulaires et moléculaires permettant la formation de l'agrégat plaquettaire au niveau de la lésion vasculaire, la coagulation est une cascade de réaction enzymatique impliquant les facteurs de la coagulation. L'objectif final de cette étape est la transformation du fibrinogène soluble en filaments de fibrine insolubles qui vont alors encercler, dans leurs mailles, les cellules circulant dans le sang.

Ces deux processus sont simultanés et interdépendants, cependant, le processus de coagulation peut être caractérisé par trois éléments fondamentaux :

- il est localisé au niveau de la brèche ;
- les facteurs de la coagulation sont concentrés sur les membranes ce qui conditionne la rapidité de la réponse hémostatique et permet une amplification localisée des réactions enzymatiques ;
- des inhibiteurs plasmatiques limitent l'extension à distance de la lésion et permettent de maintenir la fluidité du sang.

1.2.1) Les protéines plasmatiques de la coagulation

1.2.1.1) Les facteurs pro coagulants

Dans cette famille, on distingue la thrombine et les treize facteurs de la coagulation. Ceux-ci sont désignés par des numéros en chiffres romains allant de I à XIII. Certains facteurs comme les III, IV et VI sont maintenant abandonnés. On trouve ces facteurs sous forme de précurseurs inactifs dans le sang. Lorsqu'ils sont activés par protéolyse, on leur adjoint la lettre « a ».

Certains de ces facteurs sont des pro-enzymes. On citera alors les facteurs II, VII, IX, XI et XII qui sont qualifiés de zymogène des sérines protéases. Le facteur XIII est, quant à lui, le zymogène d'une transglutaminase. Le zymogène est en réalité une molécule qui va par la suite donner un enzyme.

A l'inverse, certains facteurs ne sont pas des enzymes mais ont pour rôle d'accélérer les réactions enzymatiques. Les facteurs V et VIII sont, en fait, des cofacteurs.

La thrombine provient de la prothrombine activée (facteur IIa) par le facteur Xa. A son rôle procoagulant s'ajoute un effet anticoagulant indirect qui résulte de l'interaction avec la thrombomoduline, molécule fixée à une cellule endothéliale. On a alors activation de la protéine C qui forme un complexe anticoagulant avec la protéine S. Ce complexe inactive les facteurs Va et VIIIa.

Nomenclature	Nom usuel	Demi-vie	Fonction
Facteur I	Fibrinogène	3 à 4 jours	Substrat
Facteur II	Prothrombine	3 à 5 jours	Zymogène
Facteur V	Proaccélérine	12 à 36 heures	Cofacteur
Facteur VII	Proconvertine	4 à 6 heures	Zymogène
Facteur VIII	Facteur anti-hémophilique A	10 à 16 heures	Cofacteur
Facteur IX	Facteur anti-hémophilique B	24 heures	Zymogène
Facteur X	Facteur Stuart	36 à 48 heures	Zymogène
Facteur XI	Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)	2 à 3 jours	Zymogène
Facteur XII	Facteur Hageman	2 jours	Zymogène
Facteur XIII	Facteur stabilisant de la fibrine (FSF)	7 jours	Zymogène

Tous ces facteurs sont mis en jeu dans les deux voies de la coagulation. La voie intrinsèque utilise les facteurs présents dans la circulation sanguine ; la voie extrinsèque utilise les facteurs tissulaires libérés lors de la lésion. Le facteur Xa constitue un carrefour entre ces deux voies.

1.2.1.2) Les inhibiteurs de la coagulation

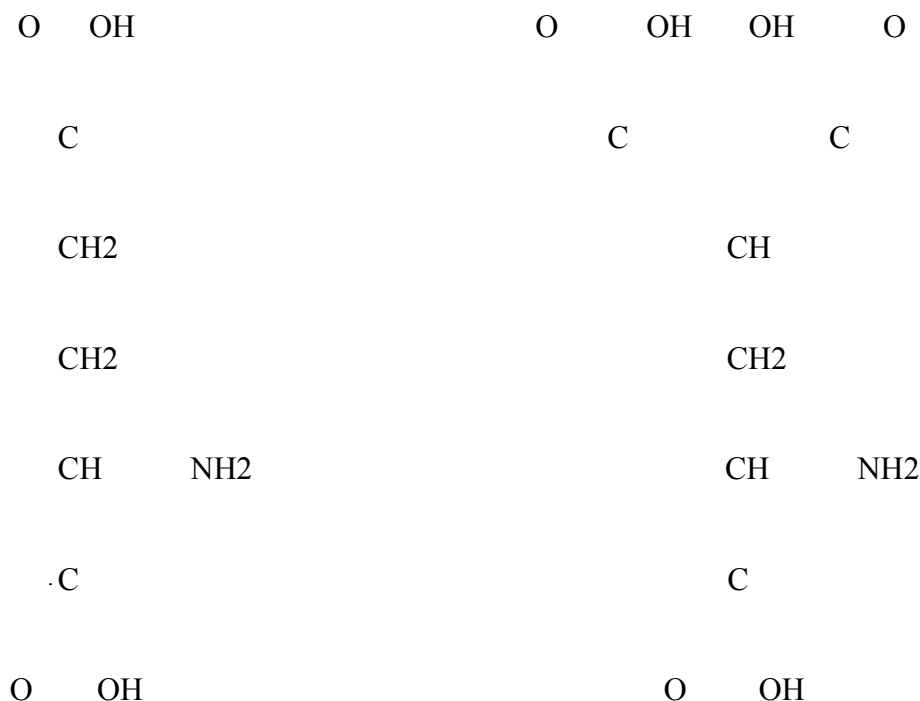
Leur déficience traduit une augmentation des risques d'accidents thrombotiques. Il existe deux grandes familles d'inhibiteurs : les inhibiteurs des sérines protéases (serpines) et le système de la protéine C.

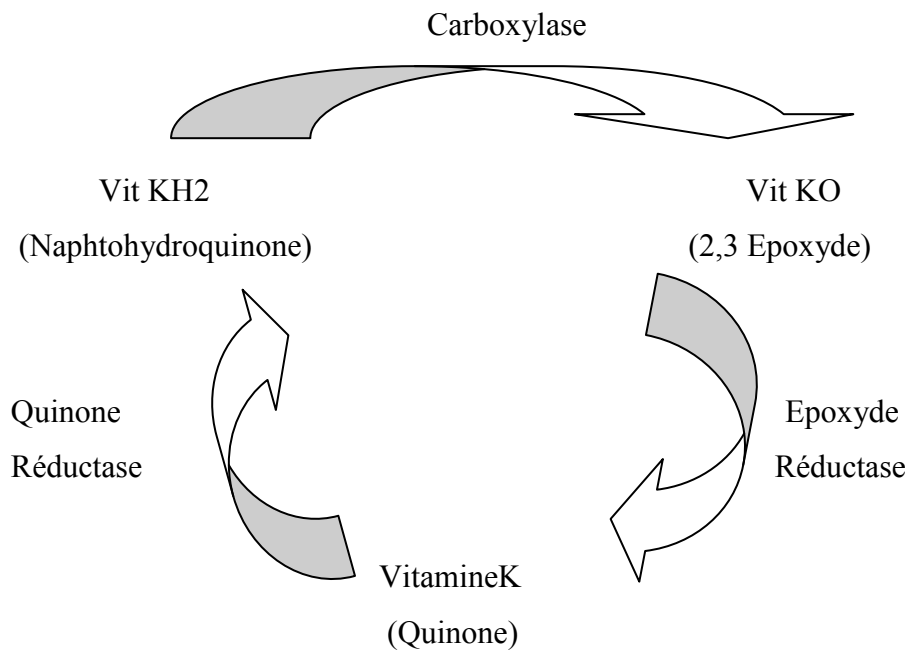
Les serpines forment des complexes covalents irréversibles avec les enzymes de la coagulation. Ce groupe comprend le cofacteur II de l'héparine et l'antithrombine III. Cette dernière neutralise pratiquement toutes les protéases à effets procoagulants sauf VIIIa. Elle inactive préférentiellement la thrombine activée (Facteur IIa) et le facteur Va.

Le système de la protéine C inclut deux protéines plasmatiques (les protéines C et S) et une protéine membranaire (la thrombomoduline). La protéine C est présente sous forme inactive dans le sang. Elle est activée par le complexe thrombine-thrombomoduline. Elle inactive alors les facteurs Va et VIIIa en les dégradant grâce au complexe formé avec la protéine S.

1.2.1.3) La synthèse des protéines plasmatiques

La majeure partie des facteurs de la coagulation et de ses inhibiteurs est synthétisée par le foie. La présence de vitamine K est nécessaire pour certains facteurs : elles sont appelées « protéines vitamine K dépendantes ». En réalité, la vitamine K n'est qu'un cofacteur d'une enzyme, une carboxylase, qui converti les résidus acides glutamiques (Glu) dans la région amino-terminale de certaines protéines en acide γ carboxyglutamique (Gla).





Les protéines concernées sont quatre cofacteurs de la coagulation (II, VII, IX et X) et deux inhibiteurs (protéines C et S). La protéine S est produite en dehors du foie, dans les plaquettes et les cellules endothéliales.

A l'inverse, le fibrinogène et les facteurs V, VIII et XIII ne sont pas « vitamine K dépendants ». Le fibrinogène est synthétisé dans l'hépatocyte où seules les molécules de fibrinogène complètement assemblées sont sécrétées. Il fait partie du groupe des protéines de la réaction inflammatoire aiguë.

Le facteur VIII est synthétisé dans le foie, la rate et le rein ; le foie n'est pas le lieu majoritaire. En effet, une insuffisance cellulaire hépatique s'accompagne souvent d'une augmentation du facteur VIII.

1.2.2) Les plaquettes et l'endothélium dans la coagulation.

Comme vu précédemment, lors de l'activation plaquettaire un remaniement membranaire a lieu. De nombreux phospholipides acides apparaissent à la surface membranaire permettant ainsi aux protéines plasmatiques « vitamines K dépendantes » de se fixer, par l'intermédiaire de ponts calcium. Une fois le facteur V fixé sur la membrane et activé, il fixe le facteur Xa. Les plaquettes sont donc le support d'assemblage des complexes enzymatiques de la coagulation et permettent à ce processus d'être localisé seulement où il est nécessaire. Ce phénomène est également lié à la non-thrombogénicité de l'endothélium ; qui n'est pas passive. En effet, un polysaccharide analogue à l'héparine, l'héparane sulfate, est

présent à la surface des cellules endothéliales et favorise l'action de l'antithrombine III. On retrouve également le système thrombomoduline-thrombine-protéine C.

1.2.3) Le facteur tissulaire

La glycoprotéine est capable de déclencher la voie exogène de la coagulation sanguine. Elle est présente dans la plupart des tissus mais son activité pro-coagulante est prédominante au niveau du cerveau, des poumons et du placenta. Cette activité est moindre dans les reins et la rate.

Cette glycoprotéine n'a pas d'activité enzymatique propre : elle est le cofacteur de l'activation du facteur VII.

1.2.4) Les étapes de la coagulation

1.2.4.1) La voie exogène

Le facteur tissulaire fixe le facteur VII en présence de calcium. Le facteur VII alors activé va former un complexe avec le calcium et le facteur tissulaire. Ce complexe a pour but d'activer le facteur X. Le facteur Xa exerce alors un rétrocontrôle positif sur le facteur VII, ce qui permet à ce dernier d'augmenter lui-même sa production.

1.2.4.2) La voie endogène

Le facteur XII se fixe, tout d'abord, au tissu endothélial sous-jacent en même temps que le kininogène. Ces deux molécules permettent, par la suite, la fixation de la prékallicréine et du facteur XI. Une fois fixé, le facteur XII est activé par protéolyse. Le facteur XIIa transforme alors la prékallicréine en kallicréine et active le facteur XI. Les facteurs XIa et XIIa exercent alors une action d'activation sur le facteur XII avec la kallicréine : on note une auto amplification du processus.

Le facteur XIa active également le facteur IX par protéolyse uniquement en présence de calcium. Le rôle du facteur IXa est d'activer le facteur X. Pour se faire, un complexe se forme dans lequel on retrouve :

- le facteur IXa qui joue le rôle de l'enzyme ;
- le facteur VIII : cofacteur protéique ;

- le facteur X : le substrat ;
- des ions calcium.

La constitution et l'ancrage de ce complexe potentialisent l'action enzymatique du facteur IXa. Une division plus rapide du facteur X est opérée. Au sein de ce complexe, le facteur VIII ne peut être actif que s'il a été activé au préalable par la thrombine ou les facteurs IXa ou Xa.

1.2.4.3) L'activation du facteur II : la prothrombine

Ces deux voies exogènes et endogènes aboutissent à une cascade finale commune. Elle a pour but de transformer la prothrombine en thrombine qui est la clé de la fibrinoformation. En effet, la thrombine transforme le fibrinogène en fibrine et active le facteur XIII. Le facteur XIIIa stabilise la fibrine.

L'activation de la thrombine se fait au sein d'un complexe appelé prothrombinase qui comprend le facteur Xa (l'enzyme), le facteur V (le cofacteur), le facteur II (le substrat) et des ions calcium. C'est au sein de ce complexe que le facteur Xa transforme la prothrombine en thrombine.

De plus, la thrombine peut agir sur sa propre formation en l'amplifiant ou en la diminuant. Elle active les facteurs V, VII, VIII, XI et les plaquettes pour l'amplifier. Elle la diminue en étant un activateur physiologique de la protéine C.

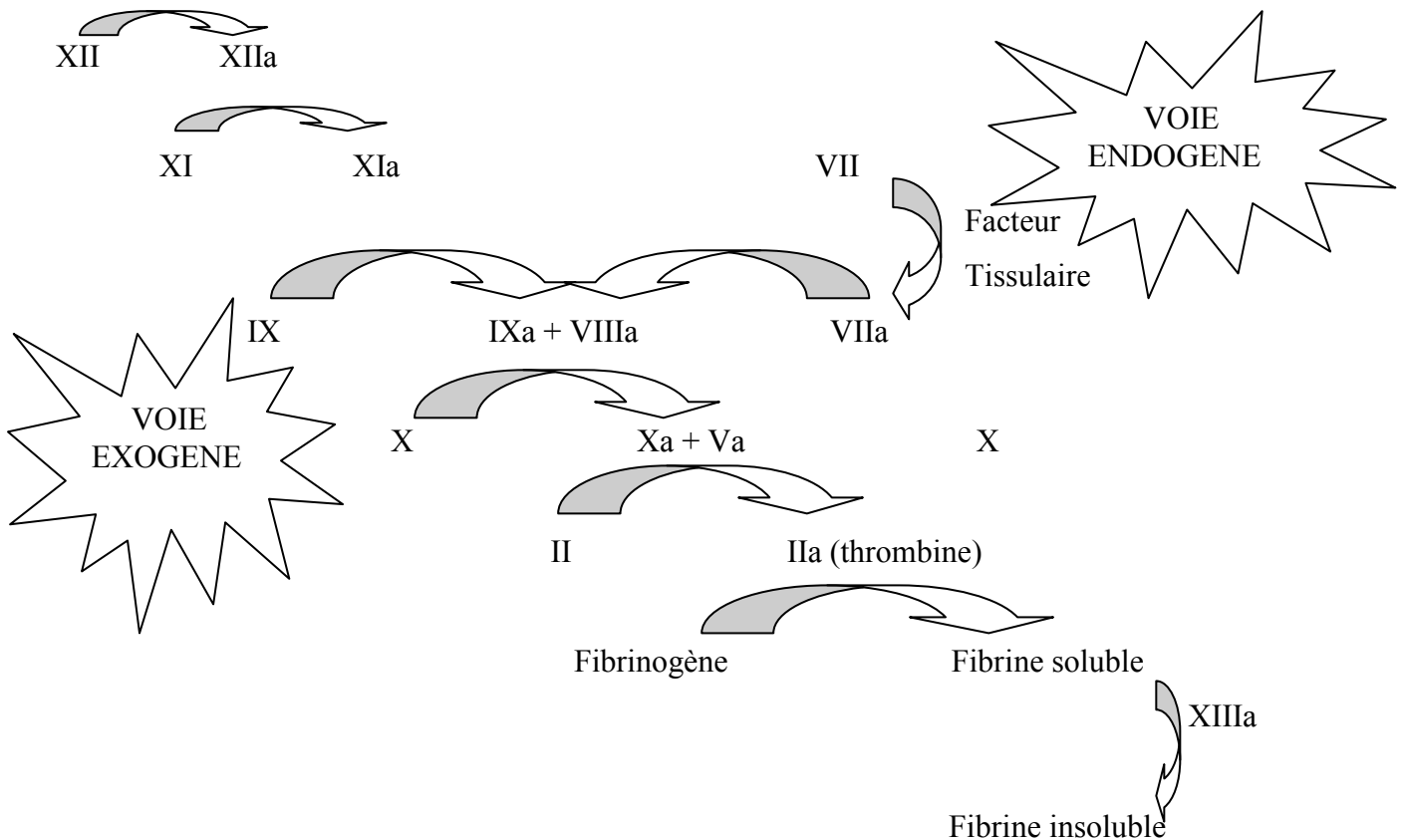
Il est important de noter que l'activation du facteur XI par la thrombine pourrait suffire à déclencher la voie endogène. Ce n'est pas à proprement parler une voie d'initiation de la coagulation mais plutôt une voie de consolidation du processus hémostatique.

1.2.4.4) Le caillot de fibrine

Une fois stabilisée, la fibrine possède des propriétés hémostatiques dues à sa capacité d'arrêter le saignement par oblitération des brèches vasculaires. Le réseau de fibrine formé englobe des hématies, des leucocytes et principalement des plaquettes.

A partir du moment où le caillot fibrino-plaquettaire est constitué, une protéine plaquettaire, l'actomyosine, va exercer son activité contractile et permettre la rétraction du caillot.

1.2.4.5) Schéma récapitulatif



1.2.5) Les systèmes d'inhibition de la coagulation

Ces différents systèmes ont pour but de protéger l'organisme contre les phénomènes d'extension de la coagulation à distance du point d'appel.

1.2.5.1) Les serpins

Ce sont des serines protéases dont la plus importante est l'anti-thrombine III.

Cette enzyme neutralise l'activité enzymatique de la thrombine ainsi que celle de la majorité des facteurs de la coagulation. Elle agit sur les facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa et la kallikréine. Son action est rapide sur la thrombine et le facteur Xa : elle est en générale inférieure à deux minutes. Il faudra, en revanche, entre dix et vingt-cinq minutes pour inactiver les autres facteurs.

Les facteurs IXa et Xa se trouvent protégés de l'action de l'antithrombine III quand ils sont fixés à la surface des plaquettes activées. Ce mécanisme permet de prolonger la production de thrombine dans le caillot hémostatique.

L'anti-thrombine III exerce son action inhibitrice en formant un complexe au sein duquel l'enzyme est inactivée. La formation de ces complexes est lente mais peut se trouver accélérer en présence d'héparine qui peut alors jouer le rôle de catalyseur. Elle peut augmenter de 2000 à 3000 fois la vitesse de formation des complexes. Une fois formés, ces complexes sont stables.

La paroi vasculaire contient de l'héparane sulfate, un analogue de l'héparine, qui tient une place importante dans les mécanismes de contrôle et de régulation de la coagulation.

1.2.5.2) Le système de la protéine C

Ce mécanisme d'inhibition met en jeu deux protéines plasmatiques : les protéines C et S. Une protéine membranaire des cellules endothéliales est également sollicitée : il s'agit de la thrombomoduline.

La protéine C est le zymogène d'une sérine protéase. Elle acquiert son activité enzymatique sous l'action de la thrombine complexée à la thrombomoduline.

Ce système agit sur les facteurs Va et VIIIa en les dégradant par protéolyse. Cette réaction enzymatique nécessite la présence de calcium et d'un cofacteur : la protéine S.

Le système d'inhibition par la protéine C est régulé par un inhibiteur spécifique que l'on nomme : « inhibiteur de la protéine C activée ».

1.2.5.3) L'inhibiteur de la voie exogène

C'est le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), inhibiteur plasmatique qui est produit par la cellule endothéliale. Il reconnaît et neutralise le facteur Xa. Le complexe ainsi formé bloquera l'activité du complexe « facteur tissulaire-facteur VIIa ».

1.3) La fibrinolyse (55)

Cette étape consiste en la lyse des dépôts de fibrine intra- et extra-vasculaires par la plasmine. Elle va « débarrasser » la circulation sanguine des caillots de fibrine afin d'éviter son accumulation et permettre la « reperméabilisation » des vaisseaux.

La plasmine est obtenue par activation d'un précurseur : le plasminogène.

On distingue deux étapes : la transformation du plasminogène en plasmine et la fibrinolyse proprement dite.

1.3.1) Les enzymes de la fibrinolyse

1.3.1.1) La plasmine

Le plasminogène est synthétisé par le foie. Il est transformé en plasmine par des activateurs. Cette activation correspond au clivage d'une liaison entre acides aminés.

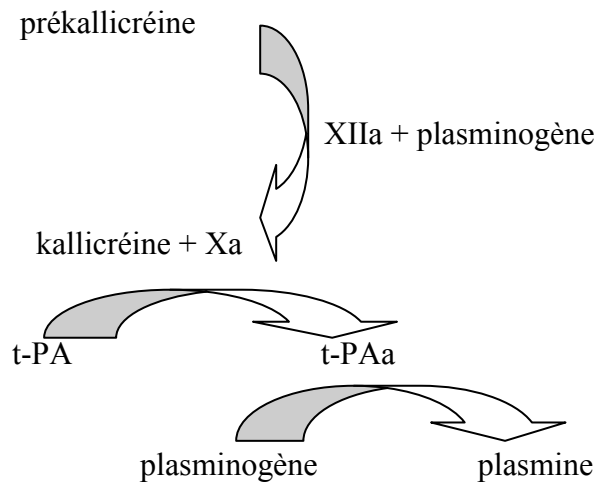
Le spectre d'action de la plasmine est assez large. Lorsque sa formation excède la capacité de ses inhibiteurs, de nombreux composants peuvent être dégradés : le fibrinogène, les facteurs V, VIII et X, certains fragments du complément...

1.3.1.2) Les activateurs du plasminogène

Le t-PA (Tissue Plasminogen Activator) est synthétisé et libéré par les cellules endothéliales. Il circule dans le sang lié à son inhibiteur spécifique : le PAI-1 et, est rapidement éliminé par le foie. Sous l'action de la plasmine, du facteur Xa et de la kallicréine, il se transforme en une forme plus active. Par ailleurs, sous cette forme, il sera inactivé plus rapidement par ses inhibiteurs.

Son activité est essentiellement fibrinolytique : il a une grande affinité pour la fibrine. Son action sur le plasminogène est potentialisée par la fibrine et il augmente la fixation de la plasmine à la fibrine.

Le facteur XII peut également activer le plasminogène. Par phénomène contact, le facteur XIIa, en présence de kininogène, agit sur la prékallicréine. Une fois activée, la kallicréine va être à son tour capable d'activer le t-PA.



1.3.1.3) L'activation leucocytaire

Il existe une activité fibrinolytique associée aux polynucléaires neutrophiles. Celle-ci est totalement indépendante de la présence de plasminogène. Deux enzymes sont impliquées : l'élastase et la cathépsine G.

1.3.2) Les inhibiteurs de la fibrinolyse

1.3.2.1) L'anti-activateur du plasminogène de type 1 (PAI 1)

Il existe sous trois formes. On peut le trouver :

- actif et capable de se lier au t-PA
- sous forme latente, inactive, mais pouvant être activée
- sous forme inactive obtenue après protéolyse de la forme active.

Chaque plaquette renferme une petite quantité de PAI 1. Celui-ci est libéré sous forme inactive après activation plaquettaire.

1.3.2.2) L'anti-activateur du plasminogène de type 2 (PAI 2)

Il a été mis en évidence dans le plasma des femmes enceintes et son taux plasmatique est proportionnel à l'âge gestationnel.

Il n'existe pas de formes latentes pour cet inhibiteur.

1.3.2.3) L' α 2 anti-plasmine (α 2AP)

C'est l'enzyme inhibitrice principale de la plasmine dans le plasma. Elle est synthétisée dans le foie. Son action est très rapide sur la plasmine. On peut également mettre en évidence une action plus lente sur le t-PA, la kallikréine et le facteur Xa.

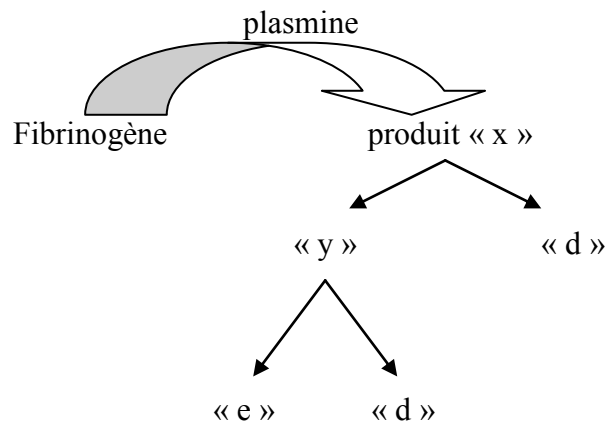
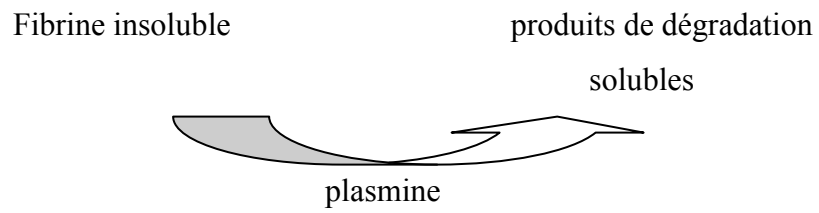
L' α 2 antiplasmine peut exercer trois fonctions :

- fixation sur la plasmine et inhibition de son site actif en formant un complexe irréversible
- blocage de la fixation du plasminogène à la fibrine
- formation de liaisons covalentes avec les chaînes α de la fibrine sous l'action du facteur XIIIa.

1.3.3) La dégradation du fibrinogène et de la fibrine par la plasmine

Le fibrinogène se convertit en fibrine soluble sous l'action de la thrombine. Cette fibrine est alors stabilisée selon un processus catalysé par le facteur XIII et devient insoluble. La plasmine s'attaque donc à cette forme insoluble de fibrine et la transforme en produits de dégradation solubles.

Dans certaines circonstances, la plasmine peut s'attaquer directement au fibrinogène et donne des produits de dégradation différents. Elle génère, tout d'abord, un peptide « x ». Celui-ci est ensuite digéré pour donner des fragments « y » et « d » inégaux. Le fragment « y » est de nouveau scindé pour donner un fragment « d » et un fragment « e ».



L'ensemble de ces fragments obtenus contient le fibrinopeptide A, qui est absent des dérivés de la fibrine. Les fragments « x », « y » et « d » s'unissent aux monomères de fibrine, en formant des complexes solubles, pour empêcher leur polymérisation. Le fragment « e » est anti-thrombine.

II) LES PATHOLOGIES LIMITANT L'HEMOSTASE

2.1) Les pathologies de l'hémostase primaire

Les atteintes de l'hémostase primaire se caractérisent par des hémorragies cutanéo-muqueuses et intra-tissulaires (purpura) dont l'interrogatoire précise le caractère congénital ou acquis, l'existence d'une pathologie similaire dans la famille et les conditions déclenchantes.

Elles correspondent à un défaut d'interaction des plaquettes sanguines avec le tissu conjonctif sous-jacent auquel elles sont exposées lors d'une brèche vasculaire.

Nous distinguons classiquement trois groupes au sein de ces pathologies :

- les altérations de la paroi vasculaire ;
- les défauts plaquettaires, qu'ils soient quantitatifs (thrombopénies) ou qualitatifs (thrombopathies) ;
- la maladie de Willebrand.

Les anomalies acquises sont beaucoup plus fréquentes que les anomalies congénitales.

2.1.1) Altération de la paroi vasculaire (41,65)

On décrit une fragilité capillaire qui s'exprime par des ecchymoses ou des saignements mineurs sans qu'aucun test de l'hémostase ne soit perturbé. L'atteinte de la paroi vasculaire peut provoquer un purpura prenant l'allure de pétéchies, d'ecchymoses plus ou moins étendues ou de vibices.

Ces altérations peuvent être d'origine immunologique, infectieuse ou idiopathique. Les facteurs plasmatiques et les fonctions plaquettaires sont normaux.

2.1.2) Thrombopathies constitutionnelles (65)

Une thrombopathie désigne un déficit d'une ou de plusieurs fonctions plaquettaires telles que l'adhésion, la sécrétion, l'agrégation et les fonctions coagulantes.

Les thrombopathies constitutionnelles sont plus rares que les thrombopathies acquises et sont classées en fonction de la localisation du défaut constitutionnel. Les plus sévères vont être précoces et très invalidantes.

2.1.2.1) Pathologies des récepteurs glycoprotéiques (41)

2.1.2.1.1) Dystrophie thrombocytaire hémorragique (Syndrome de Bernard-Soulier)

De transmission autosomique récessive à pénétrance incomplète, cette pathologie regroupe des signes évocateurs d'une thrombopathie et d'une thrombopénie. Elle se caractérise par une absence d'adhésion au sous-endothélium vasculaire et ce même en présence du facteur Von Willebrand. Cette anomalie est liée à la diminution ou l'absence de la glycoprotéine Ib plaquettaire associée à des plaquettes géantes. Les autres agonistes (collagène et thrombine) induisent une agrégation normale.

Cliniquement, les homozygotes présentent une symptomatologie sévère à type d'épistaxis fréquents, de gingivorragies, de ménorragies, de pétéchies et d'hémorragies plus graves, post-chirurgicales ou post-traumatiques : ces signes apparaissent dès l'enfance. Les hétérozygotes ont des manifestations cliniques plus modérées, le déficit en glycoprotéine membranaire étant partiel.

Le diagnostic repose sur deux critères importants :

- une thrombopénie modérée s'aggravant au cours du temps
- des plaquettes dont le volume est augmenté et dont les granulations sont rassemblées au centre.

2.1.2.1.2) Thrombasthénie de Glanzman

C'est une pathologie à transmission autosomique récessive, fréquemment observée chez les groupes ethniques à forte endogamie car elle est favorisée par la consanguinité.

Les manifestations hémorragiques apparaissent dès l'enfance. Ce sont principalement des saignements cutanéomuqueux.

Chez les patients touchés, il n'existe pas d'agrégation plaquettaire quelque soit l'agoniste utilisé. En effet, il y a une diminution voire une absence de fixation du fibrinogène par déficit quantitatif et/ou qualitatif du complexe glycoprotéique IIb/IIIa.

2.1.2.2) Pathologies sécrétoires

L'atteinte de la réponse sécrétoire par troubles de la signalisation ou de la capacité des plaquettes à libérer leurs granules est responsable d'une désagrégation notable des plaquettes.

2.1.2.2.1) Thrombopathies par pool vide

C'est une pathologie rare à transmission variable (autosomique dominante ou récessive), elle se caractérise par l'association d'une thrombopathie et d'une thrombopénie.

La thrombopénie est variable et le plus souvent modérée, rarement sévère. Au frottis sanguin on retrouve des plaquettes géantes dépourvues de granulations azurophyles (granules α).

La thrombopathie se caractérise par des anomalies fonctionnelles non spécifiques.

Ces signes s'accompagnent d'une hypoagréabilité très discrète et inconstante.

2.1.2.2.2) Thrombopathies par déficit en granules α (Syndrome des plaquettes grises)

Les plaquettes présentent plusieurs anomalies : thrombopénie modérée, taille augmentée et absence de granulations azurophiles. Seules quelques petites granulations α sont visibles en ultra structure.

Ces signes s'accompagnent d'une hypoagréabilité, très discrète et inconstante.

2.1.2.3) Autres pathologies

2.1.2.3.1) Anomalie du facteur V plaquettaire (Thrombopathie Québec)

Le déficit en facteur V plaquettaire entraîne une diminution des fonctions pro coagulantes. Les plaquettes sont en nombre relativement diminué avec une absence de réponse à l'adrénaline, un déficit en multimérine et une protéolyse exagérée des constituants granulaires α .

L'absence d'efficacité des transfusions plaquettaire pour contrôler les épisodes hémorragiques est une particularité de cette thrombopathie.

2.1.2.3.2) Syndrome de Scott

Les plaquettes présentent une anomalie d'exposition des phospholipides membranaires induisant un défaut d'activation de la coagulation.

Une anomalie du cytosquelette est responsable du défaut de réponse plaquettaire par anomalie du flip-flop membranaire. Il n'y a donc pas de translocation des phospholipides anioniques à la surface plaquettaire et donc l'absence d'un support à la coagulation.

2.1.3) *Thrombopathies acquises* (65)

Le caractère acquis de ces pathologies est évoqué essentiellement devant l'absence d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux signalés lors de l'interrogatoire et le caractère récent de la symptomatologie fonctionnelle.

2.1.3.1) Thrombopathies médicamenteuses (41)

Les médicaments sont les plus fréquemment à l'origine de ces altérations fonctionnelles plaquettaires avec en premier lieu les AINS et les autres agents anti-plaquettaires (notamment l'acide acétylsalicylique). L'aspirine et les AINS acétylent la cyclo-oxygénase, enzyme plaquettaire de la synthèse du thromboxane A₂. Contrairement aux AINS, l'action de l'aspirine est irréversible et dure toute la durée de vie plaquettaire (8 jours).

Les thrombopathies iatrogènes peuvent être dues à :

- certains antibiotiques (pénicillines, céphalosporines) : ils se lient à la surface plaquettaire et interfèrent avec la fixation du facteur Von Willebrand et les inducteurs de l'agrégation comme l'ADP et l'adrénaline ;
- les diurétiques ;
- les inhibiteurs calciques qui entravent la mobilisation nécessaire du calcium à la réponse plaquettaire ;
- les anesthésiques ;
- la chimiothérapie ;
- l'alcool.

Cette liste est non exhaustive.

2.1.3.2) Thrombopathies associées à une pathologie organique

2.1.3.2.1) Hémopathies

Des troubles de la myélopoïèse sont responsables d'une dysmégacaryopoïèse génératrice de plaquettes imparfaites, qualitativement ou morphologiquement.

L'existence des troubles fonctionnels plaquettaires peut précéder de plusieurs mois l'apparition manifeste de l'hémopathie proprement dite.

Différents contextes d'hémopathies peuvent être mis en avant :

- syndromes myéloprolifératifs et pré-leucémiques ;
- myélodysplasies.

2.1.3.2.2) Insuffisance rénale chronique (41)

Il existe une altération fonctionnelle plaquettaire. Le mécanisme semble lié au fait qu'il existe un défaut d'épuration de l'acide guanidinosuccinique responsable de l'inhibition des fonctions plaquettaires par stimulation de la libération de monoxyde d'azote (NO) par les cellules épithéliales.

Le temps de saignement est très allongé mais retrouve une valeur normale après l'hémodialyse.

2.1.3.2.3) Epuisement plaquettaire (41)

Dans certaines conditions, les plaquettes peuvent être activées a minima et vont alors sécréter leur contenu granulaire. La mesure des taux plasmatiques des différentes protéines granulaires est alors anormalement élevée.

Nous retrouvons ce type de désordres dans des contextes post-opératoires comme la circulation extracorporelle et en cas de valvulopathies cardiaques. Il y a en effet des turbulences anormales ainsi que des traumatismes cellulaires responsables d'une activation mécanique des plaquettes.

Ces types de désordre sont également décrits dans les hémoglobinopathies de type drépanocytose et thalassémie homozygote. Ce serait alors un moyen de protection naturelle contrebalançant l'hypercoagulabilité et le risque thrombotique associé.

2.1.3.2.4) Thrombopathies immunes

La liaison non spécifique d'anticorps sur la membrane plaquettaire peut gêner le fonctionnement de certains récepteurs. Le risque hémorragique clinique ne semble alors pas majeur.

En revanche, dans certaines conditions, les anticorps peuvent se fixer de façon plus précise sur des protéines cibles et induire une thrombopathie spécifique qui sera davantage à risque. C'est par exemple le cas avec des anticorps anti-glycoprotéine IIb/IIIa, qui occasionnent un risque hémorragique sévère.

On décrit ces pathologies en cas de maladies auto-immunes de type lupus érythémateux ou en cas de dysglobulinémie de type myélome.

2.1.3.2.5) Hépatopathies chroniques (41)

Les altérations de l'hémostase et les troubles hémorragiques sont fréquents par atteinte de la lignée plaquettaire. Ces désordres, autant qualitatifs que quantitatifs, peuvent être dus à :

- un hypersplénisme avec séquestration plaquettaire, qui engendre une thrombopénie ;
- une atteinte immune avec réduction de la durée de vie plaquettaire ;
- un déficit en thrompoïétine avec une dysmégacaryopoïèse.

La consommation d'alcool est un facteur aggravant de par sa toxicité directe sur les plaquettes et le fait qu'il induira des carences vitaminiques. Une thrombopathie est rapportée chez plus de la moitié des cirrhotiques par diminution des sites glycoprotéiques Ib sur la membrane des mégacaryocytes.

2.1.4) Thrombopénies constitutionnelles (41,65)

Les causes de thrombopénies acquises doivent être exclues avant d'évoquer le caractère constitutionnel d'une thrombopénie.

Le manque de données physiopathologiques et leur hétérogénéité clinico-biologique rend leur classification difficile. On considère donc trois thrombopénies constitutionnelles différentes en fonction du volume plaquettaire moyen : les thrombopénies constitutionnelles microcytaires, normocytaires et macrocytaires.

2.1.4.1) Thrombopénies constitutionnelles microcytaires

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est une thrombopénie liée au chromosome X. Elle associe une diminution du nombre de plaquettes et de leur durée de vie, à une dysimmunité sévère et des anomalies auto-immunes. Les études fonctionnelles et structurales plaquettaires révèlent un déficit modéré en granule intra-plaquettaire.

2.1.4.2) Thrombopénies constitutionnelles normocytaires

2.1.4.2.1) Thrombopénie familiale et prédisposition aux leucémies

Pathologie de transmission autosomique dominante rare, les malades présentent une thrombopénie modérée et peu symptomatique associée à une thrombopathie marquée en réponse à l'adrénaline. Cette pathologie peut évoluer vers une hémopathie myéloïde de type leucémie aiguë myéloblastique.

2.1.4.2.2) Amégacaryocytose congénitale

Syndrome de transmission autosomique récessive rare, il se caractérise par une thrombopénie isolée sévère évoluant vers une aplasie médullaire en moins de cinq ans.

Le myélogramme montre une moelle de richesse normale avec une amégacaryocytose ou une présence rare de mégacaryocytes dysmorphiques.

Des mutations du gène codant le récepteur de la thrombopoïétine sont décrites.

2.1.4.2.3) Thrombopénie et absence de radius

C'est une pathologie de transmission autosomique récessive. Elle associe des malformations squelettiques (notamment une absence bilatérale de radius) et une thrombopénie centrale sévère.

On note une diminution de la réponse à la thrombopoïétine sans qu'aucune mutation du gène codant le récepteur ne soit mise en évidence.

2.1.4.2.4) Syndrome des plaquettes Québec

Pathologie à transmission autosomique dominante, elle se caractérise cliniquement par des saignements variables cutanéomuqueux ou post-traumatiques et de survenue retardée (12 à 24 heures). La thrombopénie est inconstante et modérée.

2.1.4.3) Thrombopénies constitutionnelles macrocytaires

2.1.4.3.1) Syndrome de May-Hegglin

C'est une pathologie qui se transmet sur un mode autosomique dominant. On trouve des anomalies sur le chromosome 22.

Ce syndrome se caractérise par :

- une thrombopénie modérée et isolée qui n'est pas obligatoire ;
- des plaquettes géantes ;
- des corps de Döhle intra leucocytaires.

La durée de vie plaquettaire est généralement normale. Les plaquettes ne sont pas trop dystrophiques et présentent des organites en quantité et répartition proches de la normale. Elles sont le plus souvent de forme sphérique et les microtubules du cytosquelette sont désorganisés.

Les corps de Döhle sont des inclusions leucocytaires intracytoplasmiques de 1 à 2 micromètres de diamètre. Généralement uniques dans la cellule, ces corps sont constitués de substance amorphe en grande quantité, de grains de glycogène et d'ARN fibrillaire.

2.1.4.3.2) Syndrome de Bernard Soulier

De transmission autosomique récessive à pénétrance incomplète, cette pathologie regroupe des signes évocateurs d'une thrombopathie et d'une thrombopénie. Elle se caractérise par une absence d'adhésion au sous-endothélium vasculaire et ce même en présence du facteur Von Willebrand. Cette anomalie est liée à la diminution ou l'absence de la glycoprotéine Ib plaquettaire associée à des plaquettes géantes. Les autres agonistes (collagène et thrombine) induisent une agrégation normale.

Cliniquement, les homozygotes présentent une symptomatologie sévère à type d'épistaxis fréquents, de gingivorragies, de ménorragies, de pétéchies et d'hémorragies plus graves, post-chirurgicales ou post-traumatiques : ces signes apparaissent dès l'enfance.

Les hétérozygotes ont des manifestations cliniques plus modérées, le déficit en glycoprotéine membranaire étant partiel.

Le diagnostic repose sur deux critères importants :

- une thrombopénie modérée s'aggravant au cours du temps
- des plaquettes dont le volume est augmenté et dont les granulations sont rassemblées au centre.

2.1.4.3.3) Syndrome des plaquettes grises

C'est une pathologie rare à transmission variable (autosomique dominante ou récessive), elle se caractérise par l'association d'une thrombopathie et d'une thrombopénie.

La thrombopénie est variable et le plus souvent modérée, rarement sévère. Au frottis sanguin on retrouve des plaquettes géantes dépourvues de granulations azurophyles (granules α).

La thrombopathie se caractérise par des anomalies fonctionnelles non spécifiques.

Ces signes s'accompagnent d'une hypoagréabilité très discrète et inconstante.

2.1.4.3.4) Syndrome de Jacobsen

Egalement appelée thrombopénie familiale de Paris-Trousseau, cette pathologie se transmet sur un mode autosomique dominant.

Les signes cliniques sont :

- un retard mental modéré ;
- un retard de croissance staturo-pondéral ;
- une dysmorphie faciale et des anomalies des extrémités ;
- des malformations cardiaques et génito-urinaires ;
- une thrombopénie dans 50% des cas. Le frottis sanguin met en évidence des macroplaquettes, des plaquettes avec des granules α géantes de même que des microcaryocytes circulants.

2.1.5) *Thrombopénies acquises* (41,65)

Une thrombopénie correspond à un abaissement du nombre de plaquettes circulantes en dessous de 120000 par millimètre cube. Elle entraîne une anomalie de l'hémostase

primaire et occasionne un risque hémorragique. L'importance des troubles n'est pas corrélée avec l'importance de la thrombopénie.

Un grand nombre d'étiologies sont connues. Elles sont plus souvent acquises que constitutionnelles.

2.1.5.1) Reconnaissance d'une thrombopénie

Devant toute thrombopénie découverte de façon fortuite, il convient tout d'abord de confirmer la réalité de cette diminution. En effet, au cours de la numération, de grandes plaquettes peuvent être prises pour des petits lymphocytes et conduire à une surestimation des globules blancs et à sous-estimation plaquettaire. A l'inverse, des petites plaquettes peuvent être considérées comme des débris cellulaires.

De plus, il est indispensable d'éliminer une fausse thrombopénie pouvant être due à une thromboagglutination dépendante de l'anticoagulant utilisé pour le prélèvement (EDTA par exemple) ou due à un phénomène de satellisme en contexte infectieux ou inflammatoire. Les plaquettes s'agglutinent alors autour des polynucléaires neutrophiles.

En plus des données chiffrées de la numération et de l'appréciation des volumes plaquettaires, un interrogatoire soigneux et précis permettra de préciser :

- l'origine ethnique ;
- les antécédents familiaux et personnels ;
- la notion d'une numération plaquettaire antérieure normale ou non ;
- une prise médicamenteuse récente ;
- un contexte évocateur d'une infection virale ;
- l'exposition à certains toxiques.

La réalisation d'un diagnostic précis permet d'éviter des traitements inutiles et surtout potentiellement dangereux telles qu'une corticothérapie ou une splénectomie.

Une fois la thrombopénie confirmée, il faut s'assurer de son caractère isolé ou non, vérifier l'existence d'éventuelles anomalies morphologiques évocatrices et s'assurer de l'absence de troubles de la coagulation. Enfin, un myélogramme permettra de déterminer le caractère périphérique ou central de la thrombopénie : des plaquettes en nombre normal ou augmenté désignent une atteinte périphérique ; des plaquettes en nombre diminué voire absentes signent une atteinte centrale.

2.1.5.2) Etiologies

2.1.5.2.1) Thrombopénies centrales par insuffisance de production

Une chute des mégacaryocytes par aplasie médullaire ou par prolifération d'une autre lignée cellulaire (leucémie par exemple) induit une diminution de la production plaquettaire. En revanche, la durée de vie plaquettaire reste normale.

Deux caractéristiques vont alors prévaloir :

- l'insuffisance médullaire globale sera bénigne ou sévère. Dans les formes bénignes on aura une anémie mégaloblastique par carence en acide folique ou en vitamine B12. Les formes sévères sont quant à elles, dues à une aplasie primitive ou toxique, une leucémie aiguë à un stade plus ou moins avancé, un myélome, un carcinome ;
- l'atteinte isolée des mégacaryocytes peut avoir plusieurs causes : toxiques, virales (oreillons, rubéole, rougeole, varicelle, hépatite) ou un alcoolisme aigu.

2.1.5.2.2) Thrombopénies périphériques par excès de destruction

Les plaquettes ont une durée de vie réduite. On a également une augmentation de la mégacaryocytose médullaire.

De nombreuses étiologies sont désignées :

- infectieuse : la thrombopénie sera virale (varicelle, oreillons, mononucléose infectieuse, rougeole, rubéole, hépatites, VIH ou cytomégalovirus), bactérienne ou parasitaires (paludisme, toxoplasmose) ;
- médicamenteuse : on met alors en cause les quinine, la rifampicine, la digoxine, les pénicillines, l'aspirine... Les thrombopénies induites par l'héparine ont quant à elles la particularité d'être thrombosantes ;
- troubles de la répartition : en cas de splénomégalie, on a une séquestration des plaquettes dans la pulpe rouge. Il en découle un hypersplénisme sans modification de la durée de vie plaquettaire.

On trouve également de nombreuses thrombopénies dont l'origine est auto-immune :

- le purpura thrombopénique auto-immun : souvent asymptomatique, il présente une thrombopénie de gravité variable. La durée de vie des plaquettes est réduite (inférieure à deux jours) ;
- les thrombopénies post-transfusionnelles pouvant être prévenues par la perfusion d'unités plaquettaires. Elles sont en rapport avec une allo-immunisation.
- Les micro-angiopathies thrombotiques et le syndrome Moschowitz.

2.1.5.3) Purpura thrombocytopénique idiopathique (41,53,62)

Egalement appelé syndrome Moschowitz, il s'agit d'une pathologie acquise avec destruction des plaquettes, non totalement compensée par la moelle osseuse. Son incidence est d'environ 6 nouveaux cas pour 100000 habitants.

On retrouve l'association de cinq symptômes :

- un épisode fébrile initial ;
- une anémie hémolytique avec fragmentation erythrocytaire (schizocytes) ;
- une thrombopénie ;
- une insuffisance rénale liée à la présence de microthrombi obstruant les capillaires des glomérules rénaux ;
- des signes neurologiques parfois fugaces en rapport avec la présence de ces mêmes microthrombi dans la circulation cérébrale.

La schyzocytose résulte de la fragmentation mécanique des hématies traversant la microcirculation obstruée par les thrombi.

Le purpura thrombocytopénique est généralement sporadique sans cause familiale ; il évolue de façon chronique ou par poussées.

La thrombopénie est due à une consommation plaquettaire accrue. Celles-ci sont activées et s'agrègent au sein des microthrombi.

Le mécanisme en cause est un déficit en métalloprotéase plasmatique clivant les multimères de haut poids moléculaires du facteur Von Willebrand. Ceci est dû à une mutation du gène (ADAMTS 13) codant pour cette enzyme. Douze mutations sont actuellement connues.

C'est donc l'excès de multimères de haut poids moléculaire du facteur Von Willebrand qui déclenche un excès d'adhésion plaquettaire.

Le diagnostic est difficile et tardif. Les signes ne sont complets que dans un tiers des cas. Les plus constants sont la thrombopénie et l'hémolyse par fragmentation avec schizocytose.

Le diagnostic repose sur deux critères. Le premier est de confirmer le caractère périphérique via un myélogramme. On trouve alors une présence normale ou augmentée de mégacaryocytes. Le deuxième est d'éliminer les causes secondaires de thrombopénies périphériques étant :

- une fausse thrombocytopénie due à une agglutination plaquettaire in vitro ;
- une intoxication alcoolique, une infection en cours, une prise médicamenteuse, une grossesse, une transfusion récente ;
- un syndrome grippal récent ;
- des sérologies VIH et hépatites B et C ;
- une splénomégalie, de l'hypertension portale, une communication intra-vasculaire disséminée et des hépatopathies ;
- une maladie auto-immune plus large, une thrombocytopénie peut en effet s'inscrire dans le cadre d'un lupus ou d'un syndrome d'Evans.

Une fois tous ces éléments réunis, on peut poser le diagnostic de probabilité de thrombocytopénie périphérique idiopathique.

2.1.6) Maladie de Willebrand (14,33,41,62,63)

La maladie de Willebrand se rapporte à toute pathologie hémorragique causée par un défaut génétique de la concentration, de la structure ou de la fonction du facteur Von Willebrand (VWF).

Décrite pour la première fois à Helsinki en 1926 par le professeur Erik Von Willebrand, c'est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase, elle se transmet le plus souvent sur un mode autosomique dominant, rarement récessif.

2.1.6.1) Physiologie

2.1.6.1.1) Synthèse du facteur Willebrand

Il est synthétisé par deux types cellulaires différents : les cellules endothéliales et les plaquettes. Elles seules expriment le gène situé sur le chromosome 12. On le trouve d'abord

sous la forme d'un précurseur : le pré-profacteur Willebrand. Celui-ci devient un dimère dans le réticulum endoplasmique, appelé pro-facteur Willebrand, après clivage d'un peptide signal. Ces dimères sont transportés dans l'appareil de Golgi et assemblés en multimères. Il y a alors clivage du pro-peptide. Le facteur Willebrand est ensuite stocké dans des granules spécifiques (les granules α dans les plaquettes et les corps de Weibel-Palade dans les cellules endothéliales) ou sécrété immédiatement dans le sang circulant ou le sous-endothélium en réponse à des stimuli.

Une protéase spécifique régule le taux de facteur Willebrand dans le plasma : ADAMTS 13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin repeats). Elle dégrade les multimères de haut poids moléculaire issus des compartiments cellulaires afin de prévenir la formation spontanée pathogène d'agrégats plaquettaires.

2.1.6.1.2) Régulation de la synthèse

Cette régulation fait intervenir des mécanismes complexes influencés par de nombreux facteurs, expliquant ainsi la pénétrance incomplète de cette pathologie.

La détermination du groupe sanguin constitue le principal facteur génétique. Les sujets de groupe « O » présentent un taux plasmatique de facteur Willebrand de 25 à 35% plus faibles que les autres.

Les facteurs environnementaux sont l'âge, le stress, la présence ou non d'un syndrome inflammatoire,...

Le taux de facteur Von Willebrand peut également s'élever au cours :

- du deuxième trimestre de la grossesse ;
- d'une hyperthyroïdie ;
- d'une insuffisance rénale et chronique ;
- du diabète ;
- de pathologies infectieuses, inflammatoires ou malignes ;
- du stress ;
- d'un exercice physique.

2.1.6.1.3) Rôles du facteur Von Willebrand

Son rôle est double :

- il permet l'adhésion et l'agrégation plaquettaire en formant un pont moléculaire entre les plaquettes et l'endothélium lésé ainsi qu'entre les plaquettes elles-mêmes
- il assure le transport du facteur VIII au site de la lésion. Il le protège ainsi d'une dégradation enzymatique rapide

2.1.6.2) Diagnostic

Le diagnostic clinique repose sur l'existence d'une histoire personnelle, familiale et objective d'une symptomatologie hémorragique.

Les manifestations cliniques peuvent avoir deux origines différentes : elles sont soit spontanées soit provoquées par un traumatisme. De manière générale, elles sont modérées, sauf dans le type 3 et certaines formes de type 2 où le pronostic vital peut être mis en jeu.

La symptomatologie hémorragique est essentiellement cutanéomuqueuse : épistaxis, gingivorragies, hémorragies amygdaliennes et gastro-intestinales, ecchymoses,... Les hématomes profonds et les hémarthroses sont rares, sauf dans les formes sévères.

Le diagnostic biologique repose sur l'exploration biologique. Elle seule permet d'affirmer le diagnostic et de préciser le type d'anomalie car les tests de routine (temps de saignement, taux de céphaline activée et mesure du temps d'occlusion), bien que nécessaires, sont insuffisants.

Les tests spécifiques sont donc :

- le dosage du facteur Von Willebrand ;
- le dosage du facteur VIII et de sa liaison au VWF ;
- le dosage de l'activité du cofacteur du facteur Willebrand (la ristocétine). Il permet de mesurer la capacité de liaison du facteur Willebrand à la glycoprotéine plaquettaire Ib. Ce test est le critère de choix pour le diagnostic car le taux de ce cofacteur est diminué dans presque tous les types de Willebrand (sauf le 2N).

2.1.6.3) Classification

2.1.6.3.1) Willebrand de type 1

C'est le plus fréquent. Il s'agit d'une diminution plus ou moins importante de la concentration du facteur Willebrand de qualité normale dans le plasma. Il est le plus difficile à diagnostiquer car le taux de facteur Willebrand plasmatique de ces patients peut se chevaucher avec celui des personnes d'une population considérée comme non-atteinte. Sa transmission est dominante avec une expression et une pénétrance variables.

Pour limiter les risques de mauvais diagnostics, des critères très stricts sont établis étant fondés sur une triade :

- des symptômes hémorragiques bien définis non obligatoirement sévères ;
- des antécédents familiaux compatibles avec le diagnostic de cette pathologie ;
- un déficit quantitatif en facteur Willebrand.

Le déficit en facteur Willebrand est défini comme un taux inférieur à la moyenne d'au moins 2 déviations standards par rapport à la population moyenne d'un même groupe sanguin. En effet les sujets de type « O » présentent un taux normalement inférieur au reste de la population.

Etant donné la grande variabilité des taux de facteur Willebrand et les zones de chevauchement entre patients de type 1 et normaux, il est nécessaire de répéter les dosages deux à trois fois à différentes époques.

2.1.6.3.2) Willebrand de type 2

Il s'agit d'une anomalie qualitative du facteur Willebrand à transmission autosomique dominante pour les sous-types 2A, 2B et 2M. Le sous-type 2N est à transmission autosomale récessive.

Les trois premiers sous-types sont dus à un défaut d'interaction avec les plaquettes. Pour le 2A, l'affinité est diminuée par absence de multimères de haut poids moléculaires. L'affinité pour la glycoprotéine Ib est en revanche augmentée dans le type 2B entraînant l'adsorption des multimères de haut poids moléculaires et une thrombopénie fluctuante.

Pour le 2M, l'affinité diminuée pour les plaquettes n'est pas due aux multimères, mais à une mutation affectant le site de liaison à la GP1b.

Le type 2N met en évidence un défaut d'interaction du facteur Willebrand avec le facteur VIII par mutation du site de liaison. Les taux plasmatiques du facteur Von Willebrand et de la ristocétine sont normaux. Les multimères sont de taille normale. Le profil de coagulation est proche d'une hémophilie A.

2.1.6.3.3) Willebrand de type 3

C'est le plus rare. Il s'agit d'un déficit quantitatif total du facteur Willebrand. De transmission autosomique récessive, les sujets atteints sont homozygotes ou hétérozygotes composites. Les manifestations hémorragiques apparaissent dès l'enfance et sont graves. Ce sont des hémorragies cutanéomuqueuses sévères et récurrentes, des hémarthroses et des hématomes profonds.

Le diagnostic est le plus facile à poser car le temps de saignement est très allongé, le taux plasmatique de facteur Willebrand est nul et le taux de facteur VIII est très diminué.

2.1.6.4) Les diagnostics différentiels

2.1.6.4.1) Sujet normal

Il peut parfois s'avérer compliqué de différencier un sujet normal du groupe sanguin « O » d'un patient atteint d'une maladie de Willebrand de type 1. Il faut, dans ce cas, respecter les critères diagnostics de façon précise.

2.1.6.4.2) Hémophilie A

La distinction biologique est aisée : le dosage du cofacteur du Willebrand est normal dans l'hémophilie et abaissé pour la maladie de Willebrand. Ce n'est en revanche pas le cas pour le type 2N. Dans ce cas, devant un déficit en facteur VIII et un Willebrand normal, l'étude de la liaison facteur Willebrand-facteur VIII permet de distinguer l'hémophilie A d'un homme ou le statut de conductrice d'une femme avec un Willebrand de type 2N.

2.1.6.4.3) Pseudomaladie de Willebrand

Il s'agit d'une thrombopathie caractérisée par une augmentation de l'affinité de la glycoprotéine Ib pour le facteur Von Willebrand. La distinction avec un Willebrand de type 2B est très difficile.

2.1.6.4.4) Syndrome de Willebrand acquis (74)

Le facteur Von Willebrand est produit normalement mais est rapidement éliminé du plasma. L'expression hémorragique est généralement modérée, non spécifique et similaire à celle du syndrome Willebrand congénital.

Trois mécanismes sont en cause :

- présence d'auto-anticorps anti-facteur Von Willebrand;
- adsorption anormale du facteur Von Willebrand sur des cellules tumorales activées ;
- dégradation protéolytique du facteur Von Willebrand.

Le diagnostic est suspecté devant un syndrome hémorragique avec les anomalies biologiques de la maladie de Willebrand mais sans antécédents personnels ou familiaux.

2.2) Pathologies de la coagulation

2.2.1) Hémophilie (15,41,43)

C'est la plus fréquente des maladies hémorragiques graves. Seuls les garçons sont atteints car elle se transmet sur un mode récessif lié au chromosome X. Les femmes porteuses du gène modifié sont dites conductrices et sont généralement asymptomatiques, leur taux de facteur VIII plasmatique peut tout de même être abaissé.

Il existe deux types d'hémophilies :

- l'hémophilie « A » correspond à un déficit en facteur VIII, est la plus fréquente ;
- l'hémophilie de type « B » correspond à un déficit en facteur IX.

Les accidents hémorragiques touchent plus particulièrement les articulations (hémarthroses) et les muscles (hématomes musculaires). En fonction du taux plasmatique du facteur de coagulation, différentes formes sont définies:

- sévère si inférieur à 1% ;
- modérée si entre 1 et 5% ;
- mineure si entre 5 et 30%.

Cette classification nous permet de prévoir le risque hémorragique potentiel.

2.2.1.1) Physiologie

Le facteur VIII, ou facteur anti-hémophilique A, est une glycoprotéine synthétisée par les hépatocytes, le rein et les tissus lymphatiques. Elle contient un large domaine d'acides aminés n'entrant pas dans son rôle coagulant et dont la fonction est toujours inconnue.

Dans le sang circulant, ce facteur est couplé au facteur von Willebrand et, est ainsi stabilisé. En cas de déficit du facteur von Willebrand, le facteur VIII est rapidement hydrolysé. Sa demi-vie égale à 12 heures chez l'adulte, est plus courte chez l'enfant.

Le facteur IX, ou facteur anti-hémophilique B, est une sérine protéase synthétisée par le foie. Elle est classée dans la catégorie des protéines « vitamine-K dépendantes ». Sa demi-vie est d'environ 24 heures et sa concentration plasmatique est 50 fois celle du facteur VIII.

Ces deux facteurs sont connus pour avoir un rôle central dans le processus de coagulation et la production de thrombine. En leur absence, le saignement ne peut être interrompu car l'amplification et la consolidation de la production du facteur Xa est insuffisante.

2.2.1.2) Diagnostic

A l'interrogatoire, nous recherchons des antécédents familiaux connus d'hémophilie ou plus simplement une tendance hémorragique anormale. Pour les formes mineures et modérées, la découverte peut, en revanche, être fortuite lors d'un bilan préopératoire ou d'un saignement prolongé après une extraction dentaire.

Le diagnostic repose quant à lui sur quelques tests de la coagulation :

- allongement du temps de céphaline activée (TCA) ;
- dosage spécifique des taux de facteurs VIII et IX plasmatiques.

Les diagnostics différentiels de l'hémophilie sont

- un déficit d'un autre facteur de la coagulation ;
- la maladie de Willebrand (notamment le type 3) ;
- une pathologie auto-immune induisant la production d'auto anticorps antifacteurs VIII et IX.

2.2.1.3) Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des hémarthroses et des hématomes cutanés ou intramusculaires le plus souvent déclenchés par des traumatismes minimes. Elles peuvent également toucher l'arbre urinaire, les muqueuses nasales ou digestives et les viscères intra-abdominaux. Il faut noter que les morsures jugales ainsi que les traumatismes du frein lingual sont susceptibles d'induire des hémorragies buccales importantes. Dans les formes sévères, le traumatisme déclenchant est parfois si discret que l'on peut croire à une hémorragie spontanée.

Dans les formes mineures et modérées, les manifestations cliniques sont moindres mais le risque hémorragique reste bien réel si la prise en charge du patient nécessite un acte chirurgical.

Il faut également garder à l'esprit que certaines de ces hémorragies peuvent mettre en jeu le pronostic vital (hémorragies digestives) ou fonctionnel (orbite) du patient. C'est alors une situation d'urgence qui va nécessiter l'administration d'un produit anti-hémophilique adapté.

2.2.2) *Hémophilie acquise* (31,47)

C'est une pathologie rare (incidence : 1 à 4 cas pour 1 million d'habitants) associée à une mortalité et une morbidité importantes. Elle est due à des anticorps (Ig G) dirigés contre le facteur VIII dont ils diminuent l'activité coagulante. Aucune étiologie précise n'est pour le moment mise en évidence mais sont souvent associées (1 cas sur 2) des maladies auto-

immunes (Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde et la pemphigoïde bulleuse), des hémopathies lympho-prolifératives, une grossesse (notamment en post-partum) ou certains médicaments. Il existe néanmoins des cas de rémission spontanée.

Ce diagnostic est évoqué devant l'apparition soudaine d'un syndrome hémorragique sans antécédents, qu'ils soient personnels ou familiaux. L'âge moyen de survenue est d'environ 60 à 67 ans sans prédominance de sexe.

Les signes cliniques sont principalement des hémorragies cutané-muqueuses de types ecchymoses étendues à l'emporte pièce, qui apparaissent sans facteurs favorisants et en l'absence de contexte hémorragique personnel ou familial. Des complications hémorragiques menaçant le pronostic vital, notamment des hémorragies gastro-intestinales, urinaires et intra-cérébrales ainsi que des épistaxis ne sont pas rares. La grande différence avec l'hémophilie congénitale se situe dans la localisation des lésions, celles-ci étant alors musculaires ou articulaires.

La rareté et la méconnaissance peuvent parfois être à l'origine d'un délai diagnostic excessif. Pendant ce temps, le patient peut subir des actes chirurgicaux avec le risque de complications hémorragiques incontrôlables.

2.2.3) Déficits des autres facteurs de la coagulation (10,32,41,47,58,59)

Transmis sur un mode autosomique récessif, ces déficits présentent un risque hémorragique variable. Le plus important se retrouve chez les patients homozygotes ou hétérozygotes composites. Les déficits hétérozygotes sont, quant à eux, peu ou pas hémorragipares.

2.2.3.1) Déficit en facteur XI

On l'appelle également maladie de Rosenthal. Congénital dans la majeure partie des cas, cette pathologie a une prévalence de 1 pour 100.000.

Il existe très peu d'hémorragies spontanées y compris en cas de sévérité importante du déficit. La plupart des saignements sont urinaires ou font suite à des actes chirurgicaux. On considère que les patients présentant un risque sont ceux dont le taux est inférieur à 20%.

2.2.3.2) Déficit en facteur V

Sa prévalence est de 1 pour 1.000.000.

On peut retrouver une chute du taux de facteur V également en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de coagulation intra-vasculaire disséminée ou de fibrinolyse aiguës primitives.

Le diagnostic différentiel se pose avec les déficits acquis en facteur V notamment par la présence d'anticorps en cas de pancréatite, de cancer, de fractures ou d'infections graves.

Les signes cliniques les plus fréquents sont des épistaxis, des hématomes et des hémarthroses. Il est à noter que dans les déficits sévères, les signes hémorragiques apparaissent dès le plus jeune âge.

2.2.3.3) Déficit combiné en facteurs V et VIII

D'une prévalence de 1 pour 1.000.000, ce déficit est dû à une mutation du gène « ERGIC », situé sur le chromosome 18. Celui-ci code pour une protéine du réticulum endoplasmique intervenant dans le transport des deux facteurs vers l'appareil de Golgi.

Le syndrome hémorragique reste léger et se caractérise par des épistaxis, des ménorragies et des saignements prolongés après des extractions dentaires.

2.2.3.4) Déficit en facteur VII

C'est le déficit le moins rare car sa prévalence est de 1 pour 500.000.

La sévérité du déficit est variable et mal corrélée au taux plasmatique de facteur VII. Les saignements cutanéomuqueux sont les plus fréquents. On y retrouve les d'épistaxis, les ecchymoses spontanées et les gingivorragies. Les signes de gravité peuvent être des hémarthroses, des hémorragies digestives et des saignements du système nerveux central. Par ailleurs, même en cas de déficit sévère, les gestes chirurgicaux sont bien tolérés et ce, même sans traitement substitutif.

2.2.3.5) Déficit en facteur X

La prévalence est de 1 pour 1.000.000.

Les déficits sévères se révèlent très tôt dans la vie avec un syndrome hémorragique très sévère : hématomes, hémarthroses, hématuries et saignement gastro-intestinaux.

2.2.3.6) Déficit en facteur II

Extrêmement rare, sa prévalence est de 1 pour 1 1.000.000, voire 1 pour 2.000.000.

Les hétérozygotes sont généralement asymptomatiques mais certains peuvent présenter des épistaxis et des saignements prolongés suite à des extractions dentaires.

Les déficits en facteur II peuvent se révéler très sévères dès la naissance avec des hémorragies cordonales graves ou des tableaux de type hémophilie avec notamment des hémarthroses. Il existe également d'autres manifestations hémorragiques n'étant pas spécifiques : hématomes musculaires, épistaxis, ménorragies, ecchymoses,...

2.2.3.7) Déficit en fibrinogène

La prévalence de ce déficit est difficilement estimable nécessitant une différenciation entre les afibrinogémies, les dysfibrinogémies et les hypofibrinogémies.

Devant un allongement du TQ et du TCA, il convient en premier lieu de doser le fibrinogène avant les facteurs de coagulation II et X. On utilise alors la propriété du fibrinogène à coaguler en présence de thrombine. Cette méthode ne permet pas en revanche de faire une différence distincte entre les afibrinogémies et les dysfibrinogémies. On réalise donc un dosage immunologique dès la constatation d'un taux bas de fibrinogène et d'une anomalie congénitale.

Le caractère isolé de la baisse du fibrinogène dans les déficits congénitaux permet de faire le diagnostic différentiel avec les anomalies acquises. En effet, la baisse du taux de fibrinogène est alors associée à un contexte pathologique : insuffisance hépato-cellulaire, fibrinolyse, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

La découverte fortuite d'un taux bas pose en revanche problème si elle a lieu dans des conditions pathologiques telles qu'une hémorragie ou une septicémie. Le diagnostic de déficit

acquis est souvent posé à tort. La dissociation entre des taux bas de fibrinogène et des perturbations modestes de l'hémostase ou un taux bas persistant après guérison d'une éventuelle pathologie indique une maladie congénitale.

Les dysfibrinogémies sont des pathologies causées par une mutation de la molécule de fibrinogène, la rendant qualitativement défectueuse. Il existe plus de 350 mutations connues à ce jour.

Deux mécanismes vont rendre à risque cette dysfibrinogémie :

- le premier fait perdre sa fonction coagulante au fibrinogène. Il est alors incapable de se lier à la thrombine ;
- le second ne perturbe pas la fibrinolyse. La fibrine produite ne peut pas se lier au « tissu plasminogen activator » et ne peut être détruite par la plasmine.

Les afibrinogémies induisent des saignements graves au niveau du cordon dès la naissance, des hématomes cutanés importants, des saignements buccaux, des épistaxis et des hémorragies intracrâniennes.

Les hypofibrinogémies et les dysfibrinogémies sont, quant à elles, asymptomatiques dans la majorité des cas.

2.2.3.8) Déficit en facteur XII

Les manifestations cliniques varient du syndrome hémorragique léger à l'accident thromboembolique fatal ou à l'infarctus du myocarde.

2.2.3.9) Déficit en facteur XIII

C'est le plus rare de tous les déficits, sa prévalence étant estimée à 1 pour 5 000 000.

Etant donné qu'aucun test de l'hémostase ne se trouve modifié, il est difficile d'établir un diagnostic. On le suspecte devant un syndrome hémorragique précoce nous conduisant à demander un dosage.

On trouve également des déficits acquis, restant tout de même modérés, lors de purpura-rhumatoïdes ou de rectocolites ulcero-nécrotiques.

Dans plus de 80% des cas, le déficit se révèle grave avec des saignements du cordon ombilical. Les risques d'hémorragies infantiles sont immédiats avec un risque important de décès par saignement intracrânien.

Les saignements cutanéomuqueux, les hématomes musculaires, les épistaxis, les hématuries et les hémorragies digestives sont, par la suite, très fréquents avec une persistance du risque d'hémorragie intracrânienne.

2.2.4) Avitaminose K (41,65)

2.2.4.1) Physiologie

La vitamine K intervient dans l'un des derniers stades de la synthèse de plusieurs facteurs de la coagulation (II, VII, IX et X) ainsi que de deux autres protéines (protéines C et S). Son absence entraîne un arrêt de la synthèse : les protéines sont alors inactives et ne peuvent fixer le calcium.

Il existe deux sources de vitamine K pour l'organisme : l'alimentation via les légumes verts et la synthèse par des bactéries intestinales.

Etant liposoluble, la vitamine K nécessite l'intervention de la bile et d'une lipase pancréatique pour son absorption intestinale.

2.2.4.2) Diagnostic

Si les fistules biliaires et l'ictère par rétention sont des causes classiques d'avitaminose K, de nombreuses autres causes peuvent être mises en évidence :

- une alimentation dépourvue en vitamine K ;
- un traitement antibiotique prolongé ;
- des pathologies pancréatiques ;
- des atteintes intestinales telles que le syndrome de malabsorptions et des résections étendues ;
- des colites ulcéreuses ;
- des polyposes ;
- des troubles biliaires.

Après administration de vitamine K, il convient de vérifier que le TQ s'est corrigé. Il existe alors deux possibilités d'absence de correction transitoire ou définitive des résultats biologiques après administration de vitamine K :

- un déficit constitutionnel d'une enzyme du site de la vitamine K ;
- des intoxications volontaires, accidentelles ou provoquées par l'utilisation de raticide.

2.2.4.3) Signes cliniques

Les manifestations hémorragiques n'apparaissent que lorsque le taux de facteurs de la coagulation est inférieur à 20%.

On a alors des hématuries, des ecchymoses, des hématomes et éventuellement des hémorragies cérébrales.

2.2.5) *Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)* (41,65,72)

C'est un syndrome acquis d'activation pathologique de la coagulation et non une pathologie. Il est le plus souvent généralisé mais peut aussi être localisé. Il entraîne la formation de fibrine intra vasculaire, une consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation.

La CIVD peut se présenter sous 3 formes :

- clinique quand il existe des manifestations hémorragiques ou ischémiques ;
- biologique en l'absence de traduction clinique ;
- compliquée si le pronostic vital ou fonctionnel est mis en jeu.

2.2.5.1) Physiologie d'acquisition d'une CIVD

La survenue d'une CIVD dépend de facteurs déclenchants, aggravants et favorisants.

2.2.5.1.1) Facteurs déclenchants

Les facteurs responsables de CIVD induisent le plus souvent une libération de facteur T, activateur de la voie exogène de la coagulation et provenant des monocytes, des cellules endothéliales et des granulocytes.

Les facteurs déclenchants sont :

- des altérations endothéliales étendues, notamment au cours de sepsis graves, par activation des endotoxines bactériennes ;
- des lésions tissulaires à type de brûlures pouvant libérer des substances proches du facteur T. On associe aussi à un risque important de survenue d'une CIVD les actes chirurgicaux ou les tumeurs de certains tissus et organes riches en facteur T (poumons, prostate, placenta) ;
- les complexes Ag-Ac contribuant à la survenue de lésions endothéliales au cours de virémies graves ou de thrombopénies induites par l'héparine ;
- l'hémolyse aigüe intra vasculaire ;
- les morsures de serpents ou piqûres de scorpion, le venin pouvant activer les plaquettes ou la coagulation.

2.2.5.1.2) Facteurs favorisants

Ils contribuent principalement à une accumulation de facteurs activés et à un défaut de neutralisation de la thrombine.

On retient :

- l'inhibition du système réticulo-histiocytaire ;
- la diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation.

2.2.5.1.3) Facteurs aggravants

Sont considérés :

- l'insuffisance circulatoire ;
- la diminution de la synthèse des facteurs de l'hémostase, entraînant un défaut de compensation des facteurs consommés ;

- la diminution de l'activité fibrinolytique entraînant un défaut d'élimination des dépôts de fibrine. Des insuffisances viscérales graves par défaut de perfusion des organes nobles peuvent survenir.

2.2.5.2.) Formes cliniques

2.2.5.2.1) Les CIVD cliniques

La présence de microthrombi obstruant la circulation capillaire se manifeste par des signes neurologiques non systématisés, des signes d'ischémie cutanée, une défaillance rénale aiguë, un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou d'infarctus intestinal. La diminution du taux des facteurs de la coagulation et des plaquettes, lorsqu'elle est importante, est responsable d'un syndrome hémorragique marqué par un purpura pétéchial cutanéomuqueux, une hématurie, des saignements digestifs et un risque de saignement cérébro-méningé.

2.2.5.2.2) Les CIVD cliniques compliquées

Du fait de l'intensité ou de la localisation des manifestations hémorragiques ou thrombotiques, ainsi que des défaillances viscérales multiples, ces formes de CIVD mettent en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du malade.

2.2.5.2.3) Les CIVD biologiques

Elles n'ont aucune traduction clinique, leur diagnostic est posé devant une anomalie de l'hémostase recherchée systématiquement au cours de pathologies dont on sait qu'elles peuvent engendrer des CIVD.

Les CIVD chroniques sont celles dont l'expression est, le plus souvent, uniquement biologique. Néanmoins, une décompensation aiguë peut être déclenchée par un acte chirurgical.

2.2.5.3) Diagnostic des CIVD

Devant un contexte clinique évocateur, le diagnostic de CIVD est confirmé par un bilan d'hémostase. On constate :

- une thrombopénie modérée à sévère ;
- un allongement des tests de coagulation ;

- une baisse du fibrinogène et des facteurs activateurs de la coagulation ;
- la présence de fibrine soluble et de produits de dégradation de la fibrine, en particulier des D-Di ;
- des signes d'hyper fibrinolyse.

2.2.5.4) Diagnostic différentiel

2.2.5.4.1) Fibrinogénolyse primitive

Elles sont très rares et justifient l'utilisation des anti-fibrinolytiques. Elles se différencient des CIVD par :

- une thrombopénie absente ou modérée ;
- l'absence de complexes solubles ;
- l'absence de D-Di.

2.2.5.4.2) Insuffisance hépatique sévère

Le taux de D-Di est également normal mais il existe une baisse des facteurs de la coagulation. Les complexes solubles sont absents.

2.2.6) *Les atteintes hépatiques* (41,65)

Le foie réalise la synthèse d'un très grand nombre de facteurs de la coagulation, de facteurs du système fibrinolytique et intervient dans la clairance de l'activation du plasminogène. Les hépatites acquises fulminantes, les hépatites chroniques sévères, la cirrhose du foie et les pathologies biliaires vont donc être responsables d'atteintes diffuses de la coagulation.

Les hémorragies au cours des affections hépatiques relèvent de mécanismes plurifactoriels et leur prise en charge n'en est pas facilitée. Bien souvent, le saignement est dû à une lésion spécifique, notamment digestive, par rupture de varices oesophagiennes, gastrite ou ulcère peptidique.

Dans les cas d'insuffisance hépatocellulaire modérée et de conditions nutritionnelles précaires, le traitement par vitamine K peut améliorer la synthèse des facteurs de coagulation mais ce traitement se révèle bien souvent inefficace en réalité.

Chez de tels malades, l'exploration de l'hémostase primaire et de la coagulation doit être complète pour évaluer le retentissement de l'atteinte, notamment en cas de prescription d'un geste invasif (ponction, biopsie ou chirurgie).

Certains gestes posent tout de même des problèmes particuliers :

- la biopsie hépatique est contre-indiquée. La voie trans-jugulaire, si elle limite le risque d'hémorragie, va diminuer la qualité de l'examen exploratoire ;
- la chirurgie majeure comporte un risque hémorragique et nécessite un traitement substitutif riche en protéines déficitaires ;
- la transplantation hépatique comportait un risque hémorragique élevé. Le pronostic des accidents hémorragiques a été transformé par la mise en place d'un traitement substitutif associé à des anti-fibrinolytiques ;
- les shunts péritonéaux mis en place chez des patients cirrhotiques porteurs d'une ascite volumineuse peuvent entraîner une CIVD. Ces malades sont donc suivis dans des centres spécialisés pour la gestion des complications hémorragiques.

2.2.7) Les atteintes rénales (65)

Le rein a un rôle mineur dans l'hémostase, l'urokinase étant le seul facteur qu'il synthétise. Son implication est en revanche plus importante dans la synthèse de l'érythropoïétine.

L'insuffisance rénale implique une tendance hémorragique liée à une thrombopathie et/ou une thrombopénie. L'atteinte plaquettaire est généralement modérée et, est attribuée à la présence, dans les plasmas des insuffisants rénaux, de métabolites anormaux. Ceux-ci altèrent l'adhésion et/ou l'agrégation plaquettaire.

Les hémorragies sont principalement cutanéomuqueuses (purpura ecchymotique) ou localisées au niveau des muqueuses gastro-intestinales. Des hémorragies peuvent survenir à l'occasion d'un acte invasif ou d'une intervention chirurgicale.

Chez ces patients, le traitement des accidents hémorragiques repose sur l'hémodialyse. Il est notable que l'emploi de l'érythropoïétine ainsi que la correction de l'anémie ont permis de réduire le risque hémorragique.

2.3) Pathologies de la fibrinolyse (65)

2.3.1) Hyperfibrinolyse

Une fibrinolyse excessive non compensée, une des causes de défibrination, favorise le saignement. Les hyperfibrinolyse sont plus souvent acquises que constitutionnelles.

Une augmentation de l'activité fibrinolytique associée à des accidents hémorragiques est rare. La plus fréquente est réactionnelle à une CIVD ou à un traitement thrombolytique. L'absorption d'une concentration importante de l'activateur du plasminogène sur les dépôts de fibrine entraîne leur dissolution précoce, la plasmine ne pouvant pas faire la différence entre un thrombus hémostatique et un dépôt de fibrine anormal comme une thrombose.

Il peut aussi exister des états d'hyperfibrinolyse localisée sans expression systémique significative. Les cas les plus courants sont des cancers de la prostate, du pancréas et du foie. Les tumeurs vasculaires et les anévrismes peuvent être responsables d'hyperfibrinolyse.

2.3.2) Déficits constitutionnels en inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse

Le déficit en α -2 anti-plasmine (Maladie de Miyasato) ne s'exprime que sous forme homozygote. Son expression clinique est faite de saignements sévères, pouvant inclure les hémarthroses.

Le déficit en PAI1 est très rare. On le trouve à l'occasion d'hémorragies du post-partum ou lors d'un tableau hémorragique fait d'épistaxis, d'hémorragies après amygdalectomies ou extractions dentaires.

III) LES MEDICAMENTS DIMINUANT L'HEMOSTASE

3.1) Les agents anti-plaquettaires

Ils sont prescrits dans la prévention des accidents thrombotiques d'origine artérielle.

On distingue deux classes différentes : les anti-activateurs plaquettaires (acide acétylsalicylique, ticlopidine et clopidogrel) et les antiagrégants plaquettaires. Ces derniers sont en fait des antagonistes directs.

3.1.1) L'aspirine ou acide acétylsalicylique (KARDEGIC®) (75)

3.1.1.1) Pharmacologie

L'acide acétylsalicylique inhibe le site actif des cyclo-oxygénases par liaisons covalentes. On a donc une inhibition de la synthèse du thromboxane A₂. De plus, comme les plaquettes sont des cellules anucléées, elles n'ont plus la possibilité de synthétiser de nouvelles enzymes. Le risque important de saignement dure alors 7 à 10 jours, ce qui correspond à la durée de vie de la plaquette.

L'aspirine peut également acétyler le fibrinogène, permettant ainsi d'augmenter l'activité des médicaments fibrinolytiques.

Il est à noter qu'à fortes doses, l'aspirine peut faire diminuer le taux de prothrombine. Au-delà de 500 mg, elle a même une action antalgique.

Dans le plasma sanguin, l'acide acétylsalicylique est rapidement hydrolysé en acide salicylique qui est transformé en métabolite inactif au niveau hépatique. L'acide salicylique et les métabolites sont ensuite éliminés par voie rénale.

3.1.1.2) Indications

L'acide acétylsalicylique est indiqué en prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose : infarctus du myocarde, angor instable, thromboses liées aux prothèses valvulaires (souvent associé aux anti-vitamines K), pontage aorto-coronarien...

3.1.1.3) Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'antécédent d'ulcère ou d'ulcère gastroduodéal avéré, d'allergie, de pathologies hémorragiques, de grossesse et d'allaitement. Il est également à éviter si un traitement visant à réduire l'hémostase est déjà en cours.

3.1.1.4) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont des bourdonnements auditifs, des céphalées, des ulcères gastriques, des syndromes hémorragiques tels que des hématomés ou méléna, des épistaxis, des gingivorragies,... qui durent alors quelques jours. Des accidents de sensibilisation peuvent également survenir comme de l'asthme, de l'urticaire ou un œdème de Quincke chez un patient allergique.

3.1.1.5) Modalités de prescription

Quelque soit l'indication posée, il est recommandé de ne prendre qu'un sachet par jour : on fait varier le dosage (160 ou 300 mg).

Que l'indication soit cardiologique ou neurologique, la situation d'urgence nécessite la prise d'un sachet le plus précocement possible. Une fois cette situation traitée médicalement, la posologie d'entretien est la même, soit un sachet par jour.

A l'arrêt du traitement, l'activité enzymatique des cyclo-oxygénases reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes. Il faut environ 5 jours pour obtenir une hémostase jugée satisfaisante. Les effets ne sont plus perceptibles au-delà des 8 à 10 jours suivant l'arrêt du traitement selon les patients.

3.1.2) *La ticlopidine (TICLID®)* (75)

3.1.2.1) Pharmacologie

Cette molécule exerce son activité anti-agrégante proportionnellement à la dose administrée. Le métabolite par l'intermédiaire duquel elle agit est toujours inconnu à ce jour. Elle inhibe la libération de facteurs plaquettaires et s'oppose à l'agrégation plaquettaire en empêchant la liaison ADP-dépendante du fibrinogène à la membrane plaquettaire. La ticlopidine favoriserait également la désagrégation des amas plaquettaires, s'opposant ainsi à l'athérosclérose.

Après une administration per os, l'absorption de la ticlopidine est rapide : il faut environ deux heures pour atteindre le pic plasmatique. Cette absorption est complète et la biodisponibilité est optimale quand la prise a lieu après les repas. La métabolisation est hépatique et l'élimination principalement urinaire.

3.1.2.2) Indications

Elle est indiquée dans la prévention des accidents ischémiques périphériques et cérébraux, dans la prévention et la correction des troubles plaquettaires induits par les circuits extracorporels (cf dialyse) et dans la prévention des thromboses générées par les endoprothèses coronaires (stent).

L'efficacité de la ticlopidine est supérieure à celle de l'acide acétylsalicylique.

3.1.2.3) Contre-indications

La ticlopidine est contre-indiquée s'il existe des antécédents d'allergies, des hémopathies avec allongement du saignement et si des antécédents de troubles hémorragiques (leucopénies, thrombopénies ou agranulocytose) sont connus.

Elle est également contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement du fait de son passage dans le lait maternel.

3.1.2.4) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont des atteintes hématologiques de type neutropénies, anémies et thrombopénies.

La ticlopidine peut également être à l'origine d'atteintes hépatiques, de réactions allergiques, de nausées, de diarrhées et d'éruptions cutanées.

Il est fortement conseillé de mettre en place une surveillance hématologique (principalement une numération régulière de la formule sanguine) et clinique importante des patients traités par ticlopidine. Au moindre problème, le traitement devra être suspendu.

3.1.2.5) Modalités de prescription

Pour l'ensemble des indications, la posologie recommandée est de 2 comprimés de 250 mg chacun par jour.

Dans le cas de la pose d'endo-prothèses coronaires, le traitement débute la veille ou le jour même de la chirurgie. Il est poursuivi pendant 4 à 6 semaines en association avec de l'aspirine.

3.1.3) *Le clopidogrel (PLAVIX®)* (75)

3.1.3.1) Pharmacologie

Le clopidogrel a une action proche de la ticlopidine mais il est plus efficace. En outre, son efficacité est meilleure que celle de l'acide acétylsalicylique.

Après une biotransformation préalable, il inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate à son récepteur plaquettaire. L'activation du complexe GP IIb/IIIa ne peut donc pas se faire et il n'y a pas d'agrégation plaquettaire. Cette action d'inhibition se fait par modification irréversible du récepteur plaquettaire à l'ADP. Après arrêt du traitement, il faut donc attendre le renouvellement plaquettaire pour un retour à la normale.

Le clopidogrel inhibe également l'agrégation plaquettaire provoquée par d'autres agonistes en neutralisant l'amplification de l'activité plaquettaire par l'ADP libre.

Après absorption, on a une biotransformation importante au niveau hépatique. Celle-ci génère deux métabolites. Le premier, considéré principal, est un dérivé acide carboxylique qui

constitue près de 85% du taux plasmatique des produits circulants. Il est dépourvu d'activité pharmacologique et son pic de concentration est atteint une heure après l'administration.

Le deuxième -métabolite actif- est un dérivé thiol, formé par oxydation du clopidogrel. Celui-ci se fixe rapidement aux récepteurs plaquettaires de manière irréversible.

L'élimination du clopidogrel est équivalente entre les urines et les selles.

3.1.3.2) Indications

Le plavix® est indiqué dans la prévention des complications artérielles chez des patients victimes d'accident vasculaire cérébral, d'un infarctus du myocarde ou d'une artérite des membres inférieurs.

Il peut également être utilisé chez des patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu en association avec l'aspirine.

3.1.3.3) Contre-indications

Le clopidogrel est contre-indiqué en cas de lésions susceptibles de saigner (ulcère gastroduodéal, hémorragie intracrânienne), en cas d'allergie ou si le patient présente une insuffisance hépatique sévère. Il est également déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement.

L'association avec d'autres antiagrégants plaquettaires ne doit être faite que si elle est inévitable et nécessite une surveillance biologique régulière.

3.1.3.4) Effets indésirables

Le clopidogrel peut entraîner des hémorragies intestinales ou nasales, des nausées, des diarrhées et des éruptions cutanées. Il peut également entraîner des atteintes hépatiques et hématologiques se révélant moins fréquentes qu'avec la ticlopidine. A terme, le clopidogrel devrait de ce fait remplacer la ticlopidine.

Au cours du traitement, une surveillance clinique et biologique est à réaliser.

3.1.3.5) Modalités de prescription

La posologie courante est d'un comprimé de 75 mg en une prise quotidienne, indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Chez les patients avec un syndrome coronarien aigu, le traitement est initié par une dose unique dite de charge : 300mg. Il est ensuite poursuivi par une prise unique et quotidienne d'un comprimé de 75 mg en association avec la prise d'acide acétylsalicylique dont la dose ne doit pas dépasser 100 mg.

3.1.4) *Les antagonistes de la GPIIb/IIIa*

De nombreuses molécules sont actuellement en cours de développement. Ces molécules sont des protéines de type anticorps ou des protéines de synthèse organique. Elles ont un effet anti-thrombotique important et ne sont utilisées qu'en milieu hospitalier.

3.1.4.1) L'abciximab (REOPRO®) (75)

L'abciximab est le fragment « Fab » d'un anticorps monoclonal. Son action est dirigée contre le récepteur de la glycoprotéine GPIIb/IIIa de la surface plaquettaire. Il y empêchera l'agrégation plaquettaire en ne permettant pas la liaison du fibrinogène, du facteur Willebrand et d'autres molécules adhésives aux récepteurs GPIIb/IIIa.

L'abciximab peut également se lier aux récepteurs de la vitronectine, médiateur des propriétés pro coagulantes des plaquettes et des propriétés prolifératives des parois endothéliales des vaisseaux.

En raison de sa double spécificité, l'abciximab empêche la brusque formation de thrombine qui suit l'activation plaquettaire ; et ce, de manière plus efficace que les agents inhibant uniquement le récepteur GPIIb/IIIa.

Après administration, les concentrations plasmatiques du produit sous forme libre diminuent rapidement, sûrement par liaison rapide aux récepteurs GPIIb/IIIa. En général, la fonction plaquettaire se rétablit en 48 heures bien que l'abciximab reste lié aux plaquettes dans la circulation sanguine pendant 15 jours ou plus.

Ce médicament est utilisé en complément de l'administration d'héparine standard et d'aspirine dans la prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée. Il peut également être prescrit chez les patients qui présentent un angor instable réfractaire au traitement conventionnel en attente d'une intervention coronarienne percutanée. Il permet la réduction, à court terme, du risque d'infarctus du myocarde.

L'abciximab est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'hémorragies, chez les patients ayant développé une réaction allergique à l'un des composants, en cas de thrombocytopénie préexistante et en cas d'insuffisance hépatique. L'utilisation de ce produit chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère traitée par dialyse est également contre-indiquée.

L'administration à une femme enceinte ne doit avoir lieu qu'en cas de nécessité absolue.

Les complications les plus fréquentes sont des saignements et des thrombopénies. Des réactions allergiques sont également possibles, elles sont dues au fait que l'abciximab est une protéine.

3.1.4.2) Le tirofiban (AGRASTAT®) (75)

Le chlorhydrate de tirofiban est un antagoniste non peptidique du récepteur GPIIb/IIIa. Il empêche sa liaison au fibrinogène. Le degré de l'inhibition évolue en parallèle à la concentration plasmatique. Cette inhibition est obtenue rapidement : environ 30 minutes après le début de la perfusion. La fonction plaquettaire revient à son niveau initial 8 heures après l'arrêt du traitement.

Le tirofiban ne se lie pas beaucoup aux protéines plasmatiques. Son élimination s'effectue sous forme inchangée par voies rénale et hépatique majoritairement.

Son utilisation est préconisée en association avec l'aspirine et l'héparine standard. Il est indiqué dans la prévention des infarctus du myocarde. Les patients les plus susceptibles d'en bénéficier sont ceux qui ont un risque élevé de développer leur infarctus dans les 3 à 4 jours après le début des symptômes. Il est, en revanche, contre-indiqué chez les patients présentant un risque hémorragique sévère (thrombopénie, insuffisance hépatique, antécédents d'accident vasculaire cérébral inférieur à 30 jours, saignements,...) et chez les patients ayant développé une hypersensibilité ou une thrombopénie lors de l'administration antérieure d'un antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont une augmentation du saignement, des céphalées, des nausées, de la fièvre et des thrombopénies ; ces dernières sont toutefois restées occasionnelles.

3.2) Les anticoagulants

Ils sont prescrits en prévention des accidents thrombotiques veineux et chez des patients porteurs de prothèse.

3.2.1) Les modificateurs de la synthèse des facteurs pro coagulants : les anti-vitamines K (AVK) (75)

L'action anti-coagulante des AVK présente trois caractéristiques :

- elle ne se manifeste qu'in vivo
- elle nécessite un temps de latence
- elle persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement

3.2.1.1) Pharmacologie

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K.

En effet, la carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide γ carboxyglutamique nécessite la présence de vitamine K réduite comme cofacteur. On retrouve ces résidus γ carboxyglutamiques sur 4 facteurs de la coagulation (II, VII, IX et X) et sur 2 inhibiteurs (Protéines C et S). Ils sont nécessaires à leur action.

Les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation (facteurs PPSB).

Per os, les AVK induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures.

La demi-vie des facteurs de la coagulation "vitamine K dépendants" varie de 6 heures pour le facteur VII et la protéine C à 3 jours pour les facteurs II et X. Ce sont les facteurs dont la

demi-vie est la plus courte qui verront leur activité diminuer en premier. C'est la raison pour laquelle il faut plusieurs jours avant de pouvoir équilibrer un traitement par AVK. En revanche, l'action anticoagulante peut persister jusqu'à 4 jours après l'arrêt du traitement.

Administrés par voie orale, les AVK ont une bonne absorption digestive. Une fois passés dans le sang, 90 à 97 % se trouvent liés aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine. Seule la fraction libre est active et métabolisée. Des doses élevées d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent déplacer les AVK de leur site de fixation et entraîner un surdosage.

Les AVK ont un catabolisme hépatique par oxydation et une élimination urinaire sous forme pure ou de métabolite dégradé.

3.2.1.2) Indications

Les AVK sont indiqués dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes et des thromboses sur cathéter.

Ils peuvent également être prescrits dans les complications ou en cas de récurrence d'un infarctus du myocarde, dans le traitement et la prévention des embolies pulmonaires ainsi que dans la prévention de complications de certaines cardiopathies emboligènes.

On les trouve aussi prescrits chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques.

En revanche, ils ne sont pas considérés comme "des médicaments de l'urgence" du fait de leur absence d'action immédiate.

3.2.1.3) Contre-indications

Elles peuvent être absolues ou relatives.

Les contre-indications absolues sont des antécédents d'allergie, des insuffisances hépatiques sévères, des prises d'aspirine à fortes doses, de miconazole et d'AINS pyrazolés.

Les contre-indications relatives sont un risque hémorragique, une insuffisance rénale même sévère, l'allaitement, de l'aspirine à faible dose, du chloramphénicol et des AINS.

Ils peuvent être prescrits pendant la grossesse mais seulement au premier trimestre ou dans les 15 derniers jours quand l'héparine ne peut être utilisée.

3.2.1.4) Les différentes spécialités

DCI	Nom commercial
Warfarine	COUMADINE®
Acénocoumarol	(MINI)SINTROM®
Fluindione	PREVISCAN®

3.2.1.5) Informations du patient

Avant la mise en place d'un traitement par AVK, il faut prendre en compte les fonctions cognitives du patient ainsi que son contexte psychologique et social.

Le traitement est, en effet, contraignant et il ne faut pas hésiter à insister sur différents points :

- la prise doit être quotidienne et à la même heure
- un contrôle régulier de l'INR est nécessaire
- l'association avec d'autres médicaments doit être très surveillée

Le patient doit également savoir que le risque d'accidents hémorragiques est maximal durant les premiers mois et il doit être en mesure de reconnaître les signes annonciateurs d'un surdosage.

3.2.1.6) Modalités de prescription

Pour la warfarine, il est préférable que son administration se fasse en une prise unique, généralement le soir. La dose initiale du traitement doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 5 mg. Le patient prend alors un comprimé de 5 mg ou deux comprimés et demi de 2 mg. Il doit, en revanche, être clairement averti de l'existence des 2 dosages différents (qui sont également de couleurs différentes) pour éviter les risques de surdosage.

En ce qui concerne l'acénocoumarol, il peut être administré en une ou deux prises, celles-ci devant alors être espacées de 12 heures. Si la prise est unique, elle se fait le soir de préférence. La dose initiale est d'1 comprimé de 4mg (dosage unique du SINTROM®) ; la dose est réduite chez la personne âgée.

Pour la fluindione, l'administration se fait en une prise unique, de préférence le soir. La dose initiale est généralement d'un comprimé de 20 mg ; elle est réduite chez les personnes âgées.

3.2.1.7) Surveillance

Les effets indésirables sont liés à la molécule AVK elle-même ou à son activité anticoagulante.

En cas d'allergie, le traitement devra être immédiatement arrêté.

Lors de chaque traitement par AVK, il faut mettre en place une surveillance biologique. Celle-ci permet de surveiller l'efficacité thérapeutique et de contrôler les éventuels risques hémorragiques.

L'INR (International Normalized Ratio) est le seul test adapté. Il correspond au rapport entre le temps de Quick du patient avec celui d'un cas témoin ($INR = TQ \text{ patient} / TQ \text{ témoin}$). Il doit être contrôlé régulièrement et si possible par le même laboratoire.

En dehors de tout traitement, l'INR est égal à 1. Chez un patient prenant des AVK, l'INR cible est la valeur à rechercher pour obtenir un traitement équilibré. La zone thérapeutique habituelle se situe entre 2 et 3 pour la plupart des indications. Elle peut être tolérée jusqu'à 3,5 voire 4 pour certaines indications bien précises. Un INR inférieur à 2 traduit une action anticoagulante insuffisante. Un INR supérieur à 3 traduit un excès en dehors d'une indication particulière. Lorsque l'INR est supérieur à 5, le risque hémorragique s'accroît fortement.

INR compris entre 2 et 3	INR compris entre 3 et 4.5
- Fibrillation auriculaire - Prothèses valvulaires tissulaires - Prothèses mécaniques aortiques à faible risque embolique - Infarctus du myocarde avec thrombus mural ou dyskinésie emboligène - Traitement et prévention de la maladie thromboembolique veineuse et de l'embolie pulmonaire	- Autres prothèses valvulaires mécaniques - Valvulopathies mitrales sévères avec facteurs favorisants.

Le premier contrôle d'INR doit avoir lieu 36 heures après la première prise. Les AVK étant prescrits en relais de traitement héparinique (poursuivi jusqu'à obtention de l'INR cible), des

contrôles ont ensuite lieu tous les jours pendant le relais, puis tous les deux jours jusqu'à stabilisation de l'INR. Ensuite il peut être réalisé une fois par semaine voire une fois par mois. De nombreux médicaments peuvent interagir avec les AVK entraînant un surdosage et une augmentation de l'INR. A chaque co-prescription, il faut donc contrôler l'INR pendant 3 à 4 jours. L'apport alimentaire en vitamine K doit également être régulier pour ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont les tomates, les brocolis, la laitue, les épinards, les choux dont les choux-fleurs et les choux de Bruxelles.

Les signes évocateurs d'un surdosage peuvent être banaux (hématomes, épistaxis, gingivorragies) ou plus inquiétants (hématurie, rectorragies ou méléna, hémoptysie). Il faut alors réduire ou arrêter le traitement. De la vitamine K peut être administrée en cas d'urgence, par injection en intra vasculaire de la préparation PPSB (KASKADIC®) : Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart et facteur anti-hémophilique B.

3.2.2) Les inhibiteurs de la thrombine et du facteur Xa : les héparines

(75)

L'héparine est un polysaccharide. Celle utilisée pour nos thérapeutiques est préparée à partir de tissus d'animaux.

Il existe deux types d'héparine : l'héparine standard dont le poids moléculaire est d'environ 30000 et l'héparine de bas poids moléculaire (environ 5000). Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont obtenues par fragmentation des héparines standard. Elles activent l'antithrombine III, ce qui inhibe la thrombine et le facteur Xa.

3.2.2.1) Pharmacologie

L'héparine se fixe sur l'antithrombine III et multiplie l'activité de cette dernière par 1000, sur la thrombine, le facteur Xa et les autres facteurs activés de la coagulation. Il en résulte une activité anticoagulante puissante dépendante des concentrations d'héparine, d'antithrombine et des facteurs de la coagulation.

Après injection, l'activité héparinique apparaît après un délai de 30 à 60 minutes. Son taux maximal est atteint entre 120 et 150 minutes après et met entre 8 à 14 heures pour disparaître. Aux doses normales d'utilisation, l'élimination de l'héparine se fait par captation cellulaire après neutralisation par de nombreux facteurs (facteur plaquettaire 4, protéines sanguines).

L'efficacité anti-coagulante dépend de l'état du malade car les différents paramètres de neutralisation, d'élimination et d'association aux différents facteurs varient d'un sujet à l'autre et chez un même sujet à deux moments donnés.

Pour les HBPM, les activités anti-thrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard sont dissociées. Elles se caractérisent par une activité anti-Xa supérieure à leur activité anti-thrombine. Leur métabolisme est essentiellement hépatique.

Après injection, la demi-vie apparente d'élimination de l'activité anti-Xa est supérieure pour les HBPM à celle de l'héparine standard. En revanche, l'activité anti-IIa disparaît plus rapidement. Cela permet de réduire la fréquence de leur administration. Il est à préciser que l'activité anticoagulante est moins dépendante de l'état du patient, la posologie est alors plus facile à adapter.

L'élimination s'effectue par voies rénale et biliaire.

3.2.2.2) Indications

L'héparine standard, non fractionnée, est indiquée dans le traitement :

- des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire en phase aiguë
- de l'infarctus du myocarde
- de l'angor instable à la phase aiguë
- des embolies artérielles extra cérébrales.

Elle peut également être administrée en traitement préventif chez les patients alités pour prévenir les phlébites.

Les HBPM sont indiquées dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées et dans le traitement de l'angor instable ainsi que dans celui de l'infarctus du myocarde en association avec l'aspirine. Elles peuvent également être indiquées dans le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse et dans la prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.

3.2.2.3) Contre-indications

Elles sont identiques pour toutes les héparines, qu'elles soient fractionnées ou non.

Elles concernent les antécédents d'allergie à la molécule, les pathologies hémorragiques constitutionnelles ou à risques hémorragiques, les risques hémorragiques liés aux lésions organiques susceptibles de saigner (ulcère), les antécédents de thrombopénie induite par l'héparine et les 24 premières heures suivant une hémorragie intracérébrale.

Les traitements par aspirine, AINS et dextran sont également contre-indiqués car ils vont potentialiser le risque hémorragique.

Pour les HBPM, il est préférable de ne pas les prescrire en cas d'insuffisance rénale.

3.2.2.4) Les spécialités

DCI	Nom commercial
Héparine standard non fractionnée	
Héparine calcique	CALCIPARINE®
Héparine sodique	HEPARINE SODIQUE®
HBPM	
Nadroparine calcique	FRAXIPARINE®
Enoxaparine sodique	LOVENOX®

3.2.2.5) Modalités de prescription

Lorsque les héparines sont prescrites en traitement curatif, la dose initiale est de 500 UI/kg par 24 heures. Les injections sont faites en deux fois (toutes les 12 heures) ou trois fois (toutes les 8 heures) selon le volume total à injecter. Si celui-ci est supérieur à 0.6 ml, il peut diminuer la résorption de l'héparine. Le relais par les AVK doit commencer entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour de traitement pour éviter que l'héparinothérapie ne dépasse pas 7 à 10 jours.

En cas de prévention des accidents thromboemboliques veineux au cours de diverses chirurgies (digestive, urologique, gynécologique), on administre 5000 UI d'héparine en sous cutané 2 heures avant l'intervention, puis 5000 UI toutes les 12 heures pendant les 10 jours qui suivent au minimum.

Pour les héparines de bas poids moléculaire, les doses prescrites sont différentes selon l'indication et la molécule.

En traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, on prescrit une injection par jour. La dose est adaptée en fonction du risque individuel lié au patient et au type de chirurgie. Si le risque est modéré, la posologie est de 2850 UI pour la nadroparine et 2000 UI pour l'énoxaparine. En cas de risque élevé, la posologie pour la nadroparine est de 38 UI/kg en préopératoire (12h avant) et pendant 3 jours après la chirurgie (à partir de 12h après la chirurgie). A partir du 4^{ème} jour, on passe à 57 UI/kg. Pour l'énoxaparine, on injecte 4000 UI en préopératoire (12h avant). La prophylaxie dure alors 4 à 5 semaines.

Pour la prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle (hémodialyse), on injecte une dose initiale de 65 UI/kg pour la nadroparine ou 100 UI/kg pour l'énoxaparine. Cette injection se fait en début de séance directement dans la ligne artérielle du circuit de dialyse.

Pour le traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde, on pratique 2 injections par jour de 85 UI/kg de nadroparine ou 100 UI/kg d'énoxaparine toutes les 12 heures. Pour le traitement de l'angor et de l'infarctus, on associe de l'aspirine à raison de 75 à 325 mg par voie orale après une dose charge de 160 mg.

Tout traitement par héparine ne doit pas dépasser 10 jours. Si tel est le cas, un relais par AVK est à envisager et à mettre en place rapidement.

3.2.2.6) Effets indésirables

Comme tout traitement anticoagulant, le risque de survenue de manifestations hémorragiques est le plus fréquemment observé. On peut également rencontrer des phénomènes allergiques, l'héparine étant une protéine.

En revanche, deux cas sont spécifiques aux héparines : la réaction au point d'injection et la thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

Il peut en effet y avoir la survenue d'un hématome au point d'injection, souvent majoré par le non-respect de la technique d'injection. Ce n'est en aucun cas un motif d'arrêt du traitement contrairement aux nécroses cutanées.

Les TIH peuvent être de deux types : précoces ou de type 1 ; plus tardives ou de type 2.

La thrombopénie de type 1 est la plus fréquente et, est habituellement modérée. Elle apparaît entre le deuxième et le cinquième jour : le taux de plaquettes chute autour de 100 000 par millimètre cube. Elle ne nécessite pas l'arrêt du traitement.

La thrombopénie de type 2 est d'origine immunologique. Le taux de plaquettes est alors inférieur à 100 000 par millimètre cube avec une chute relative des plaquettes de 30 à 50% sur deux numérations successives. Elle apparaît majoritairement au bout de 10 jours de traitement mais peut survenir très précocement si le patient présente des antécédents de thrombopénies sous héparine.

De ce fait, une surveillance régulière de la numération plaquettaire est indispensable pendant le traitement et dès la mise en évidence de la thrombopénie, le relais de l'héparine devra se faire par une autre classe d'anticoagulants.

3.3) Les nouveaux anticoagulants (25,30)

A côté des anticoagulants dits "de référence" (héparines et AVK), il existe aujourd'hui des anticoagulants dits "de substitution". Ils sont principalement utilisés en cas de TIH.

Contrairement aux anticoagulants connus, découverts de façon empirique et dont on a cherché à comprendre ultérieurement les mécanismes d'action, ces nouveaux agents ont été conçus à partir d'une hypothèse dérivée des connaissances sur la physiologie de l'hémostase.

3.3.1) Le Danaparoïde (ORGARAN®) (75)

3.3.1.3) Pharmacologie

C'est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire (héparane sulfate, dermatane sulfate et chondroïtine sulfate). Le danaparoïde est, en réalité, un héparinoïde dénué d'effets sur les fonctions plaquettaires. Il présente une activité anti-Xa préférentielle, de l'ordre de 25 fois plus grande que son activité anti-IIa. Cette activité anti-Xa s'exerce par l'intermédiaire de l'anti-thrombine III. La faible activité anti-thrombine s'exerce, elle, par l'intermédiaire du cofacteur II de l'héparine.

Après une injection, le pic d'activité anti-Xa au niveau plasmatique est obtenu environ 4 à 5 heures plus tard. La demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est d'environ 25 heures. Le danaparoïde est ensuite éliminé par voie rénale.

3.3.1.2) Indications

Le danaparoïde est utilisé en prophylaxie des maladies thromboemboliques chez des patients atteints de TIH ou avec des antécédents de TIH. Il peut également être utilisé en traitement préventif pour les mêmes indications.

3.3.1.3) Contre-indications

Le danaparoïde est contre-indiqué en cas de situation hémorragique incontrôlable, d'insuffisance rénale sévère, d'hypersensibilité à la molécule et de grossesse ou allaitement. Il est également déconseillé en cas de test d'agrégation positif in vitro en présence de danaparoïde chez des patients avec des antécédents de thrombopénie, qu'elle soit induite par l'héparine ou par un anticoagulant apparenté.

3.3.1.4) Effets indésirables

Ce sont principalement des manifestations hémorragiques ou allergiques. On évoque également de rares cas de thrombopénies analogues à celles causées par les héparines fractionnées ou non, mais seulement chez des patients déjà sensibilisés. Il faut donc prévoir une surveillance clinique et biologique rapprochée.

3.3.2) *Les hirudines*

Ces molécules ont une action anti-thrombine directe, enzyme pour laquelle elles présentent une grande affinité ainsi qu'une grande spécificité. Elles engendrent un risque hémorragique important car elles se lient de manière irréversible.

3.3.2.1) La lépirudine (REFLUDAN®) (75)

La lépirudine est une hirudine recombinante dérivée de cellules de levures. Elle est hautement spécifique de la thrombine et son mode d'action est indépendant de l'anti-thrombine III. Il est à noter que le facteur plaquettaire est inefficace dans l'inhibition de la lépirudine.

Après une administration intra vasculaire, elle se distribue essentiellement dans le compartiment extracellulaire. Sa demi-vie initiale est de courte durée, environ 10 minutes. L'excrétion et le métabolisme sont essentiellement rénaux, 35% de la dose administrée pouvant être éliminée sous forme inchangée.

La lépirudine est indiquée chez les patients adultes atteints d'une TIH de type 2 ou d'une maladie thromboembolique nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale.

Elle est en revanche contre-indiquée en cas d'allergie connue, d'antécédents d'accidents vasculaires, de pathologies présentant un risque de saignement (ulcère), en cas d'hémorragies manifestes et en cas d'insuffisance rénale sévère. Il est préférable de ne pas l'utiliser en cas de grossesse et d'allaitement.

Son utilisation chez certains patients peut provoquer des hémorragies, des chocs anaphylactiques et des réactions cutanées au point d'injection.

Le traitement est en général prescrit pour une durée de 2 à 10 jours ; une surveillance du TCA est à prévoir tous les jours, celui-ci devant se maintenir entre une fois et demie et deux fois et demi le TCA témoin.

3.3.2.2) La Désirudine (REVASC®) (75)

La désirudine est obtenue par génie génétique. Elle s'est avérée plus efficace que les HBPM dans la prévention de thromboses veineuses profondes après une chirurgie orthopédique. L'administration se fait en intra vasculaire deux fois par jour.

La désirudine est contre-indiquée en cas de risque hémorragique, d'insuffisances rénale ou hépatique sévères ou de grossesse.

Le traitement par désirudine peut provoquer des réactions cutanées au point d'injection, des hémorragies et des problèmes digestifs.

3.4) Les anti-fibrinolytiques

Il arrive parfois que l'activité fibrinolytique soit excessive. Le fibrinogène et les caillots hémostatiques sont alors attaqués engendrant des hémorragies.

3.4.1) L'aprotinine (TRASYLOL®) (75)

3.4.1.1) Pharmacologie

L'aprotinine est un inhibiteur des enzymes protéolytiques telles que la kallicréine, la trypsine, la chymotrypsine, la plasmine et quelques activateurs du plasminogène. Elle se lie à toutes les formes d'enzymes : celles qui sont libres mais également celles qui sont liées mais dont le site actif est accessible.

Après injection lente, souvent par perfusion, l'aprotinine se distribue rapidement dans l'espace extracellulaire. Ses concentrations sont très élevées dans le rein. En revanche, elle ne passe que très peu dans le liquide céphalorachidien. Elle est ensuite métabolisée par le rein en peptides courts ou en acides aminés puis est excrétée par voie urinaire. Seulement 5% est éliminé sous forme active.

3.4.1.2) Indications

L'aprotinine est réservée à l'usage hospitalier et est indiqué dans les syndromes hémorragiques fibrinolytiques et dans la prévention des risques hémorragiques fibrinolytiques en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle.

On l'utilise aussi dans le traitement des pancréatites aiguës et des épidermolyses bulleuses où l'on suspecte une activation de diverses protéases.

3.4.1.3) Contre-indications

L'allergie et la coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) sont des contre-indications absolues à l'utilisation de l'aprotinine. La grossesse et l'allaitement représentent également un risque.

De plus, l'aprotinine ne doit pas être mélangée avec des médicaments à base de plasminogène, d'urokinase, d'héparine, de corticostéroïdes ou de tétracyclines.

3.4.1.4) Effets indésirables

Comme toutes protéines, l'aprotinine peut entraîner des réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Dans ce cas, il faut stopper l'injection et prendre les mesures habituelles.

Une réaction de type thrombophlébitique peut se développer au point d'injection et une injection trop rapide peut induire des nausées ou des vomissements.

3.4.2) *L'acide tranexamique (EXACYL®) (75)*

3.4.2.1) Pharmacologie

L'action anti-hémorragique de l'acide tranexamique s'effectue par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine. Il forme un complexe avec le plasminogène directement par fixation à un résidu lysine et reste lié à la plasmine après transformation. L'activité de celle-ci vis-à-vis de la fibrine est alors nettement diminuée.

L'absorption est rapide par voie orale. La concentration sanguine maximale est atteinte entre les deux et trois heures qui suivent la prise.

Par voie intra veineuse, la concentration maximale est atteinte immédiatement. Après 6 heures, le produit a disparu.

L'élimination est urinaire dans les 12 heures, sous forme inchangée.

3.4.2.2) Indications

L'acide tranexamique est indiqué dans les accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé ou qui apparaissent au cours d'un traitement à activité fibrinolytique.

Il peut également être indiqué dans les accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale. Alors prescrit sous forme buvable en ampoule, il est utilisé localement en bain de bouche ou en application par compression à l'aide d'une compresse.

3.4.2.3) Contre-indications

L'acide tranexamique est contre-indiqué en cas d'antécédents d'accidents thromboemboliques qu'ils soient veineux ou artériels (thrombose veineuse profonde, angor, infarctus,...).

Il est également déconseillé lors d'allergie connue à la molécule ou à l'un des composants des comprimés, lors d'insuffisance rénale et d'antécédents de convulsions.

La grossesse et l'allaitement contre-indiquent également son utilisation.

3.4.2.4) Modalités de prescription

Prescrit sous forme de comprimés ou en solution buvable, la posologie se situe entre 2 et 4 grammes par 24 heures. Ils sont répartis en 2 ou 3 prises ou en 2 ou 3 injections.

3.4.2.5) Effets indésirables

Ils sont rares mais on peut noter des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements,...), des troubles cardiovasculaires (malaise avec hypotension avec plus ou moins perte de connaissance, quelques manifestations thromboemboliques), des troubles du système nerveux central (convulsions) et parfois quelques réactions allergiques.

V) GESTION PRE-OPERATOIRE

5.1) Evaluation du risque hémorragique opératoires

5.1.1) Interrogatoire (56, annexe 1)

5.1.1.1) Le contexte général

L'interrogatoire précise :

- l'âge du patient : si la symptomatologie hémorragique apparaît dès l'enfance, on s'oriente facilement vers des formes graves constitutionnelles. Si les signes ne sont décelés qu'à l'âge adulte, on privilégie les formes mineures de déficits constitutionnels ou une pathologie acquise.

- le sexe : on peut, par exemple, écarter un diagnostic d'hémophilie chez une femme mais certaines conductrices présentent un taux très faible en facteurs VIII ou IX et présentent ainsi un potentiel risque hémorragique.

- les éventuels traitements en cours : l'acide acétylsalicylique entre dans la composition d'un grand nombre de préparations pharmaceutiques et le patient peut donc ignorer en avoir consommé. Il s'avère donc important de vérifier la composition des médicaments prescrit au patient ou de ceux qu'il a pu prendre sans avis médical. Il est en effet acquis que de nos jours un grand nombre de personnes consomme de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens sans prescription de leurs médecins traitants. Ces médicaments sont en effet disponibles en vente libre.

- les pathologies avec troubles associés de l'hémostase : atteintes rénales, hépatiques, cancers, infections ...

- le groupe sanguin : pour l'interprétation d'éventuels tests de l'hémostase et de la coagulation pratiqués (diminution du taux de facteur von Willebrand chez les personnes du groupe sanguin O par exemple).

L'interrogatoire a également pour but de rechercher une symptomatologie hémorragique en dehors de tout contexte chirurgical : épistaxis, ecchymoses,... Les signes

d'appel sont des épistaxis ayant nécessité une consultation chez un médecin ou les ecchymoses survenant sans contexte traumatique et se situant dans des zones inhabituelles (face interne des membres par exemple).

Des menstruations hémorragiques chez la femme sont également à prendre en considération.

5.1.1.2) Les antécédents

5.1.1.2.1) Familiaux

Ils sont fondamentaux et peuvent nous orienter vers certaines pathologies. Par exemple, une famille où seuls les individus de sexe masculin présentent des troubles de l'hémostase oriente vers une pathologie récessive liée au chromosome X de type hémophilie. Si en revanche tous les sexes sont indifféremment touchés, l'atteinte peut se propager selon un mode autosomique correspondant plus au syndrome von Willebrand.

5.1.1.2.2) Personnels

Le patient nous précise si il a une tendance aux saignements anormaux et/ou prolongés et on s'attache aux différentes réactions du patient dans un contexte chirurgical.

Si toutes les interventions précédentes sont prises en compte, on accorde un intérêt particulier à certaines d'entre-elles : amygdalectomie, adénoïdectomie et extractions dentaires. Elles sont considérées comme à « fort potentiel hémorragique ». Etant fréquentes et ne faisant que très rarement l'objet d'une hémostase chirurgicale, elles apportent des informations précieuses pour apprécier le potentiel hémostatique du patient. On demande donc si ces ablations ont été suivies d'hématomes, si des saignements sont apparus après 24 heures ou si une reprise chirurgicale a été nécessaire.

Un problème hémorragique suite à une appendicectomie doit également alerter le praticien car cette intervention est jugée à « faible potentiel hémorragique ».

5.1.1.3) Cas particuliers : enfants et nourrissons

Du fait de leurs bas âge, les antécédents hémorragiques et/ou chirurgicaux sont rares et rendent donc la recherche des antécédents familiaux cruciale.

Le risque hémorragique est le plus souvent lié à une immaturité physiologique du complexe hémostatique durant la première année de la vie ainsi qu'à un potentiel déficit de l'un des facteurs de la coagulation.

5.1.1.4) Résultats et interprétation

L'interrogatoire nous permet de classer les patients en 3 groupes :

- ceux qui présentent des antécédents hémorragiques, une affection ou un traitement induisant un risque de trouble de l'hémostase et/ou de la coagulation. On prescrit alors un bilan complet à distance de l'intervention pour permettre la mise en place d'un éventuel traitement ou un réajustement de celui déjà existant.

- ceux dont l'interrogatoire ne donne pas suffisamment d'informations (enfants, mauvaise compréhension de la langue, ...). Un bilan complet est souhaitable.

- ceux dont on ne signale aucun antécédent particulier, aucune pathologie et aucune prise médicamenteuse. Cela représente une grande majorité des patients des patients. Un bilan préopératoire n'est pas nécessaire pour une intervention à faible risque hémorragique.

5.1.1.5) Intérêts et limites

La dépendance à l'examineur et à son expérience constitue la principale limite de l'interrogatoire. Il peut en effet amener le praticien à suspecter de nombreuses personnes comme présentant un risque hémorragique non nul. A l'inverse, certains patients ne sont jamais décelés à l'interrogatoire et seul le contexte chirurgical révèle leur tendance accrue aux saignements.

Les anomalies de l'hémostase non suspectées à l'interrogatoire et potentiellement à risques sont très faibles. L'interrogatoire est donc un atout majeur dans le dépistage des patients à risque hémorragique élevé, sans qu'il existe obligatoirement une anomalie biologique. Même si ce dernier n'est pas toujours complètement informatif, il permet également d'orienter vers le caractère acquis ou constitutionnel d'une éventuelle pathologie.

5.1.2) Examen clinique et radiologique

La nature même de l'intervention est à prendre en considération pour rendre compte du potentiel risque hémorragique. Celui-ci est d'ailleurs complètement dépendant de l'acte chirurgical.

L'avulsion de dents unitaires ne nécessitant ni lambeau muco-périosté ni alvéolectomie engendre un risque de saignement moins important que les extractions de dents incluses.

La présence de tissus parodontaux inflammatoires est également à même d'induire une perte sanguine plus élevée.

L'examen radiologique permet pour sa part de mettre en évidence la présence ou non d'un kyste apical ou d'une infection apicale

L'étude minutieuse de l'anatomie radiculaire est également indispensable afin de prévoir la séquence chirurgicale la plus appropriée (séparation des racines ou non, alvéolectomie ou non).

5.1.3) Facteurs de risques pour les patients sous agents anti-plaquettaires (68)

Si le patient traité par agents anti-plaquettaires présente effectivement un risque de saignement plus élevé, l'accident hémorragique proprement dit a en général une origine multifactorielle.

Certains actes chirurgicaux tels que les extractions multiples, la pose d'implants symphysaires et les avulsions des dents de sagesse présentent d'eux-mêmes un risque majoré en comparaison à une extraction dite simple.

Au cours de l'acte lui-même, la nature des tissus opérés (inflammation, présence ou non d'une infection) et l'expérience du praticien influent également.

Le chirurgien dentiste doit également prendre contact avec le médecin traitant afin de s'assurer qu'aucune pathologie susceptible d'augmenter le saignement n'est sous-jacente.

A la vue de l'ensemble des informations recueillies, le praticien doit prendre la décision de réaliser les actes chirurgicaux au sein de son cabinet ou d'adresser à une structure hospitalière.

Si dans la majeure partie des cas les actes sont réalisables au fauteuil, dans certaines situations il est préférable de faire appel à une structure adaptée (35) :

- lors d'une association de plusieurs facteurs de risques ;
- lors d'un état de santé précaire ;
- lors d'une pathologie cardiovasculaire non stabilisée ;
- lors de l'association de deux agents anti-plaquettaires (notamment Plavix®/Kardégic®) ;
- lors de l'association d'un agent anti-plaquettaire avec un anti-vitamine K.

5.1.4) Facteurs de risques pour les patients sous anti-vitamines K (69)

De nombreux facteurs de risques sont susceptibles de favoriser l'apparition d'accidents hémorragiques chez un patient traité par anti-vitamines K, tels que :

- les pathologies associées : insuffisances rénales et cardiaques sévères, accidents cérébraux ischémiques et hypertension artérielle mal contrôlée ;
- les pathologies intercurrentes susceptibles d'entraîner un surdosage telles que les atteintes hépatiques ou biliaires, la destruction de la flore intestinale (cf diarrhée) ;
- les médicaments associés, susceptibles de potentialiser ou d'inhiber l'action des anti-vitamines K ;
- la durée du traitement où le risque est en effet majoré pendant l'équilibration de celui-ci puis diminue au-delà la première année ;
- l'association des anti-vitamines K avec des agents antiplaquettaires qui exige une prise en charge hospitalière et un contact préalable avec le cardiologue ;
- l'âge, après 65 ans les accidents hémorragiques sont plus fréquents et ils sont plus graves après 75 ans ;
- la situation locale : état inflammatoire local, présence d'un foyer infectieux, nombre de dents à extraire, nécessité ou non d'un décollement muqueux...

5.2) Examens biologiques

5.2.1) Les différents test (56)

L'examen biologique minimum de l'hémostase comprend trois tests :

- la numération plaquettaire
- le temps de céphaline activée (TCA)
- le temps de Quick plasmatique (TQ)

On peut y ajouter deux autres tests : le temps de saignement (TS) et le Platelet Function Analyzer (PFA ou PFA-100)

Une réponse normale à ces tests ne doit en aucun cas mettre en défaut l'attention de l'opérateur : ils ne sont pas infaillibles. En effet, ils n'explorent pas le taux de facteur XIII et la fibrinolyse qui peuvent être à l'origine de complications hémorragiques graves.

5.2.1.1) La numération plaquettaire (NP)

Elle est indispensable avant toute chirurgie majeure. Normalement, le nombre de plaquettes doit se situer entre 100 000 et 400 000 par millimètres cubes de sang. En dessous de 100 000 plaquettes par millimètres cubes de sang, le patient est considéré comme ayant une thrombopénie et présente alors un risque de complications hémorragiques. (61)

Une thrombopénie même sévère peut, en l'absence d'une thrombopathie, ne présenter aucun signe clinique hémorragique.

Il faut tout de même rester prudent car une thrombopénie modérée peut se décompenser lors d'un acte opératoire.

5.2.1.2) Le temps de céphaline activée (TCA)

Il explore la voie endogène de la coagulation (facteurs VIII, IX, XI et XII) ainsi que la voie finale commune (facteurs I, II, V et X).

La sensibilité de ce test dépend beaucoup de la technique utilisée : condition de prélèvement, mesures plus ou moins tardives. Elle va être bonne pour les déficits majeurs et moindre pour

les déficits mineurs. Elle diminue donc de manière inversement proportionnelle aux taux des facteurs.

Un effort physique ou un syndrome inflammatoire entraînent une augmentation du taux plasmatique de facteur von Willebrand ce qui, in vitro, peut compenser un déficit modéré des facteurs de la coagulation.

Les valeurs anormales sont celles qui vont s'écarter de plus de deux déviations standard par rapport à la moyenne. Une partie de la population (2.5%) présente ainsi un TCA allongé sans encourir de risque hémorragique.

Après confirmation de l'allongement du TCA, des bilans complémentaires peuvent être réalisés pour établir le diagnostic précis. Un quart des patients présente alors un déficit en facteurs de contact (facteur XII, prékallicréine, kininogène de haut poids moléculaire) sans aucune conséquence sur le plan hémorragique.

5.2.1.3) Le temps de Quick plasmatique (TQ)

Il explore les voies exogène et finale commune de la coagulation. C'est le seul test sensible à un déficit en facteur VII (prévalence de 2 à 3 pour 1000000), seule anomalie qu'il dépiste en plus par rapport au TCA. Il n'est donc pas indispensable en l'absence d'antécédents hémorragiques si le TCA est normal.

L'allongement du TQ impose l'analyse des taux plasmatiques des cofacteurs du complexe prothrombinique (facteurs II, V et X) souvent couplés au dosage du facteur VII. L'une des étiologies les plus fréquentes de ces déficits est l'insuffisance hépatocellulaire.

Ce test consiste en l'addition de calcium et de thromboplastine dans le sang citraté du patient.

Il y a encore peu, de grandes variations inter laboratoires existaient (61), dues au fait que les laboratoires européens et américains n'utilisaient pas la même thromboplastine. Pour une même pathologie, les patients ne recevaient donc pas la même dose d'anticoagulants en fonction de leur pays de résidence. L'INR (International Normalized Ratio), rapport entre le TQ du patient et un TQ témoin, mis en place par l'Organisation Mondiale de la Santé permet de limiter les variations inter laboratoires. (12) (22) (42)

5.2.1.4) Le temps de saignement (TS) (70)

Ce test explore les troubles qualitatifs et quantitatifs des plaquettes ainsi que le facteur Von Willebrand et les anomalies vasculaires. C'est un indicateur de l'hémostase primaire.

Une méthode rigoureuse pour la réalisation de ce test doit être mise en place. On en compte deux à notre disposition.

La méthode de « Duke », réalisée au niveau du lobe de l'oreille, est définitivement écartée car elle n'étant pas suffisamment sensible. On lui préfère celle du « temps d'Ivy » car l'incision peut être standardisée par un appareillage. (42)

Inférieure à 8 minutes, la valeur est considérée comme normale. Entre 8 et 10 minutes, on se situe dans une zone d'incertitude ; le saignement est pathologique quand il dépasse 10 minutes. (61)

La valeur prédictive hémorragique per-opératoire de ce test est très faible. (61)

5.2.1.5) PFA (28,60,70)

Ce test consiste à faire passer le sang à travers une membrane à l'aide d'une pression négative constante.

La membrane est recouverte d'un mélange de collagène et d'adénosine di-phosphate ou de collagène et d'épinéphrine. On mesure alors le temps nécessaire à cette membrane pour interrompre le saignement.

La sensibilité du PFA-100 est de 71% pour le facteur von Willebrand et ce quel que soit le type de membrane utilisée.

Pour les dysfonctions plaquettaires, la sensibilité est de 58% avec le mélange épinéphrine-collagène et de 8% pour le collagène associé à l'adénosine di-phosphate.

En comparaison, la sensibilité du temps de saignement est de 29% pour le facteur von Willebrand et de 33% pour les troubles plaquettaires.

Bien que la sensibilité du PFA-100 soit plus importante que celle du temps de saignement pour les déficits de l'hémostase primaire (notamment le syndrome Von Willebrand), cela reste encore insuffisant pour qu'il soit désigné comme un test de référence.

5.2.2) Pour les patients sous agents anti-plaquettaires (4,68)

Les tests en mesure de donner des informations sur le retentissement hémorragique d'un traitement par agents anti-plaquettaires sur l'hémostase primaire sont :

- le temps de saignement (TS) aujourd'hui considéré comme totalement inefficace en terme de dépistage ;
- le Platelet Function Analyzer (PFA) ;
- l'étude des fonctions plaquettaires par aggragométrie ou cytométrie de flux.

Les deux derniers font appel à des laboratoires spécialisés et leur coût n'en fait pas des tests de routine (13). Ils ne sont prescrits que dans les cas extrêmement complexes et rares.

Le temps de saignement est donc le seul à pouvoir être utilisé au quotidien. Malheureusement, il n'est pas en mesure de diagnostiquer avec précision les patients à risques. En effet, un allongement ne permet pas d'affirmer avec certitudes la présence d'un risque hémorragique accru. De même, un temps de saignement normal n'exclut en rien une complication. Le praticien se doit de rester attentif et de ne pas se sentir complètement sécurisé pour autant.

Aucun test biologique n'étant en mesure de nous renseigner sur l'existence ou non d'un risque hémorragique, l'interrogatoire médical et l'examen clinique sont les seuls moyens disponibles susceptibles d'aider le praticien à déceler une situation délicate.

5.2.3) Pour les patients sous anti-vitamines K (4,42,69)

La surveillance des patients sous traitement par anti-vitamines K est réalisée à l'aide de l'International Normalized Ratio (INR).

La valeur cible de cet INR doit se situer entre 2 et 3 pour la prévention des embolies systémiques et pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Pour les prothèses valvulaires mécaniques ou les valvulopathies mitrales sévères avec facteurs favorisants, la valeur cible de l'INR est plus élevée (proche de 4).

L'INR est égal à 1 chez des sujets qui ne présentent aucuns troubles de la coagulation. (46)

5.2.4) Intérêt (56)

Chez des patients pour lesquels aucune notion de saignement anormal n'est retenue à l'interrogatoire et à l'examen clinique, la prescription d'examens biologiques semble superflue.

En effet, il est rare de découvrir des anomalies asymptomatiques de l'hémostase, notamment celles susceptibles de s'accompagner d'un risque hémorragique.

Dans certains cas la prudence reste tout de même de mise. Chez des patients n'ayant aucuns antécédents chirurgicaux ou n'ayant subi aucunes extractions dentaires, le recueil d'informations reste minime et la prescription d'un bilan complet peut éventuellement s'avérer intéressante. (44)

L'existence d'antécédents hémorragiques ou d'une pathologie susceptible de retentir sur l'hémostase doit en revanche systématiquement conduire à la prescription d'examens complémentaires.

5.3) Gestion des traitements

5.3.1) Pour les patients sous agents anti-plaquettaires (68)

5.3.1.1) Rapport bénéfice/risque de l'arrêt ou du maintien du traitement

Le bénéfice du traitement par agents anti-plaquettaires dans les cas d'athéroscléroses n'est plus à démontrer. Il diminue en effet significativement les risques d'accidents ischémiques, qu'ils soient myocardiques ou cérébraux. (7)

Un arrêt brutal du traitement est susceptible d'induire un risque de thrombose artérielle. (35,57). Celui-ci semble d'ailleurs être majoré par un phénomène rebond de l'activité plaquettaire. De plus, la fréquence de survenue d'une rechute d'un accident thrombotique artérielle semble d'autant plus élevée que le risque thrombotique initial lié à la pathologie cardiovasculaire est élevé.

En revanche, le traitement par agents anti-plaquettaires est susceptible de majorer le risque de saignement per- et post-opératoires. Même si cette augmentation est difficilement quantifiable, les hémorragies peuvent être divisées en deux groupes :

- majeures : ce sont les hématomes actifs et expansifs des espaces profonds. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital et nécessitent une intervention.
- mineures : caractérisées par des suintements ou un caillot exubérant. Ce sont les plus fréquentes.

A ce jour, aucune étude clinique n'a pu mettre en évidence une augmentation du risque hémorragique chez des patients traités par agents anti-plaquettaires en chirurgie buccale. L'augmentation du saignement reste relativement faible et les moyens d'hémostase locaux nous permettent d'obtenir le plus souvent un contrôle parfait des risques. Des auteurs estiment d'ailleurs excessif et potentiellement risqué d'interrompre les antiagrégants plaquettaires pour une simple extraction dentaire. (7,35,48,73)

A l'inverse, aucune étude à ce jour n'a démontré que l'arrêt des agents anti-plaquettaires avant une chirurgie buccale augmentait la fréquence de survenue d'accidents thrombotiques artériels en post-opératoire. En revanche, si ce type d'accident survient, le fait d'avoir interrompu le traitement avec ou sans relais, augmente significativement la morbidité et la mortalité.

Un cas particulier existe : il s'agit des patients qui prennent de l'aspirine à des doses journalières supérieures à 500 mg. Ce traitement n'a pas pour objectif de prévenir les complications thrombotiques mais répond à des indications antalgiques, anti-pyrétiques ou anti-inflammatoires. Il est donc possible d'interrompre sans risque ce traitement, à plus forte raison qu'un grand nombre de molécules peuvent nous permettre d'aboutir au même résultat. (17)

En dehors d'une situation d'urgence, on arrête le traitement 5 jours avant l'intervention pour obtenir un potentiel hémostatique suffisant ou 10 jours avant si l'on souhaite que l'action de l'aspirine ait totalement disparue et que le pool plaquettaire soit renouvelé dans son intégralité.

5.3.1.2) Traitement substitutif

Dans certains cas, la prise en charge du patient nous incite à modifier le traitement de celui-ci afin de permettre la réalisation des actes thérapeutiques dans les meilleures conditions possibles. Ce sont des situations connues et jugées à risque thrombotique élevé : pose récente d'un stent, post infarctus et angor instable. Il faut tout de même recommander un délai de trois mois après la pose d'un stent pour réaliser une chirurgie non urgente qui nécessite une modification du traitement anti-plaquettaire (48). Ce changement de prescription ne doit en revanche pas interrompre l'effet antiplaquettaire souhaité afin de ne faire courir aucun risque au patient.

On utilise alors des antithrombotiques ayant une action réversible à court terme. Deux molécules peuvent être utilisées mais en l'état actuel des choses, aucun traitement substitutif n'a été validé de façon prospective (48). Il s'agit d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Il est à noter qu'en France, parmi les AINS, seul le Flurbiprofène (CEBUTID®) bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication de relais. (35)

Le protocole à mettre en place est donc le suivant :

- arrêt du traitement par agents anti-plaquettaires 8 à 10 jours avant l'intervention afin de bénéficier d'un pool plaquettaire entièrement renouvelé. Il est envisageable de n'arrêter le traitement que 5 jours avant la chirurgie. Seules 50% des plaquettes assurent alors l'hémostase, ce qui s'avère le plus souvent suffisant ;
- mise en place de la médication par CEBUTID® 50mg, à raison de 2 comprimés par jour, dans le même temps ;
- suppression de la prise précédent l'acte opératoire ;
- reprise du traitement par agents anti-plaquettaires le plus rapidement possible après l'intervention avec en parallèle un arrêt de la prise de CEBUTID®.

La Société Francophone de Médecine Buccale et de Chirurgie Buccale (SFMBCB) ne recommande plus cette pratique, préférant maintenir les traitements antiplaquettaires en toutes circonstances.

5.3.2) Pour les patients sous anti-vitamines K (36) (69)

Si l'arrêt du traitement par anti-vitamines K, sa diminution ou son relais permettent au praticien de travailler dans de meilleures conditions, ils exposent le patient à un risque thromboembolique (2,19,22,45) dont les conséquences peuvent parfois être graves, pouvant conduire au décès. Des études montrent que si les risques thromboemboliques sévères sont relativement rares et n'apparaissent qu'après un arrêt de trois à quatre jours, ils sont en revanche dépendant de la pathologie cardiovasculaire. En l'absence de traitement, le risque de thrombose est de 8% chez un patient porteur de valves mécaniques et de 4% en cas de fibrillation atriale. (36)

De plus, le risque thromboembolique semble être trois fois plus élevé chez les patients dont le traitement par anticoagulant est arrêté que ceux pour lesquels on l'a maintenu. (50,51)

Traditionnellement, les patients sous traitements anticoagulants peuvent être classés en trois catégories distinctes (66) :

- ceux dont la chirurgie présente peu de risques et ne nécessite pas de modifications du traitement ;
- ceux dont la thérapeutique à mettre en place présente un niveau moyen de risques ; le traitement anticoagulant peut être suspendu deux jours avant l'acte avec une vérification de l'INR tous les jours ;
- ceux dont l'intervention présente un risque majeur. Un relais héparinique est possible.

La prise en charge d'un patient traité au long cours par des anticoagulants doit donc prendre en compte le type de chirurgie qui va être pratiquée, la présence d'autres facteurs de risques et l'expérience du clinicien. La valeur de l'INR est également importante mais elle ne doit en aucun cas freiner notre thérapeutique. En effet, l'arrêt des anticoagulants ne réduit pas obligatoirement le risque de saignement. (66) L'étude de Al-Mubarack et coll en 2005 (3), démontre également que le traitement anticoagulant n'augmente pas le saignement per-opératoire.

Il s'agit donc d'évaluer précisément le rapport bénéfice-risque pour le patient.

Trois options thérapeutiques sont alors envisageables pour la prise en charge d'un patient traité par anti-vitamines K :

- la poursuite du traitement ;
- le relais par des héparines, quasiment plus utilisé ;
- l'arrêt temporaire sans relais.

5.3.2.1) La poursuite du traitement

C'est la solution la plus récente (51) actuellement privilégiée (2,22,39,50). Elle constitue néanmoins une « révolution copernicienne » dans l'esprit des chirurgiens-dentistes et des cardiologues. (51)

De nombreuses études ont démontré qu'il n'est pas justifié d'arrêter le traitement quel que soit l'acte à réaliser (chirurgical ou non) (76). Cela permet, outre le fait de réduire les temps d'hospitalisation nécessaires à la gestion des relais, d'éviter les contraintes et le coût liés à un relais héparinique (hématomes causés par les injections sous cutanées, prescription de soins infirmiers, ...) (45,57)

Levesque (48) estime dans son article que le risque hémorragique est faible et souvent facilité par des interactions médicamenteuses facilement évitables (certains antibiotiques par exemples). Le maintien du traitement a pour but de limiter les risques thromboemboliques potentiellement létaux.

En outre, de nombreuses données montrent que chez des patients dont l'INR est inférieur ou égal à quatre, les antifibrinolytiques en applications topiques permettent un contrôle efficace du saignement alvéolaire. (9,51)

5.3.2.2) Le relais des anti-vitamines K par des héparines

Il permet d'instaurer une fenêtre thérapeutique sans prise d'anticoagulant per os, visant à mieux maîtriser le saignement local en minimisant le risque thromboembolique.

Cette stratégie rencontre toutefois des difficultés. Il est difficile d'équilibrer le traitement par les héparines non fractionnées (HNF). On leur préfère les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) (61) ; leur utilisation demeurant tout de même controversée en cas de prothèse valvulaire et chez la personne âgée. Elle est même contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.

Les HBPM présentent l'avantage de réduire le coût de cette thérapeutique. En effet, leur bio-activité étant nettement supérieure aux HNF, il est inutile de pratiquer un bilan sanguin après chaque injection. (42)

Dans leur article, Dios et Feijoo (27) relatent que la majorité des hématologues espagnols recommandent l'administration d'HBPM avant une intervention de chirurgie buccale, du fait des variabilités inter individus de réponse aux anti-vitamines K et aux multiples interactions médicamenteuses pouvant potentialiser leur action pendant la période post-opératoire.

Le protocole à mettre en place est le suivant (42) :

- interruption des anti-vitamines K trois à cinq jours avant l'intervention ;
- injection d'héparines quand l'INR est inférieur à la zone thérapeutique puis adaptation de la posologie en fonction du bilan biologique pour maintenir une anticoagulabilité sanguine efficace. Les héparines de bas poids moléculaire sont utilisées en deux injections cutanées plutôt qu'en une seule pour les héparines non fractionnées ;
- arrêt des héparines non fractionnées 4 à 6 heures avant l'intervention, 12 heures avant pour les héparines de bas poids moléculaire. Elles ne sont reprises que 6 à 12 heures après ;
- reprise des anti-vitamines K le soir même de l'acte en association avec les héparines. Ces dernières sont arrêtées lorsque l'INR est supérieur à 2, à deux reprises, espacées de 24 heures. On notera, cependant, que Szekely E. et coll (71) ne font reprendre les anti-vitamines K que le lendemain de l'intervention.

Le remplacement des anti-vitamines K par l'héparine implique une surveillance accrue de l'anticoagulation car le risque d'accident thromboembolique au cours de ce relais n'est pas négligeable. En effet, le retour de l'action des anti-vitamines K au seuil thérapeutique peut prendre plusieurs jours. (51)

5.3.2.3) Arrêt sans relais

Ce sont des recommandations Nord-américaine pour des patients portant des prothèses valvulaires aortiques à faible risque thromboembolique. (36)

C'est une approche envisageable avec l'accord du médecin traitant responsable du traitement par anti-vitamines K, chez des patients présentant une maladie thromboembolique

veineuse ou une fibrillation auriculaire sans cardiopathie sous jacente, présentant dans tous les cas un faible risque thromboembolique.

Cette stratégie pourrait permettre d'offrir une bonne protection contre la survenue d'hémorragies post-opératoires. Néanmoins, la diminution de l'INR reste imprévisible. Dans une étude portant sur 133 extractions dentaires chez des patients dont l'INR était compris entre 2 et 4, il a été montré que l'abaissement de l'INR entre 1.5 et 2.1 dans les 48 heures précédant l'extraction a été impossible pour plus de la moitié des patients. Cette imprévisibilité augmente donc le risque thromboembolique d'autant plus qu'il semble exister un rebond d'hypercoagulabilité à l'arrêt des anti-vitamines K dû à une hyperactivité de la thrombine. (27,51)

5.4) Décision de prise en charge

La prise en charge des patients sous agents anti-plaquettaires au cabinet dentaire est presque toujours possible sans aucune modification du traitement, sans pour autant faire courir un risque au patient. (17,46) Seuls les patients dont l'interrogatoire ou les tests ont révélé une défaillance importante au niveau de l'hémostase nécessiteront une modification de leur traitement et la mise en place d'un relais.

En cas d'association de deux agents antiplaquettaires (acide acétylsalicylique et clopidogrel), une prise en charge hospitalière est requise si aucun des deux traitements ne peut être suspendu.

Dans la plus grande proportion des cas, la prise en charge des patients sous anti-vitamines K est possible sans aucune modification du traitement (18,34) et ce quelle que soit l'intervention réalisée : chirurgie extractionnelle, parodontale ou implantaire. Les contre-indications dues au risque d'endocardites infectieuses sont tout de même à prendre en considération.

L'INR pour ces patients doit tout de même être inférieur à 3.5 voire 4 (2,3,7,37,38,50,52,76), de manière stable. Cette limite est arbitraire. Certains auteurs ne récusent les patients qu'à partir d'un INR supérieur à 5. (29,42,57)

Ce n'est que dans les situations à haut risque hémorragique, mise en évidence grâce notamment à l'interrogatoire médical et aux divers examens biologiques, qu'il faut envisager une modification du traitement. Les héparines prennent alors le relais des anti-vitamines K dans le but de faire descendre l'INR à une valeur inférieure à 4 pour le jour de l'intervention. Cette nouvelle valeur devra être maintenue pendant les trois jours qui vont suivre.

D'une manière générale, pour prendre en charge un patient présentant un risque hémorragique au fauteuil du cabinet dentaire, certaines précautions sont à respecter :

- le patient doit venir accompagné et habiter à moins d'une heure du cabinet ou d'une structure pouvant le prendre en charge si un problème venait à se déclarer ;
- les personnes âgées ne doivent pas, dans la mesure su possible, rester seul pour la nuit ;
- il doit être en mesure de comprendre tous les impératifs nécessités par sa prise en charge ;
- il doit être capable de respecter sa prescription médicale.

Si le chirurgien-dentiste estime que ces conditions ne sont pas suffisamment remplies et que la prise en charge peut faire courir un risque au patient, une gestion hospitalière est préconisée. (57)

Ce type d'intervention est préférentiellement programmé le matin en début de semaine afin d'avoir une meilleur prise en charge du risque hémorragique éventuel. (66)

VI) GESTION PER-OPERATOIRE

6.1) Les anesthésies (68,69)

Trois types d'anesthésies sont disponibles

- locale ;
- locorégionale ;
- générale.

6.1.1) Anesthésie locale

C'est l'anesthésie de première intention chez un patient traité par agents anti-plaquettaires ou par anti-vitamines K. Elle peut être para-apicale ou intra-ligamentaire. (22) (29)

L'aiguille utilisée doit être de petite taille (27 gauges ou 0.40mm maximum) pour limiter les dommages tissulaires. La seringue utilisée doit permettre l'aspiration pour contrôler, avant l'injection, l'absence d'effraction vasculaire. L'injection doit être la plus lente possible. (22)

Avec ce type d'anesthésie, le risque hémorragique est faible et se limite en règle générale à un hématome au point d'injection sans conséquence clinique importante. On retrouve éventuellement une gêne ou un léger retard de cicatrisation.

L'utilisation de vasoconstricteurs, en dehors des rares contre-indications connues (phéochromocytome et inhibiteur de la monoamine oxydase IMAO) va permettre de diminuer la vitesse d'absorption de la molécule anesthésique en réduisant la perfusion tissulaire et créant ainsi une ischémie locale. Cette action est liée à la stimulation des récepteurs α_1 des muscles lisses des vaisseaux périphériques.

Cette ischémie atteint également les axones des fibres nerveuses sensibles. On a donc un ralentissement du métabolisme des cellules nerveuses et de la transmission de l'influx nerveux aboutissant à l'approfondissement de l'anesthésie et à l'augmentation de sa durée.

Les vasoconstricteurs entraînent aussi une réduction temporaire du saignement au niveau de la zone chirurgicale. (1)

Néanmoins, au cours de l'injection, des fibres musculaires squelettiques riches en récepteurs β_2 adrénergiques sont infiltrées. Elles sont responsables d'une vasodilatation.

On note une vasodilatation par hyperhémie réactive suite à la vasoconstriction. En effet, lorsque la concentration de vasoconstricteur sur le site n'assure plus la stimulation des récepteurs α adrénergiques, le flux sanguin reprend son cours normal puis atteint un niveau supérieur. Ce phénomène rebond est lié à l'hypoxie locale et à l'acidose causées par la vasoconstriction. (67)

6.1.2) Anesthésie locorégionale

Ce type d'anesthésie n'est réalisé qu'en cas d'échec de l'anesthésie locale ou lorsque celle-ci n'est pas réalisable. Elle est même totalement contre-indiquée par Hérion F et coll. (40)

Aucune étude n'a démontré que le risque d'hématome latéro-pharyngé est plus important avec une anesthésie locorégionale (35). Néanmoins, du fait de la localisation même de l'anesthésie, les risques de lésions tissulaires et/ou vasculaires sont plus nombreux. (35)

L'addition d'adrénaline lors d'une injection à l'épine de Spix permet d'augmenter la durée de l'anesthésie mais ne semble pas jouer de rôle majeur sur le taux de succès, dépendant principalement du volume injecté et de la proximité de l'anesthésique local avec le nerf dentaire inférieur à l'épine de Spix. Les vasoconstricteurs permettent de diminuer la quantité nécessaire à injecter.

6.1.3) Anesthésie générale

Lors de ce type d'anesthésie, l'intubation orotrachéale est préférée à l'intubation nasotrachéale, plus susceptible d'induire des complications hémorragiques par traumatisme d'un cornet nasal.

Il est possible d'y associer une anesthésie locale permettant l'injection de vasoconstricteurs afin de réduire efficacement le saignement par infiltration tissulaire. (67)

6.2) Déroulement de l'acte (68,69)

Si le maintien de l'anticoagulabilité ne semble pas susceptible d'induire des saignements importants, le respect de certaines règles est tout de même nécessaire afin de se prémunir contre toutes complications. (76)

Les avulsions dentaires sont planifiées en fonction de différents critères plus ou moins subjectifs.

En cas d'extractions isolées et réparties sur 2 arcades, deux manières de procéder sont envisageables :

- soit on les réalise secteur par secteur ;
- soit on les réalise sur deux secteurs antagonistes simultanément afin de laisser au patient la possibilité de mastiquer.

En cas d'extractions multiples, la chronologie de celles-ci doit être méticuleusement établie lors du rendez-vous préopératoire. Il est préférable de ne pas réaliser plus de trois avulsions dans un même secteur d'une arcade en cas de prise en charge en ambulatoire. En effet, les matériaux hémostatiques risquent d'être moins stables, notamment dans des zones soumises à des tensions musculaires fortes. (36)

L'état général du patient est également pris en compte. Une personne fatiguée ne se remet pas aussi facilement qu'une personne en pleine possession de ses moyens.

La nature des tissus opérés joue un rôle important dans la survenue ou non d'un saignement. La parodontose est en effet la principale cause de saignement post-opératoire. (57) Il est donc préférable de réaliser des soins parodontaux non chirurgicaux avant toutes extractions, quand cela est nécessaire, afin de diminuer au maximum l'état inflammatoire gingival. Le détartrage doit être fait sept jours auparavant. Durant la semaine précédant l'intervention, le patient peut faire des bains de bouches de chlorhexidine deux fois par jour. (29). Cela va permettre également de réduire la charge bactérienne intra-buccale.

L'avulsion doit être la plus atraumatique possible. Il faut éviter de déchirer les muqueuses ou de fracturer l'os alvéolaire lors de la syndesmotomie et de la luxation.

L'alvéolectomie doit être exceptionnellement pratiquée. On privilégie la séparation de racines au niveau des molaires afin de faciliter leur extraction. (22,29,35,36,40,42,44,57,66,71)

Au cours de l'intervention, on s'attache à éliminer du site opératoire tous les tissus inflammatoires ainsi que la gencive hyperplasique. Un curetage rigoureux des alvéoles est également réalisé. Une régularisation des alvéoles est vivement conseillée. (35,36,40,57)

Une hémostase locale adaptée au risque hémorragique est ensuite mise en place. Généralement des sutures sont indispensables. Leur fonction première est de rapprocher et de maintenir le plus en contact possible les berges de l'alvéole durant les premiers jours de cicatrisation. Elles assurent ainsi le maintien en place du caillot sanguin pendant sa formation ainsi que sa protection. Elles nécessitent une grande résistance mécanique pour faire face aux fonctions irremplaçables de la cavité buccale : mastication, déglutition et phonation. Dans leur article, Arcuri C. et coll (6) font remarquer que l'utilisation de fils résorbables n'apporte pas d'avantages par rapport aux fils non résorbables. En effet le temps de résorption est supérieur aux sept à dix jours après lesquels les points de sutures sont ôtés.

6.3) Hémostase (68,69)

De nombreux protocoles ont été détaillés ces dernières années. Il convient donc d'en faire un inventaire le plus exhaustif possible, afin de mettre en évidence leurs différences ainsi que leurs points communs. On s'attachera aussi à mettre en lumière leurs résultats au niveau de l'hémostase afin d'établir un protocole clair et réalisable au sein d'un cabinet dentaire.

6.3.1) Patients traités par agents anti-plaquettaires

6.3.1.1) Revue de la littérature

Une étude menée par Ardékian et coll en 2000 (7) portait sur 39 patients de 39 à 89 ans (15 femmes et 25 hommes) recevant chacun 100 mg d'aspirine par jour depuis plusieurs années pour la prévention de pathologies vasculaires et cardiovasculaires.

Deux groupes ont été formés. Dans le premier, l'aspirine a été arrêtée sept jours avant l'intervention ; le temps de saignement pris à une heure avant a donné un résultat de 1.8 ± 0.47 minutes. Le deuxième groupe a continué l'aspirine ; le temps de saignement était de 3.1 ± 0.65 minutes.

Les actes chirurgicaux réalisés allaient de l'extraction simple aux alvéolectomies.

La perte sanguine au cours de l'extraction a été recueillie en soustrayant le volume nécessaire à l'irrigation au volume total aspiré. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Il en est seulement ressorti que le saignement était plus important au cours des extractions difficiles.

Pour trente trois patients, le saignement a été contrôlé par utilisation d'hémostatiques locaux associés à des points de sutures. Pour les six autres (deux patients du premier groupe et quatre du deuxième), l'utilisation d'acide tranexamique s'est avérée nécessaire. Aucun épisode de saignement incontrôlé n'a été rapporté et aucune transfusion n'a été réalisée.

Cette étude démontre donc que, quelle que soit la complexité de l'intervention chirurgicale, il n'est pas utile d'interrompre un traitement à base d'aspirine (100 mg par jour). En effet, le risque hémorragique est facilement contrôlable à l'aide des moyens d'hémostase locaux dont nous disposons.

Pour Scully et Wolf en 2002 (66), si un patient est traité par aspirine et que l'intervention se limite à trois dents au maximum, il n'est pas nécessaire de modifier le traitement (61). Les techniques d'hémostase locale avec la mise en place d'un matériau hémostatique dans l'alvéole, retenu par des points de sutures permettent un contrôle efficace du saignement. Si un suintement persiste, de l'acide tranexamique peut être utilisé par compression.

Braganza A. et coll en 2005 (16), ont réalisé une étude pour évaluer l'effet de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ibuprofène) sur le saignement per-opératoire dans les thérapeutiques de chirurgie buccale.

Quinze sujets ont intégré cette étude. Ils devaient avoir plus de 18 ans, ne pas être enceinte, ne présenter aucunes contre-indications à la prise d'AINS ni de médication anti-plaquettaire ou de dysfonction de la coagulation.

Ces sujets avaient deux sites différents en bouche nécessitant chacun un acte identique.

Chaque patient a reçu 3 comprimés de 400 mg d'Ibuprofène. Ils étaient à prendre 9, 5 et 1 heure avant l'une des deux chirurgies, le praticien ne devant pas être prévenu. Le temps de saignement a été mesuré avant chaque intervention. Une différence significative entre les 2 groupes (prise ou non de l'Ibuprofène) a été constatée.

Après évaluation des pertes sanguines per-opératoires, une différence significative a été mise en évidence : la prise d'AINS augmente le saignement.

Huit patients ont néanmoins déclaré que les douleurs post-opératoires avaient été moins intenses après la chirurgie réalisée suite à la prise d'AINS.

Garnier, Truchot et coll (35) ont évalué en 2007 la possibilité de réaliser des extractions dentaires chez des patients traités par des agents anti-plaquettaires, sans modifier leur traitement. Cinquante deux personnes ont participé à cette étude pour deux cent dix huit dents extraites, l'exérèse de trois kystes maxillaires et la pose de quatre implants endo-osseux. Avant la réalisation des actes chirurgicaux, une ordonnance pré-opératoire était systématiquement remise au patient. Celle-ci comprenait :

- des antibiotiques en cas de risque infectieux ;
- des antalgiques ;
- des antiseptiques buccaux ;
- de l'acide tranexamique en ampoules buvables ;
- des compresses stériles.

Après extractions et curetage, l'alvéole est comblée par une éponge de collagène puis suturée avec du fil résorbable. Une compression immédiate avec de l'acide tranexamique est réalisée pendant dix minutes. Un contrôle post-opératoire est alors assuré avant de libérer le patient.

Le jour de l'intervention, le patient réalise une compression de dix minutes toutes les heures, toutes les deux heures le lendemain et toutes les trois heures le surlendemain à l'aide d'une compresse imbibée d'acide tranexamique. Cette méthode est préférée aux bains de bouche sollicitant trop le caillot.

Une seule complication hémorragique a été rapportée. Après examen du dossier du patient, il s'est avéré qu'aucune technique d'hémostase n'avait été pratiquée chez ce patient.

6.3.1.2) Bilan

A la lumière de ces différentes études, il est évident que l'arrêt d'un traitement par agents anti-plaquettaires n'est pas nécessaire en chirurgie buccale. Les mesures d'hémostase

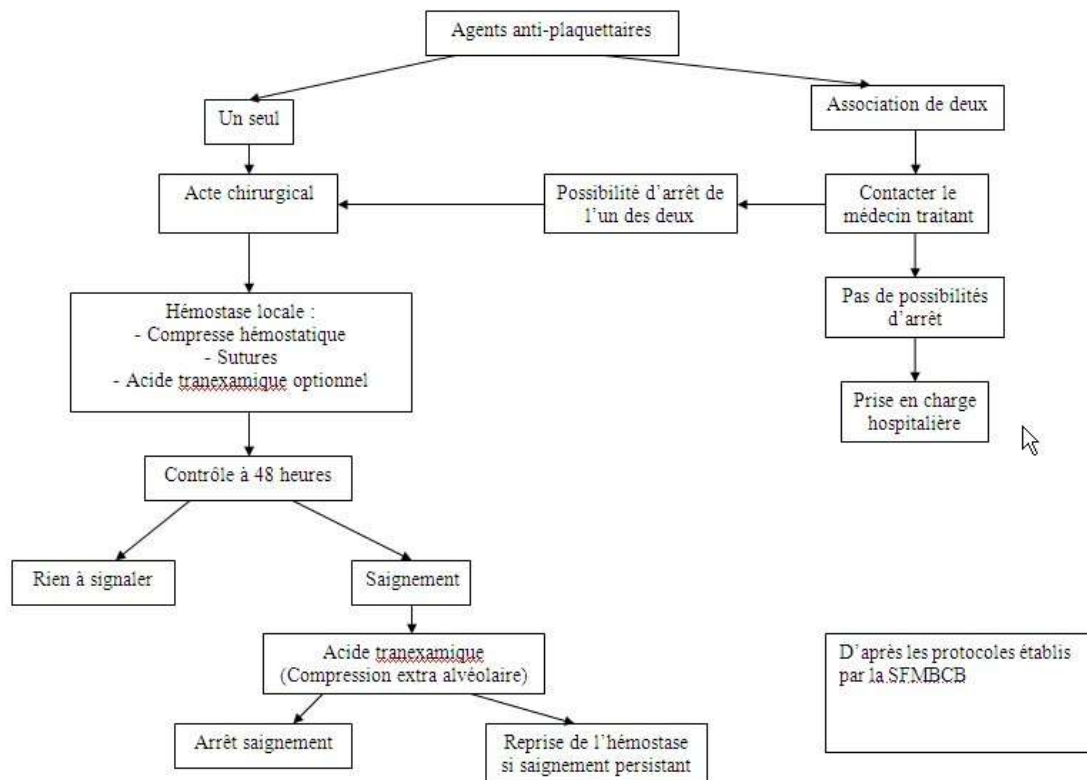
locale utilisant des compresses hémostatiques et des sutures sont nettement suffisantes pour stopper les saignements.

L'utilisation de l'acide tranéxamique doit être réservée aux saignements persistants. Il ne s'avère, en effet, pas nécessaire de le prescrire en première intention. Lorsqu'il est utilisé, une compression 4 fois par jour pendant 5 jours sera préférée car plus facile à mettre en place et à respecter par le patient.

Certaines situations doivent néanmoins inciter le praticien à rester sur ses gardes :

- une mauvaise compliance du patient ;
- l'association de deux agents anti-plaquettaires.

Dans ces circonstances, les actes peuvent nécessiter un relais par CEBUTID® ou une prise en charge hospitalière.



6.3.2) Patients traités par anti-vitamines K

6.3.2.1) Revue de la littérature

Blinder et coll en 1999 (12) ont mené une étude pour comparer trois protocoles d'hémostase locale :

- la mise en place d'une éponge hémostatique et la réalisation de sutures ;
- l'association d'un bain de bouche de 2 minutes d'acide tranexamique (4 fois par jour pendant 4 jours) à l'éponge hémostatique et aux sutures ;
- l'utilisation d'une colle biologique en lieu et place de l'antifibrinolytique.

Cette étude a été menée sur 150 patients âgés de 35 à 90 ans. Les 359 extractions ont été réalisées sans aucune modification du traitement anticoagulant.

Les patients restaient à jeun deux heures avant l'intervention et un INR était réalisé le jour même. Après l'extraction, un curetage alvéolaire soigneux était réalisé et le tissu de granulation éliminé. Les patients s'astreignaient à une alimentation froide pendant 24 heures.

Au sein du premier groupe, trois patients ont été revus pour des saignements. Une infection apicale était, à chaque fois, à l'origine des extractions. L'hémorragie a été contrôlée

par un nouveau curetage, par la mise en place d'une éponge hémostatique, par la réalisation de sutures et par l'utilisation de colle biologique.

Six patients ont présenté des saignements dans le deuxième groupe. Pour cinq d'entre eux, la cause principale de l'extraction était un foyer infectieux. Le saignement a été stoppé par compression d'acide tranéxamique pour quatre patients. Pour les deux autres, le protocole a été le même que dans le premier groupe.

Dans le troisième groupe, quatre patients ont eu des saignements et à chaque fois les dents avaient été extraites pour cause de foyers infectieux. Pour deux d'entre eux, l'application d'une compresse imbibée d'acide tranéxamique a arrêté le saignement. Pour les deux autres, le protocole a été le même que dans le premier groupe.

Cette étude a permis de mettre en évidence :

- qu'il n'existe pas de corrélation entre les saignements post-opératoires et la valeur de l'INR ;
- que la présence de foyers infectieux favorise l'apparition d'hémorragies post-opératoires ;
- que les saignements sont plus abondant quand les dents extraites ont deux racines ou plus ;
- que le protocole associant des éponges hémostatiques et des sutures est suffisant à condition de réaliser un curetage méticuleux du site d'extraction.

En 2000, Campbell et coll (19) ont réalisé une étude pour comparer les pertes sanguines au cours d'interventions de chirurgie buccale chez des patients continuant leur traitement anticoagulant (12 patients, l'INR allait de 1.2 à 2.9) par rapport à des patients l'ayant suspendu 72 à 96 heures avant (13 patients, l'INR allait de 1.1 à 3). Ils ont comparé ces résultats avec un groupe témoin dont les personnes n'ont jamais été traitées par anticoagulants (10 patients).

Les actes réalisés étaient des extractions simples, des alvéolectomies et des chirurgies simples des muqueuses buccales (biopsies et freinectomie). Chaque intervention a été créditée d'un coefficient (appelé « unité » dans l'étude) pour rendre compte de son potentiel hémorragique :

- l'extraction des incisives, canines et pré-molaires a un coefficient 1 ;
- l'extraction des molaires et la chirurgie des tissus mous ont un coefficient 2 ;

- l'alvéolectomie a un coefficient 4.

Les pertes sanguines au cours de l'intervention ont été de :

- 1.4 ml de sang par unité pour le groupe ayant poursuivi son traitement ;
- 2.2 ml de sang par unité pour le groupe ayant interrompu son traitement ;
- 1.4 ml de sang par unité pour le groupe n'ayant jamais été traité par anti-coagulants.

En post-opératoire, aucun patient d'aucun groupe n'a présenté de saignements importants qui auraient pu nécessiter une reprise chirurgicale. Cette étude témoigne donc de la non-nécessité d'apporter des modifications au traitement anti-coagulant des patients lorsque l'INR n'est pas supérieur à 3.

Wahl (76) a publié un article en 2000 dans lequel il recense plus de deux mille extractions réalisées sans interruptions du traitement anticoagulant. Seulement douze patients ont eu des saignements ayant nécessité une reprise chirurgicale. Il relate également près de quatre cent quatre vingt dix actes chirurgicaux chez des patients dont les anti-vitamines K ont été stoppés ; cinq d'entre eux ont développé de sérieuses complications emboliques ; quatre en sont morts.

En 2001, Blinder et coll (11) ont réalisé une autre étude afin d'évaluer l'importance des saignements post-opératoires chez des patients qui maintenaient leur traitement anticoagulant en fonction de la valeur de leur INR le jour même de l'intervention.

Cette étude a porté sur 249 patients de 33 à 93 ans pour 543 extractions simples. Une antibioprophylaxie était réalisée si nécessaire.

Après chaque extraction, l'alvéole était méticuleusement curetée et tout le tissu de granulation éliminé. Le protocole d'hémostase consistait en la mise en place d'une éponge hémostatique dans l'alvéole maintenue en place par de multiples sutures.

Pour les besoins de l'étude, les patients ont été répartis en cinq groupes :

- Groupe 1 : INR compris entre 1.5 et 1.99 ; il regroupe 59 patients pour 151 extractions. Trois patients ont eu des saignements post-opératoires. Le premier a été stoppé par l'application d'une compresse imbibée d'acide tranexamique. Pour les deux autres, la reprise du protocole d'hémostase a été nécessaire ;

- Groupe 2 : INR compris entre 2 et 2.49 ; il regroupe 78 patients pour 167 extractions. Dix patients ont eu des saignements post-opératoires. Six ont été stoppés par compression avec une compresse imbibée d'acide tranexamique. Pour les quatre autres, le protocole d'hémostase a été repris ;
- Groupe 3 : l'INR est compris entre 2.5 et 2.99 ; il regroupe 59 patients pour 127 extractions. Neuf patients ont eu des saignements post-opératoires. Pour quatre d'entre eux, l'application d'acide tranexamique a été suffisante. Le protocole d'hémostase a été repris pour les cinq autres ;
- Groupe 4 : INR compris entre 3 et 3.5 ; il regroupe 30 patients pour 56 extractions. Cinq patients ont été revus. Pour le premier l'acide tranexamique appliqué par compression a été suffisant. Pour les quatre autres, le protocole d'hémostase a été repris ;
- Groupe 5 : INR supérieur à 3.5 ; il regroupe 23 patients pour 48 extractions. Trois ont été revus. Le premier a été traité par compression d'acide tranexamique et le protocole d'hémostase a été repris pour les deux autres.

La comparaison du saignement post-opératoire entre ces différents groupes ne révèle pas de différences significatives. (Le test du Chi2 est supérieur à 0.422)

Les auteurs de cette étude ont noté que le saignement post-opératoire est souvent associé à la présence d'un foyer infectieux.

La conclusion de cette étude montre qu'il est possible de réaliser des extractions dentaires en ne procédant à aucune modification des traitements anticoagulants, la technique d'hémostase locale par mise en place d'une compresse hémostatique et de sutures apparaissant suffisante après un curetage minutieux.

Dans leur article en 2002, Scully et Wolf (66) rapportent qu'une intervention chirurgicale minime au sein de la cavité buccale peut être pratiquée sans risque tout en maintenant le traitement anti-coagulant. Pour cela, l'INR doit être inférieur à 3.5 et les mesures d'hémostase locale efficaces. Ils proposent ainsi l'utilisation des sutures résorbables, associées à la mise en place d'une éponge hémostatique résorbable dans l'alvéole. Il est possible d'y associer l'utilisation d'acide tranexamique ou d'une colle biologique.

Pour les patients dont l'INR est supérieur à 3.5 ou si l'intervention chirurgicale n'est plus considérée comme minime, Scully et Wolf préconisent une prise en charge hospitalière avec relais héparinique soumis à la décision finale du médecin traitant. Dans le cas où le traitement serait maintenu, une administration de vitamine K peut être envisagée. L'utilisation d'acide tranexamique en application locale pour prévenir un saignement post-opératoire est également possible.

Herion et coll en 2002 (40) proposent un protocole simple quand l'INR est inférieur ou égal à trois, pour limiter les saignements post-opératoires.

Après l'extraction, la plaie est irriguée avec de l'acide tranexamique avant d'être comblée par une éponge hémostatique puis suturée le plus hermétiquement possible. Une compression de vingt minutes est ensuite effectuée ; la compresse pouvant être imbibée d'acide tranexamique si la fermeture de l'alvéole n'est pas complète. Pour finir, l'application d'une colle tissulaire est réalisée pour les plaies gingivales limitées. Dans les autres cas, un pansement gingival type Coe Pack® peut être envisagé.

Cannon et Dharma en 2003 (20) ont réalisé une étude portant sur soixante dix patients pour évaluer la faisabilité des procédures chirurgicales intra-orales mineures (extractions dentaires avec éventuellement une alvéolectomie limitée) sans modification du traitement anticoagulant.

Les patients avec des pathologies hépatiques, des traitements pouvant interagir avec le métabolisme du foie ou des INR en dehors de la fourchette thérapeutique comprise entre 2 et 4 ont été exclus.

Les soixante dix patients ont été répartis en deux groupes de trente cinq : dans le premier, les patients ont arrêté leur traitement deux jours avant l'intervention ; c'est le groupe dit de contrôle. Les trente cinq autres forment le groupe d'étude. Les antibioprophylaxies ont été faites si besoin selon les recommandations usuelles pour les deux groupes.

Pour le groupe de contrôle, toutes les alvéoles ont été comblées de Surgicel® puis suturées.

Pour le groupe d'étude, aucune hémostase locale n'a été faite en cas de chirurgie simple (extraction faite au davier par exemple). Les agents hémostatiques et les sutures ont été utilisés quand une alvéolectomie ou une chirurgie des tissus mous a été effectuée, dans le but d'observer si les mesures additionnelles étaient réellement nécessaires pour prévenir les saignements post-opératoires pour des chirurgies simples.

Une compression de vingt minutes permettait de limiter le saignement. Les patients dont le traitement anticoagulant avait été stoppé le reprenait le soir même de l'intervention. Des contrôles post-opératoires ont été faits après trois et cinq jours.

Aucun patient n'a présenté de saignements post-opératoires immédiats. Pendant les vingt quatre premières heures, trois patients du groupe de contrôle et deux du groupe d'étude ont eu des suintements contrôlés par compression locale. Cette étude montre donc qu'aucune modification du traitement anticoagulant n'est nécessaire pour des patients dont l'INR est inférieur à quatre dans la mesure où la technique chirurgicale est adaptée.

Pour Levesque en 2003 (48), il n'est pas illusoire de proposer des extractions dentaires chez un patient traité par anti-vitamines K sans interrompre son traitement. Il préconise en revanche de suivre un protocole précis pour limiter les risques d'accidents hémorragiques.

En premier lieu, il convient de vérifier l'INR avant le geste opératoire. L'intervention doit être reportée si l'INR est supérieur à 2.5 voire 3.

Une fois les extractions réalisées, les alvéoles sont comblées de compresses hémostatiques résorbables et les berges suturées (24). Il réalise également une application locale de colle chirurgicale (colle de fibrine).

Le patient est ensuite laissé à jeun pendant environ deux heures puis est autorisé à reprendre une alimentation légère, molle et froide.

En 2003, Jeske AH et coll (42) proposent un protocole sensiblement équivalent après avoir réunis plusieurs articles. La seule différence est le remplacement de la colle biologique par l'utilisation systématique de l'acide tranexamique en compression post-opératoire immédiate et en bains de bouche durant quelques jours.

Keiani-Motlagh et coll en 2003 (45), ont mené une étude sur l'intérêt de l'utilisation de l'acide tranexamique en bain de bouche pour prévenir les saignements post-opératoires chez des patients ayant à subir une intervention de chirurgie buccale et dont le traitement par anticoagulants a été maintenu.

Cette étude a porté sur 40 patients âgés de 42 à 81 ans (dix-huit hommes et vingt-deux femmes). Les actes chirurgicaux réalisés étaient des avulsions, des résections apicales, l'exérèse d'un fibrome et un curetage d'un foyer d'ostéite.

Un test sanguin a systématiquement été réalisé deux à trois heures avant l'intervention ; les patients dont l'INR dépassait 4 étaient récusés.

Après l'acte chirurgical, le site opératoire a été irrigué avec 10 ml d'acide tranexamique à 5% avant d'être soigneusement suturé. Une compression de trente minutes à l'aide d'une compresse imbibée d'acide tranexamique a été mise en place. Pendant les quatre jours post-opératoires, les patients ont fait des bains de bouche quatre fois par jour (après les repas et au coucher) et ont suivi un régime alimentaire froid.

Aucun saignement anormal n'a été observé, démontrant ainsi l'efficacité de l'acide tranexamique en bain de bouche pour la prévention des hémorragies secondaires à une intervention de chirurgie buccale. De plus cette méthode s'avère simple, fiable et peu coûteuse.

Pour Carter G, Goss A et Lloyd J en 2003 (22,23), il est possible de pratiquer des actes de chirurgie buccale chez un patient traité par anticoagulants dans la mesure où son INR n'est pas supérieur à 4. Si tel est le cas, ils conseillent de prendre contact avec le cardiologue afin de modifier le traitement le temps de l'intervention.

Leur étude a été réalisée sur 49 patients, répartis en deux groupes, pour 152 avulsions dentaires.

Le protocole qu'ils proposent est basé sur la mise en place de compresses hémostatiques au sein de l'alvéole, maintenues par des sutures. Une compression locale est ensuite mise en place.

Dans le premier groupe (26 patients pour 71 extractions), les INR allaient de 2.3 à 4.0. Des bains de bouche d'acide tranexamique ont été réalisés pendant sept jours (ampoules de 10ml à 4.8% ; quatre bains de bouche de deux minutes par jours). Aucun saignement post-opératoire n'a été rapporté. Pour le deuxième groupe (23 patients pour 81 extractions), les INR allaient de 2.1 à 4.0. Une colle biologique a été appliquée sur les sutures. Deux patients ont été revus. La reprise du protocole d'hémostase associée à une modification du traitement a permis de bloquer le saignement. Il a été révélé une hausse importante de l'INR chez ces personnes (5.9 et 7.6) affirmant pourtant n'avoir en aucun cas bouleversé leurs habitudes.

Deux colles biologiques sont utilisables : les « homologues », réalisées à l'aide d'un pool de protéines provenant du sang de plusieurs patients ou les « autologues », préparées avec des protéines provenant du patient lui-même. Pour les deux produits, des protéines bovines sont ajoutées pour compléter la préparation.

Statistiquement, cette étude n'a pas montré de différences significatives entre les deux protocoles mais les auteurs favorisent tout de même l'utilisation de l'acide tranexamique. Il est plus avantageux ne nécessitant pas de prises de sang, n'excluant pas les patients

allergiques aux protéines bovines et ayant un coût moins élevé. En revanche, l'utilisation des colles biologiques est envisageable chez des patients ne pouvant pas réaliser de bains de bouche ou pour des cavités chirurgicales de grande étendue (curetage d'un kyste par exemple).

Carter G. et Goss A. comparent en 2003 (21) l'action de l'acide tranexamique en post-opératoire selon la durée de sa prescription en bain de bouche (deux ou cinq jours) après des extractions dentaires chez des patients dont le traitement anticoagulant a été maintenu.

Quatre vingt cinq patients pour cent cinquante deux avulsions ont été soumis au protocole, les INR étaient compris entre 2 et 4. Une prise de sang le jour de l'intervention permettait de calculer cet INR et d'étudier le taux de facteurs vitamines-K dépendants. Une antibioprophylaxie était pratiquée selon les recommandations usuelles si besoin.

Après les extractions, les alvéoles ont été rincées avec une solution d'acide tranexamique à 4.8%, une compresse hémostatique placée dans l'alvéole après avoir été plongée dans de l'acide tranexamique et des sutures ont été faites. Des rendez-vous de contrôle étaient prévus après 1, 3 et 7 jours. Les patients devaient réaliser des bains de bouches d'acide tranexamique pendant deux minutes quatre fois par jour. Ils ont dû attendre une heure après l'acte pour s'alimenter et avoir une alimentation liquide pendant 24 heures.

Trois patients ont dû être revus. Dans les trois cas, l'indication d'extraction était une infection. La reprise du protocole opératoire (notamment le curetage) et une bonne hémostase locale ont permis de stopper le saignement.

Statistiquement, il n'y a pas de différences significatives entre les saignements post-opératoires dans ces deux groupes. Cette étude démontre que des extractions dentaires sont possibles sans modifier les traitements anticoagulants des patients quand l'INR est inférieur à 4 et que les mesures d'hémostase locales inclues l'utilisation des antifibrinolytiques.

Pour Garcia-Darennnes et coll en 2003 (34), il n'est pas nécessaire de réaliser une suture à chaque fois, chaque cas étant discuté. Ils ont exécuté 104 extractions chez 96 patients traités par anti-vitamines K. La prise en charge nécessitait un INR inférieur à 2.8. Dans les cas contraires, le geste chirurgical était reporté et le traitement modifié avec l'accord du cardiologue.

Seulement trois patients ont présenté des saignements. Pour deux d'entre eux, l'ablation d'un séquestre osseux mobile a permis de régler le problème. Pour le troisième, une reprise de l'hémostase locale a été nécessaire.

Ils ont tout de même constaté un retard de cicatrisation qui peut s'expliquer de deux manières :

- l'utilisation d'une gaze hémostatique, qui pouvant engendrer des douleurs plus intenses en post-opératoire, limite le processus cicatriciel ;
- l'action des anticoagulants modifiant l'évolution du caillot.

En 2003, Della Valle et coll (26) ont mené une étude pour évaluer l'intérêt de l'utilisation d'un plasma riche en plaquettes sous forme de gel (le « platelet-rich plasma » : PRP) chez les patients de chirurgie buccale dont le traitement n'a pas été modifié.

Le PRP présente l'intérêt de réduire le temps d'hospitalisation et élimine le risque d'infection car il est autologue. Il est simple d'utilisation et d'acquisition, il est plastique, a des propriétés muco-adhésives et un coût limité.

L'étude a été menée sur 40 patients âgés de 43 à 66 ans. Tous étaient porteurs d'une valve mécanique de substitution au niveau cardiaque. Les INR allaient de 2 à 4. Les anticoagulants ont été suspendus trente six heures avant les extractions, sans relais héparinique. Une antibiothérapie a été commencée deux jours avant et prolongée quatre jours après l'intervention.

Deux patients ont présenté des complications hémorragiques. Pour le premier, la hauteur d'os résiduelle était insuffisante pour maintenir le gel en place. Pour le second, l'hémorragie était due à la formation d'un caillot sanguin exubérant.

Pour seize patients, un léger saignement a été traité par des agents hémostatiques locaux. Pour les vingt deux autres, aucune perte sanguine n'a été signalée.

Si cette étude met en lumière une réelle efficacité du PRP, le nombre limité de patients et l'absence d'un groupe de contrôle non-PRP ne permet pas de s'appuyer dessus pour la rédaction des protocoles. De plus, la nécessité d'un prélèvement sanguin et d'une centrifugeuse ne rend pas accessible cette technique à des chirurgies ambulatoires.

En 2005, Szekely et coll (71), publient un article dans lequel ils réalisent une étude sur dix neuf patients chez qui ils ont stoppé les traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. Un relais héparinique est mis en place pour minimiser le risque de saignement. Une antibiothérapie de sept à dix jours est systématiquement prescrite.

Six dents de sagesse et quatre vingt neuf dents délabrées ont été extraites. Les alvéoles ont été comblées par du matériel hémostatique, une compresse par racine, puis suturées avec du fil

résorbable. En post-opératoire, de l'acide tranexamique était utilisé en bain de bouche puis avalé. Le traitement était d'une ampoule de 10ml, 4 fois par jours pendant 5 à 10 jours.

Deux patients ont présenté des saignements post-opératoires. Les moyens locaux d'hémostase ont permis de corriger le premier mais le deuxième a nécessité la perfusion de deux culots globulaires.

Les auteurs ont également exprimé leur aversion quant à l'utilisation des gouttières. En effet, le caillot sanguin est parfois ôté par inadvertance et risque d'induire une hémorragie tardive. Il existe également un risque de traumatisme local et d'inconfort.

Ils n'utilisent pas non plus de colles : ils n'ont pas trouvé de résultats sur les hémorragies post-opératoires ou sur la cicatrisation avec les colles biologiques. Les colles cyanoacrylates risquent quant à elles, de provoquer un choc toxique et un échauffement des tissus favorisant le saignement.

Pour Gaudy et coll en 2005 (36), si les techniques d'hémostase locale donnent de bons résultats chez des patients traités par agents anti-plaquettaires, elles ne semblent pas suffisamment fiables pour être appliquées chez des malades sous anticoagulants.

Avant l'intervention, des empreintes vont être réalisées pour confectionner des modèles d'étude. Ils vont permettre de déterminer la séquence des extractions et la réalisation d'une gouttière de compression. Elle est réalisée en résine thermoformable après avoir supprimé du modèle les dents prochainement avulsées. Il est préférable de ménager un espace entre la gouttière et le modèle pour que la compression ultérieure ne soit pas trop importante.

Lorsque les dents ont été extraites, les alvéoles laissées libres vont être comblées. Gaudy et coll préconisent de ne pas mettre du collagène seul du fait de son délitement rapide en présence de sang. De plus, sa résistance mécanique faible ne permet pas de le comprimer dans le fond de l'alvéole. Une compresse de Surgicel® est donc placée au dessus. Les berges sont ensuite suturées. Une suture bord à bord est recommandée quand elle est possible. Dans les cas contraires, un point en « X » est réalisé, permettant ainsi le maintien du contenu alvéolaire tout en rapprochant les berges. Balderston R.H. en 2003 (8) préconisait déjà l'application de Surgicel® ainsi que la réalisation de sutures.

La plaie est alors recouverte d'une gaze de cellulose oxydée, la débordant largement. Elle aura au préalable été imprégnée d'une colle biologique. Ce collage a pour objectif d'assurer l'étanchéité du site extractionnel. Depuis 2002, ce protocole a légèrement été modifié et la suture se fait désormais au dessus de la gaze hémostatique de couverture. Le tout est recouvert de vaseline, évitant ainsi que la langue et la joue ne se colle au complexe hémostatique.

Ce protocole a été utilisé chez 2384 patients (2065 hommes et 319 femmes) âgés de 31 à 84 ans. L'âge moyen était de 69 ans. L'INR variait de 2 à 5. Les accidents rencontrés ont été classés en trois groupes :

- les incidents mineurs (86 patients) qui se traduisent par de petits saignements. Ils sont la plupart du temps liés au stress du patient ;
- Les accidents ayant nécessités une ré-intervention (34 patients). Ils sont dus à une sous-évaluation des conditions locales. Après anesthésie, le protocole d'hémostase a été repris ;
- Les accidents majeurs qui ont concernés 2 patients. Pour le premier une faute technique (absence de comblement et de collage) est à déplorer. Pour le deuxième, le curetage du foyer infectieux maxillaire a occasionné une lésion de l'artère palatine descendante entraînant un hématome latéropharyngé. Le patient a nécessité une surveillance régulière jusqu'à la disparition des troubles de la déglutition.

Pour Madrid en 2005 (51) ainsi que Rada RE en 2006 (61), l'utilisation des antifibrinolytiques en application locale, la mise en place de compresses hémostatiques ainsi que la réalisation de sutures sont des moyens efficaces et presque toujours suffisants pour limiter l'apparition d'hémorragies alvéolaires. Il peut parfois être utile d'y ajouter le port d'une éventuelle gouttière hémostatique.

L'utilisation de colle biologique peut-être indiquée pour des INR supérieurs à trois mais n'apporte pas de bénéfice particulier en comparaison aux anti-fibrinolytiques, moins chers et dont la manipulation est plus aisée.

D'après Persac et coll en 2006 (57), il n'est pas obligatoire de réaliser une suture à chaque intervention et ce, même si une gaze hémostatique est mise en place. Il considère en effet que l'adhésion de celle-ci aux parois alvéolaires est suffisante pour son maintien en place. De plus l'absence de sutures permet de diminuer le traumatisme muqueux et donc de réduire le saignement.

S. Al. Mubarak et coll en 2007 (2) les rejoignent en partie dans ce sens en déclarant que les sutures ne doivent pas être systématiques mais réfléchies au cas par cas, le traumatisme qu'elles occasionnent risquant parfois d'être supérieur à celui d'une extraction simple.

Leur protocole d'hémostase repose donc sur le maintien du traitement habituel avec un examen biologique sanguin juste avant le geste opératoire ainsi qu'un traitement parodontal superficiel si nécessaire. Après l'extraction, une gaze hémostatique de type Surgicel® est mise en place dans l'alvéole. Aucune suture n'est réalisée. Une compression longue à l'aide d'une compresse non imbibée d'acide tranexamique est réalisée. Son usage ainsi que celui des colles biologiques a été réservé pour les prises en charge d'hémorragies secondaires. (34,57) Ce protocole a été utilisé chez 200 patients pour un total de 1016 extractions de toutes sortes (de la dent mobile à l'extraction de dent de sagesse incluse) et 16 détartrages. L'INR moyen était de 2.6, la fourchette s'étalant de 1.5 à 4.6. Il n'a été retrouvé que 8 complications d'ordre hémorragique, dont 7 ont été résolues après un traitement local. Aucune complication thromboembolique n'a été mise en évidence.

6.3.2.2) Bilan

Si il est acquis que l'arrêt des anti-vitamines K est inutile pour la prise en charge d'un patient en chirurgie buccale, certaines mesures préventives pour limiter les saignements post-opératoires sont tout de même nécessaires.

En premier lieu, un bilan sanguin récent (datant de moins de 48 heures avant l'intervention) nous permet de connaître la valeur de l'INR du patient. Dans le cas où celui-ci est supérieur à 4, une prise en charge hospitalière est la plus indiquée.

Pour tous les patients dont l'INR est inférieur à 4, une prise en charge au sein d'un cabinet dentaire est possible.

Pour cela, la technique chirurgicale doit être adaptée : elle doit être la moins traumatisante possible (on préférera une séparation de racines à une alvéolectomie) et se limiter à un nombre de dents restreint. Plusieurs séances peuvent alors être prévues pour réaliser la totalité des avulsions.

La technique d'hémostase locale doit également être optimale. La mise en place d'une compresse hémostatique intra-alvéolaire maintenue par des sutures ainsi que l'utilisation d'acide tranexamique semblent être des pré-requis minimums et presque toujours suffisants pour limiter les saignements.



Figure 1 : Mise en place d'une compresse hémostatique dans une alvéole



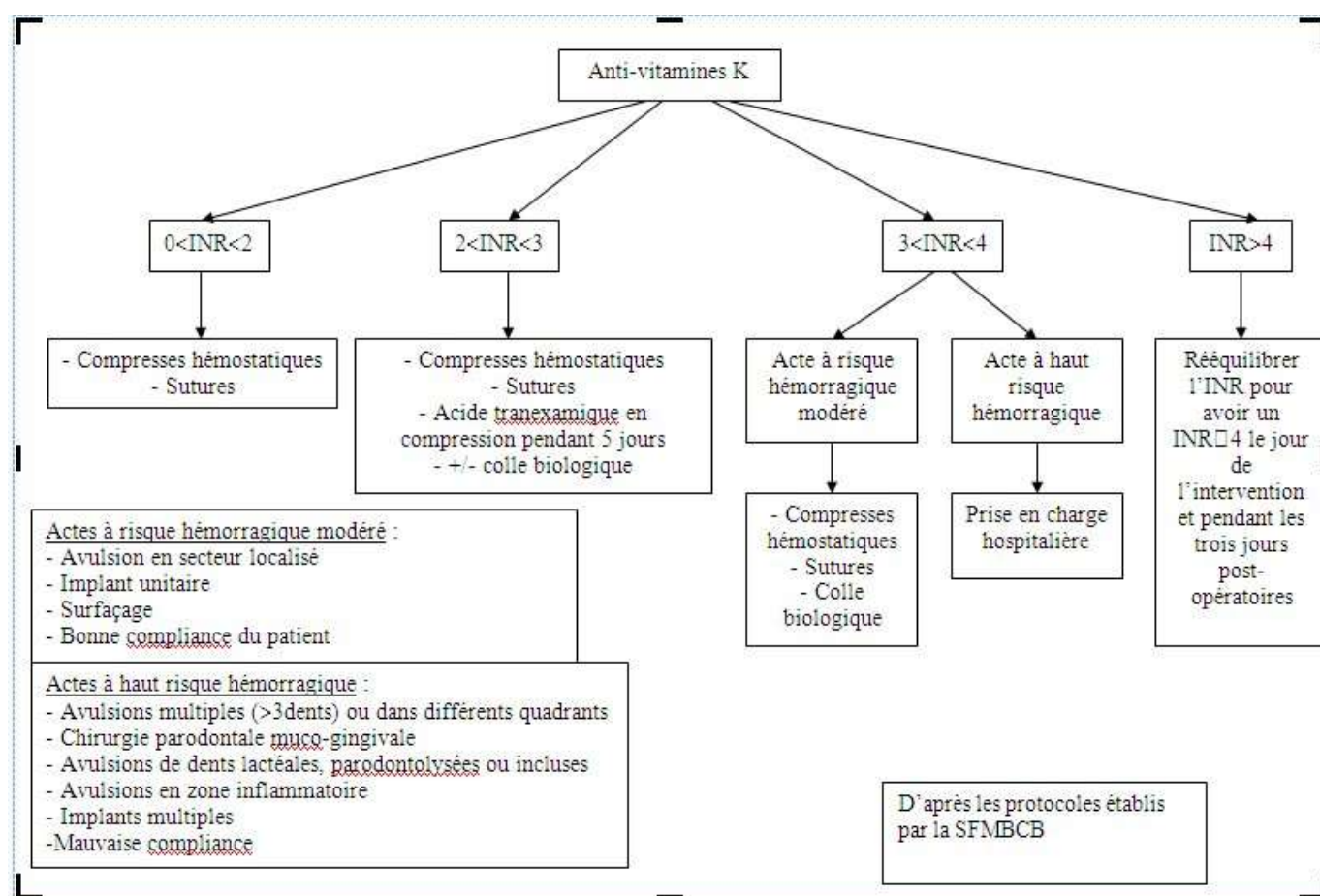
Figure 2 : alvéoles suturées

De plus, on conseille au patient une alimentation molle et froide pendant plusieurs jours. L'utilisation de colles biologiques, coûteuses et nécessitant la présence d'une personne qualifiée pour sa préparation, n'est quant à elle pas utile. Son usage est réservé à la pratique hospitalière.

Des rendez-vous de contrôle sont prévus le lendemain de l'intervention puis 3 et 7 jours après. Pour l'utilisation de l'acide tranéxamique, on préférera une compression à l'aide d'une compresse imbibée plutôt que des bains de bouche. Ceux-ci ont en effet tendance à trop

solliciter le caillot sanguin, notamment dans les premiers jours suivant l'intervention. La prescription est alors d'une compression quatre fois par jours pendant 3 à 5 jours.

Si le chirurgien-dentiste est amené à prendre en charge un patient traité par anti-vitamines K et dont l'INR est supérieur à 4, l'association d'une gouttière de compression aux moyens d'hémostase locaux et un relais héparinique sont vivement conseillés.



VII) GESTION POST-OPERATOIRE (68,69)

7.1) Immédiate

C'est dans les trois jours qui suivent l'intervention que le risque d'accident hémorragique va être le plus important. (21) En plus des conseils délivrés au patient, à l'oral et précisés par écrit, il s'avère intéressant de réaliser une surveillance à 48 heures. Elle a pour but de s'assurer que tout se passe bien et que le patient suit les conseils dont il a fait l'objet.

Le document écrit remis au patient doit être clair (annexe 2). Il contient tous les conseils à suivre ainsi que les numéros de téléphone à contacter en cas de problème. Les consignes post-opératoires à respecter sont :

- ne pas cracher pour limiter les phénomènes d'aspiration du caillot due à la dépression créée;
- ne pas se rincer la bouche les premières 48 heures pour ne pas mobiliser le caillot;
- ne pas fumer pour ne pas retarder la cicatrisation;
- ne pas consommer d'alcool ;
- avoir une alimentation molle et froide pendant plusieurs jours pour ne pas trop solliciter le caillot. Le froid permet de réduire le saignement.

On remet également au patient un compte rendu de l'intervention (annexe 3) qui précise la nature de l'intervention pratiquée, le type d'anesthésie réalisée et les éventuelles prescriptions. Un rendez-vous de contrôle est programmé après trois et sept jours. C'est au deuxième rendez-vous qu'a lieu l'ablation des points de sutures. (29)

Nombreuses sont les prescriptions qui peuvent induire des interactions avec les anti-vitamines K (27,61). Little et coll (49) citent :

- le métronidazole ;
- l'érythromycine ;
- les salicylés ;
- la phénytoïne ;
- les hormones thyroïdiennes de synthèse;
- les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase 2 ;
- la carbamazépime ;

- la rifampicine.

Pour les antalgiques, le paracétamol est la molécule prescrite en première intention (29). L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués du fait de leur retentissement sur l'hémostase primaire (48). Les opiacés peuvent être prescrits mais leur intérêt est limité en chirurgie buccale. Il est possible d'associer au paracétamol une courte corticothérapie si une prescription anti-inflammatoire est utile (proximité du nerf alvéolaire inférieur par exemple).

Si une prescription antibiotique est nécessaire, elle est réalisée selon les règles habituelles. Un contrôle régulier de l'INR est tout de même préférable. Les amoxicillines seules sont préférées. Le métronidazole est à éviter en raison du risque d'interactions avec les anti-vitamines K (48).

Pour Beirne OR (9), la prescription post-opératoire d'antibiotiques est à limiter autant que possible du fait du risque de la modification de l'efficacité des anti-vitamines K par destruction de la flore intestinale.

De l'acide tranexamique réfrigéré (le froid diminuant le saignement par vasoconstriction) peut être utilisé de deux manières différentes :

- en compression ;
- en bains de bouche. Il est déconseillé de le déglutir, son activité anti-fibrinolytique étant l'antagoniste de l'effet anticoagulant recherché avec les agents anti-plaquettaire ou les anti-vitamines K.

Son activité anti-fibrinolytique va permettre de diminuer la fibrinolyse locale induite par la salive. (13,34,40,57)

Lorsqu'il est utilisé en bains de bouche, différentes prescriptions sont possibles :

- 4 fois par jour pendant les 4 à 6 jours qui suivent la chirurgie. (9)
- une fois par heure le premier jour, une fois toutes les deux heures le deuxième jour et une fois toutes les trois heures le troisième jour.

Pour Garcia-Darenes et coll (34) on peut le prescrire de suite si un suintement hémorragique persiste après une compression de 15 minutes à la suite de l'avulsion.

Dans leur article en 2002, Moghadam et Caminiti (54) citent l'étude de Jensen réalisée en 1974 sur 103 cas d'hémorragies post-extractionnelles. Il ressort de cette étude que :

- le ratio hommes/femmes est de 2:1 ;
- la fourchette d'âge varie de 21 à 45 ans ;
- 25% présentaient des antécédents ;
- l'hémorragie s'est produite dans les 8 heures pour 75% des patients ;
- un traitement hémostatique local a été réalisé dans 54% des cas sans succès ;
- il n'y avait pas d'atteinte de l'état physique général dans 84% des cas ;
- si le siège de l'hémorragie a pu être identifié, seulement 7% des saignements étaient d'origine artérielle.

Pour ces auteurs, les hémorragies post-extractionnelles peuvent être de causes locales ou systémiques. On cite ainsi la prise médicamenteuse (dont l'effet peut être direct ou indirect sur la coagulation), les troubles de la coagulation, les pathologies hépatiques et l'hypertension.

7.2) En cas de saignement



Figure n°3 : saignement post-opératoire à 24 heures

Pour Scully et Wolf (66), les causes d'hémorragies post-extractionnelles sont :

- un traumatisme important de la zone chirurgicale, notamment au niveau des tissus mous ;

- le non-respect des consignes post-opératoires ;
- la sollicitation constante du caillot (par succion par exemple) ;
- une inflammation du site opératoire ;
- l'utilisation d'analgésiques inappropriés (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens) ;
- une hypertension artérielle mal contrôlée.

Si les hématomes post-opératoires causent rarement l'obstruction des voies aériennes (un seul cas de décès par asphyxie dans la littérature), leur formation chez des patients ayant déjà subi des extractions dentaires sans complications laisse croire à une cause anatomique. Des phénomènes locaux tels que des lésions vasculaires et des tissus mous sont les causes les plus fréquentes. C'est lors de l'avulsion des molaires mandibulaires que le risque est le plus important, le plancher buccal étant une zone très vascularisée.

Le traitement proposé pour le traitement des hémorragies secondaires aux extractions est donc (21,37,54,64,66) :

- un nouvel examen des antécédents médicaux et chirurgicaux, notamment si le chirurgien dentiste en charge de l'hémorragie n'est pas celui qui a réalisé les extractions ;
- surveiller les signes vitaux et tenter d'évaluer les pertes sanguines ;
- un examen intra-buccal afin de déterminer la zone responsable de l'hémorragie et réaliser une compression pendant 20 à 30 minutes ;
- si le saignement persiste, anesthésier localement en utilisant des vasoconstricteurs pour le réduire. Tous les caillots et débris présents dans l'alvéole sont éliminés ;
- si l'hémorragie n'est pas d'origine artérielle, on met en place un hémostatique local. Si la source est artérielle (sang rouge clair, saignement pulsatile), il faut ligaturer le vaisseau, coaguler électriquement ou « mater » ;
- si le saignement est intra-alvéolaire, on place un pansement résorbable compressif dans l'alvéole et on suture.

On met alors en place une surveillance régulière et on demande une nouvelle exploration biologique de l'hémostase.

Si la reprise du protocole d'hémostase ne modifie rien ou si le patient a des signes d'altération de son état général (hypovolémie par exemple), un transfert vers un milieu hospitalier s'avère nécessaire (44). Une éventuelle administration de vitamine K1 voire de complexes prothrombiques (5) est possible si l'hémorragie se produit chez un patient traité par anti-vitamines K. Le service des urgences procède également à l'évaluation des voies aériennes, de la respiration et de la circulation. (13,48,54,66)

CONCLUSION

Depuis plusieurs années, la prise en charge des patients traités par agents anti-plaquettaires et anti-vitamines K au cabinet dentaire connaît une évolution importante.

En effet, si la règle commune d'arrêter les traitements et de mettre en place des relais apportait des garanties pour limiter les risques de saignements post-opératoires, elle faisait courir des risques thrombotiques et thromboemboliques aux patients.

Le chirurgien-dentiste a donc du s'adapter à ces nombreux changements de protocoles sans avoir actuellement la possibilité de réaliser quotidiennement ces actes au cabinet dentaire. La littérature présente en effet un grand nombre d'articles où chaque auteur propose son propre protocole avec des résultats plus ou moins avérés.

Le but de ce travail était donc de faire une analyse et la synthèse des différents articles afin de proposer des protocoles les plus fiables possibles et applicables dans un cabinet dentaire. Ils ne sont en aucun cas exhaustifs et n'ont été validés par aucune étude clinique. Ils ne représentent qu'une synthèse des articles utilisés pour la rédaction de ce travail.

La validation clinique des protocoles mis en place au cours de cette recherche de même que les protocoles de prise en charge des patients Willebrand et aux autres pathologies diagnostiquées de l'hémostase et de la coagulation pourraient être un complément non négligeable de ce travail et ainsi servir de départ à d'autres recherches futures.

ANNEXES

Annexe 1

QUESTIONNAIRE A REMPLIR EN VUE D'UNE EXTRACTION DENTAIRE

Votre chirurgien dentiste va être amené à pratiquer l'extraction d'une ou de plusieurs de vos dents. Au préalable, nous vous demandons de bien remplir ce questionnaire afin de limiter au maximum les risques de saignements non contrôlés.

1) Quel est votre âge ?

.....

2) Quel est votre groupe sanguin ?

.....

3) Prenez-vous des médicaments ? Si oui, lesquels et pour quelles raisons?

.....
.....
.....

4) Avez-vous des pathologies particulières (problèmes au niveau du cœur, des reins, des poumons, du foie, ...) ? Si oui, lesquelles ?

.....
.....
.....

5) Vous faites vous facilement des hématomes (« des bleus ») ?

OUI NON

6) Des saignements anormaux ont-ils déjà eu lieu chez des parents proches ?

OUI NON

7) Si vous avez déjà eu une extraction dentaire, avez-vous constaté un saignement prolongé ?

OUI NON

8) Un saignement a-t-il déjà repris 24 heures après son interruption ?

OUI NON

9) Un épistaxis (saignement de nez) a-t-il nécessité l'intervention d'un médecin ?

OUI NON

10) Saignez-vous plus de 15 minutes après une prise de sang ?

OUI NON

11) Avez-vous déjà saigné plus de 24 heures ?

OUI NON

12) Avez-vous nécessité une transfusion sanguine suite à un acte chirurgical ?

OUI NON

13) Avez-vous consommé de l'aspirine ou des anti-inflammatoires durant ces deux dernières semaines ?

OUI NON

14) Quel est le nom de votre médecin traitant ?

.....

CONSIGNES A SUIVRE SUITE A UNE EXTRACTION DENTAIRE

- 1) Rester au calme
- 2) Ne pas cracher
- 3) Ne pas fumer ni boire de l'alcool
- 4) Ne pas faire de bains de bouche pendant les premières 48 heures
- 5) Conserver une hygiène dentaire correcte (2 à 3 fois par jour) en essayant de ne pas traumatiser le site opératoire durant les premiers jours
- 6) Ne pas solliciter le caillot avec la langue ou tout autre objet
- 7) Conserver une alimentation molle et froide pendant les premiers jours
- 8) Bien respecter la prescription de votre professionnel de santé. Ne surtout pas prendre d'aspirine et d'anti-inflammatoires
- 9) En cas de saignement, comprimer l'alvéole à l'aide d'une compresse
- 10) Contacter votre chirurgien-dentiste ou votre médecin traitant en cas de saignement persistant.

➤ Numéro de téléphone de votre chirurgien-dentiste

.....

➤ Numéro de téléphone de votre médecin traitant

.....

➤ Numéro de téléphone des urgences

.....

COMPTE RENDU D'INTERVENTION

1) Nom

.....

2) Prénom

.....

3) Date de l'intervention

.....

4) Groupe sanguin

.....

5) Traitements connus du patient

.....

.....

.....

6) Allergies connues du patient

.....

.....

.....

7) Date de l'intervention et heure

.....

8) Résultats des éventuels examens sanguins

.....

.....

.....

9) Type d'intervention pratiquée

.....

.....

.....

10) Type d'anesthésie pratiquée

.....
.....
.....

11) Protocole d'hémostase

.....
.....
.....

12) Prescriptions

.....
.....
.....

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Mise en place d'une compresse hémostatique dans une alvéole

Figure 2 : Alvéoles suturées

Figure 3 : Saignement post-opératoire à 24 heures

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 : AL-BAHLANI S, SHERRIFF A et CRAWFORD PJ.

Tooth extraction, bleeding and pain control.

J R Coll Surg Edinb 2001 Oct;**46**(5):261-264.

2 : AL-MUBARACK S, AL-ALI N, ABOU-RASS M et coll.

Evaluation of dental extractions, suturing and INR value on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy.

Br Dent J 2007 Oct 13;**203**(7):E15;discussion 410-411.

3 : AL-MUBARACK S, RASS MA, ALSUWYED A et coll.

Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction.

J Thromb Haemost 2006 Mar;**4**(3):689-691.

4 : ANAES.

Les examens pré-opératoires systématiques

Service des Recommandations et Références Professionnelles, Décembre 1998

5 : ANSELL J, HIRSH J, POLLER L et coll.

The pharmacology and management of the vitamin K antagonists : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.

Chest 2004 Sep;**126**(3 suppl):204S-233S. Erratum in Chest 2005 Jan;**127**(1):415-416.

6 : ARCURI C, CECCHETTI F, DRI M et coll.

Suture in oral surgery. A comparative Study.

Minerva Stomatol 2006 Jan-Feb;**55**(1/2):17-31.

7 : ARDEKIAN L, GASPAR R, PELED M et coll.

Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures ?
J Am Dent Assoc 2000 Mar;**131**(3):331-335.

8 : BALDERSTON RH.

Warfarin and extraction.
Br Dent J 2003 Apr 26;**194**(8):408-409.

9 : BEIRNE OR.

Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery.
J Oral Maxillofac Surg 2005 Apr;**63**(4):540-545.

10 : BICK RL.

Hereditary and acquired thrombophilic disorder.
Clin Appl Thromb Hemost 2006 Apr;**12**(2):125-135.

11 : BLINDER D, MANOR Y, MARTINOWITZ U et TAICHER S.

Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy : comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding.
Int J Oral Maxillofac Surg 2001 Dec;**30**(6):518-521.

12 : BLINDER D, MANOR Y, MARTINOWITZ U et coll.

Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant : comparison of local hemostatic modalities.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999 Aug;**88**(2):137-140.

13 : BLOOMER CR.

Excessive hemorrhage after dental extractions using low-molecular-weight heparin (Lovenox) anticoagulation therapy.

J Oral Maxillofac Surg 2004 Jan;**62**(1):101-103.

14 : BOEHLEN F, ROBERT-EBADI H et DE MOERLOOSE P.

La maladie de Willebrand : une diathèse hémorragique fréquente et méconnue.

Rev Med Suisse 2007 Feb 7;**3**(97):346-350.

15 : BOLTON MAGGS PH et PASI KJ.

Haemophilias A and B.

Lancet 2003 May 24;**361**(9371):1801-1809.

16 : BRAGANZA A, BISSADA N, HATCH C et FICARA A.

The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding during periodontal surgery.

J Periodontol 2005 Jul;**76**(7):1154-1160.

17 : BRENNAN MT, WYNN RL et MILLER CS.

Aspirin and bleeding in dentistry : an update and recommendations.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007 Sep;**104**(3):316-323.

18 : BROWNBILL JW.

Dental extractions and anticoagulants.

Aust Dent J 2003 Dec;**48**(4):267-268.

19 : CAMPBELL JH, ALVARADO F et MURRAY RA.

Anticoagulation and minor oral surgery : should the anticoagulation regimen be altered ?

J Oral Maxillofac Surg 2000 Feb;**58**(2):131-135.

20 : CANNON PD et DHARMAR VT.

Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants-a controlled study.

Aust Dent J 2003 Jun;**48**(2):115-118.

21 : CARTEER G et GOSS A.

Tranexamic acid mouthwash-a prospective randomized study of a 2-day regimen versus 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions.

Int J Oral Maxillofac Surg 2003 Oct;**32**(5):504-507.

22 : CARTER G, GOSS A, LLOYD J et TOCCHETTI R.

Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin.

Aust Dent J 2003a;**48**(2):89-96.

23 : CARTER G, GOSS A, LLOYD J et TOCCHETTI R.

Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions : a randomized prospective clinical study.

J Oral Maxillofac Surg 2003b Dec;**61**(12):1432-1435.

24 : DAVIES D.

Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants.

Aust Dent J 2003 Dec;**48**(4):267.

25 : DECOUSUS H, BUCHMULLER A, CHAMBEFORT V et coll.

Les nouveaux médicaments anticoagulants.

St Etienne : Groupe de Recherche sur la Thrombose, Faculté de Médecine de St Etienne

26 : DELLA VALLE A, SAMMARTINO G, MARENZI G et coll.

Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery : use a platelet-rich plasma gel.

J Oral Maxillofac Surg 2003 Nov;**61**(11):1275-1278.

27 : DIOS PD et FEIJOO JF.

Tooth removal and anticoagulant therapy.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001 Sep;**92**(3):248-249.

28 : FATTORUTTO M, PRADIER O, SCHMARTZ D et coll.

Does the platelet function analyser (PFA-100) predict blood loss after cardiopulmonary bypass ?

Br J Anaesth 2003 May;**90**(5):692-693.

29 : FERRIERI GB, CASTIGLIONI S, CARMAGNOLA D et coll.

Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption.

J Oral Maxillofac Surg 2007;**65**(6):1149-1154.

30 : FIESSINGER JN.

Les nouveaux anticoagulants : vers de nouveaux schémas thérapeutiques.

Rev Prat 2003 May 15;**53**(10):1063-1064.

31 : FRANCHINI M.

Acquired Hemophilia A.

Hematology 2006 Apr;**11**(2):119-125.

32 : FRANCHINI M, VENERI D, SALVAGNO GL et coll.

Inherited thrombophilia.

Crit Rev Clin Lab Sci 2006;**43**(3):249-290.

33 : FRESSINUAD E et MEYER D.

La maladie de Willebrand : du diagnostic au traitement.

Rev Prat 2005 Dec 31;**55**(20):2209-2218.

34 : GARCIA-DARENNE F, DARENNE J, FREIDEL M et BRETON P.

Protocoles d'adaptation des traitements aux anti-vitamines K avant extractions dentaires.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2003 Apr;**104**(2):69-72.

35 : GARNIER J, TRUCHOT F, QUERO J et coll.

Antiagrégants plaquettaires et chirurgie buccale : à propos de 218 extractions dentaires.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2007;**108**:407-410.

36 : GAUDY JF, ANKRI A, TAGER F et coll.

Anticoagulants et extractions dentaires.

Arch Mal Coeur Vaiss 2005 Sep;**98**(9):859-866.

37 : GIBBSONS AJ.

Oral Surgery in patients taking anticoagulant therapy.
J Oral Maxillofac Surg 2004 May;**62**(5):644.

38 : GIBBSONS AJ et SUGAR AW.

Oral anticoagulation and dental extractions.
Br J Haematol 2002 Dec;**119**(4):1137.

39 : GIBBSONS AJ et SUGAR AW.

Evidence for continuing warfarin during dental extractions.
Br Dent J 2003 Jan 25;**194**(2):65.

40 : HERION F, DAVID JL, BOXHO P et ROMPEN E.

Les AVK en chirurgie bucco-dentaire : la fin des vieux tabous ?
Rev Med Liege 2002 May;**57**(5):330-333.

41 : HILLMAN ROBERT S, AULT KENNETH A et RINDER HENRY M.

Hématologie en pratique clinique, guide de diagnostic et de traitement.
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007.

42 : JESKE AH, SUCHKO GD et ADA COUCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS AND DIVISION OF SCIENCE.

Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment.

J Am Dent Assoc 2003 Nov;**134**(11):1492-1497.

43 : KASPER CK et LIN JC.

Prevalence of sporadic and familial haemophilia.
Haemophilia 2007 Jan;**13**(1):90-92.

44 : KEIANI-MOTLAGH K.

Hémorragie buccale post-extraction dentaire.
Rev Med Brux 2001 Sep;**22**(4):A296-289.

45 : KEIANI-MOTLAGH K, LOEB I, LEGRAND W et coll.

Prévention des saignements post-opératoires chez des patients sous anticoagulants oraux. Effets de l'acide tranéxamique.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2003 Apr;**104**(2):77-79.

46 : LECOMPTE T et HARDY JF.

Antiplatelet agents : implications in dentistry.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002 May;**93**(5):544-551.

47 : LEVESQUE H, BORG JY, BOSSI P et coll.

L'hémophilie acquise : approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles.
Rev Med Interne 2001 Sep;**22**(9): 854-866.

48 : LEVESQUE H et PERON JM.

Antiagrégants plaquettaires et anti-vitamine K en Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2003 Apr;**104**(2):80-90.

49 : LITTLE JW, MILLER CS, HENRY RG et MC INTOSH BA.

Antithrombotic agents : implications in dentistry.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002 May;**93**(5): 544-551.

50 : LLOYD RE.

Dental surgery in the anticoagulated patient.

Br Dent J 2003 May 24;**194**(10):530.

51 : MADRID C.

Doit-on modifier le traitement anticoagulant avant des extractions dentaires ?

Rev Med Suisse 2005 May 25;**1**(21):1418, 1421-1422, 1424.

52 : MALDEN NJ.

Warfarin and extractions.

Br Dent J 2003 Jan 25;**194**(2):65.

53 : MEAD AJ, NEWLAND AC et PROVAN D.

Adult idiopathic thrombocytopenic purpura.

Hematology 2003 Dec;**8**(6):345-357.

54 : MOGHADAM HG et CAMINITI MF.

Hémorragie menaçant la vie du patient après extractions des troisièmes molaires : étude de cas et protocole de traitement.

J Can Dent Assoc 2002 Dec;**68**(11):670-674.

55 : NAJMAN A, VERDY E, POTROND G et ISNARD F.

Hématologie. Tome 1 : précis des maladies du sang.

Paris : Ellipses Marketing;1998.

56 : PERNOD G, BARRO C, BLANC-JOUVAN F et POLACK B.

Exploration pratique pré-opératoire de l'hémostase.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2003 Apr;**104**(2):91-97.

57 : PERSAC S, BOLAND FX, LAVIS JF et TARDIFF A.

Avulsions dentaires et anticoagulants.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2007 Jun;**108**(3):189-192.

58 : PEYVANDI F, ASSELT A R et MANNUCCI PM.

Autosomal recessive deficiencies of coagulation factors.

Rev Clin Exp Hematol 2001 Dec;**5**(4):369-388.

59 : PEYVANDI F, DUGA S, AKHAVAN S et MANNUCCI PM.

Rare coagulation deficiencies.

Haemophilia 2002 May;**8**(3):308-321.

60 : PODA GM, BICCIARELLI P, LUSSANA F et coll.

Usefulness of PFA-100 testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis : comparison with the bleeding time.

J Thromb Haemost 2007 Dec;**5**(12):2393-2398.

61 : RADA RE.

Management of the dental patient on anticoagulant medication.

Dent Today 2006 Aug;**25**(8):58-63.

62 : SADLER JE.

New concept in Von Willebrand disease.

Annu Rev Med 2005;**56**:173-191.

63 : SADLER JE, MANNUCCI PM, BENTORP E et BOCHKOV N.

Impact, diagnosis and treatment of Von Willebrand disease.

Thromb Haemost 2000 Aug;**84**(2):160-174.

64 : SALAM S, YUSUF H et MILOSEVIC A.

Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin.

Br J Oral Maxillofac Surg 2007 Sep;**45**(6):463-466.

65 : SAMAMA MM et coll.

Hémorragies et thromboses: du diagnostic au traitement. Abrégé de médecine.

Paris : Masson, 2003

66 : SCULLY C et WOLFF A.

Oral surgery in patients on anticoagulant therapy.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002 Jul;**94**(1):57-64.

67 : SOCIETE FRANCOPHONE DE MEDECINE BUCCALE ET DE CHIRURGIE BUCCALE.

Emploi des vasoconstricteurs en odontostomatologie.

<http://www.societechirbuc.com/Recommandations/Recommandations.html>

68 : SOCIETE FRANCOPHONE DE MEDECINE BUCCALE ET DE CHIRURGIE BUCCALE.

Prise en charge des patients sous agents antiplaquettaires en odontostomatologie.

<http://www.societechirbuc.com/Recommandations/Recommandations.html>

69 : SOCIETE FRANCOPHONE DE MEDECINE BUCCALE ET DE CHIRURGIE BUCCALE.

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

<http://www.societechirbuc.com/Recommandations/Recommandations.html>

70 : SHAH U et MA AD.

Test of platelet function.

Curr Opin Hematol 2007 Sep;14(5):432-437.

71 : SZEKELY E, BARALLE MM, RAOUL G et coll.

Avulsions dentaires et coagulopathies.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2005 Nov;106(5):276-280.

72 : TAYLOR FB Jr et KINASEWITZ GT.

The diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation.

Curr Hematol Rep 2002 Sep;1(1):34-40.

73 : TODD DW.

Anticoagulated patients and oral surgery.

Arch Intern Med 2003 May 26;**163**(10):1242.

74 : VEYRADIER A, JENKINS CS, FRESSINUAD E et MEYER D.

Acquired Von Willebrand syndrome : from pathophysiology to management.

Thromb Haemost 2000 Aug;**84**(2):175-182.

75 : VIDAL ®.

Vidal Pro®. Le dictionnaire

Paris : Editions du Vidal, 2007

76 : WAHL MJ.

Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy.

J Am Dent Assoc 2000 Jan;**131**(1):77-81.

JAMAIN (Arnaud). – La gestion du risque hémorragique en Odontologie : rédaction des protocoles cliniques. ??? f. ; ill. ; 76 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2008)

RESUME

Au cabinet dentaire, la prise en charge des pathologies de l'hémostase et de la coagulation ainsi que les patients traités par agents anti-plaquettaires ou anti-vitamines K est actuellement complexe et controversée. Ceci notamment en chirurgie buccale du fait du risque majoré de saignement.

Bien que de nombreux protocoles aient été publiés, ces derniers ne sont pas toujours appliqués ou applicables au cabinet.

A partir des protocoles existants, ce travail propose un axe de thérapeutique de prise en charge permettant de limiter les risques d'accidents hémorragiques à la suite d'extractions dentaires.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Chirurgie bucco-dentaire

DOMAINE BIBLIODENT : Chirurgie buccale

MOTS CLES MESH

Hémostase – Extraction dentaire – Hémorragie buccodentaire – Anticoagulants

Hemostasis – Tooth extraction – Oral Hemorrhage – Anticoagulants

MOTS CLES BIBLIODENT

Extraction – Hémorragie – Anticoagulants

JURY

Président : Professeur Olivier Laboux.

Directeur : Docteur Léon-Philippe Clergeau.

Co-directeur : Docteur Sylvain Leborgne.

Assesseur : Docteur Tony Gouré.

ADRESSE DE L'AUTEUR

35 rue Marie Anne du Boccage – 44000 Nantes

arnaud.jamain@hotmail.fr