

UNIVERSITE DE NANTES  
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2018

N° 3480

**Prise en charge des patients sous anticoagulants  
oraux directs en chirurgie orale**

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

*Présentée et soutenue publiquement par*

**Nicolas ROUAUX**

Né le 18/09/1991

*Le 04/06/2018 devant le jury ci-dessous :*

*Président* M le Professeur Philippe LESCLOUS

*Assesseur* M. le Docteur Zahi BARDRAN

*Directeur de thèse* M<sup>me</sup> le Docteur Alexandra CLOITRE

*Co-directeur de thèse* M le Docteur Pierre LE BARS

<b>UNIVERSITÉ DE NANTES</b>	
<b>Président</b>	Pr LABOUX Olivier
<b>FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE</b>	
<b>Doyen</b>	Pr GIUMELLI Bernard
<b>Assesseurs</b>	Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.</b>	
Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Monsieur LESCLOUS Philippe	Madame LICHT Brigitte Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités</b>	
Monsieur BOULER Jean-Michel	
<b>Professeurs Emérites</b>	
Monsieur BOHNE Wolf	Monsieur JEAN Alain
<b>Praticiens Hospitaliers</b>	
Madame DUPAS Cécile Madame LEROUXEL Emmanuelle	Madame HYON Isabelle Madame GOEMAERE GALIERE Hélène
<b>Maitres de conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.</b>	<b>Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D.</b>
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Madame BLERY Pauline Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LE BARS Pierre Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur NIVET Marc-Henri Madame RENARD Emmanuelle Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur VERNER Christian	Monsieur ABBAS Amine Monsieur AUBEUX Davy Madame BARON Charlotte Madame BERNARD Cécile Monsieur BOUCHET Xavier Madame BRAY Estelle Madame CLOITRE Alexandra Madame LE LAUSQUE Julie Madame LEMOINE Sarah Monsieur LOCHON Damien Madame MERCUSSOT Marie-Caroline Monsieur NEMIROVSKY Hervé Monsieur OUVRAD Pierre Monsieur RETHORE Gildas Monsieur SARKISSIAN Louis-Emmanuel Madame WOJTIUK Fabienne
<b>Maître de Conférences</b>	
Madame VINATIER Claire	
<b>Enseignants Associés</b>	
Monsieur KOUADIO Ayepa (Assistant associé) Madame LOLAH Aoula (MC Associé)	Madame MERAMETDJIAN Laure (MC Associé) Madame RAKIC Mia (PU associé)

**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 seront présentées doivent être  
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur  
donner aucune approbation, ni improbation.**

## **REMERCIEMENTS**

**À Monsieur le Docteur Philippe LESCLOUS,**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires,

Habilité à Diriger des Recherches,

Chef du Département de Chirurgie Orale.

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,*

*Pour l'enseignement clinique et théorique que vous avez pu me transmettre.*

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

**À Madame le Docteur Alexandra CLOITRE,**

Assistant Hospitalo-Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche  
Dentaires,  
Département de Chirurgie Orale – Pathologie et Thérapeutique –  
Anesthésiologie et Réanimation.

**-NANTES-**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.*

*Pour votre implication, votre soutien, votre réactivité, votre patience et vos conseils avisés  
dans la rédaction de ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

**À Monsieur le Docteur Pierre LE BARS,**

Maître de Conférences des Universités,

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires,

Docteur de l'Université de Nantes,

Département de Prothèses.

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la co-direction de cette thèse.*

*Pour l'enseignement clinique et théorique que vous avez pu me transmettre.*

*Veillez recevoir mon plus profond respect ainsi que ma gratitude.*

**À Monsieur le Docteur Zahi BADRAN,**

Maître de Conférences des Universités,

Praticien Hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherche Dentaires,

Docteur de l'Université de Nantes,

Habilité à diriger des Recherches,

Département de Parodontologie.

-NANTES-

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

*Pour l'enseignement clinique et théorique que vous avez pu me transmettre.*

*Veillez recevoir mon plus profond respect ainsi que ma gratitude.*

# TABLE DES MATIERES

## Introduction

<b>I. Physiologie de l'hémostase</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Hémostase primaire</b> .....	<b>11</b>
1.1. Acteurs.....	11
1.2. Déroulement.....	12
<b>2. Hémostase secondaire</b> .....	<b>14</b>
2.1. Acteurs.....	14
2.2. Déroulement.....	15
2.2.1. Initiation .....	15
2.2.2. Amplification.....	17
2.2.3. Fibrinoformation.....	18
2.3. Régulation de la coagulation .....	18
<b>3. Fibrinolyse</b> .....	<b>18</b>
<b>II. Pharmacologie des AOD</b> .....	<b>20</b>
<b>1. Inhibiteur direct de la thrombine (DTI) : le dabigatran</b> .....	<b>20</b>
<b>2. Inhibiteurs oraux directs du facteur Xa</b> .....	<b>21</b>
2.1. Rivaroxaban.....	21
2.2. Apixaban .....	22
2.3. Edoxaban .....	22
<b>3. Caractéristiques différentes des AOD comparé aux AVK</b> .....	<b>24</b>
3.1. Action plus ciblée et plus rapide.....	24
3.2. Stabilité augmentée.....	24
3.3. Elimination rénale majoritaire .....	24
<b>4. Exploration de l'hémostase</b> .....	<b>25</b>
4.1. Exploration de l'hémostase primaire.....	25
4.2. Exploration de la coagulation.....	25
4.3. Anticoagulants oraux directs et tests d'hémostase.....	27
<b>5. Indications et efficacité des AOD</b> .....	<b>29</b>
5.1. Prévention TVP après chirurgie orthopédique majeure : .....	29
5.1.1. Dabigatran (Pradaxa®).....	30
5.1.2. Rivaroxaban (Xarelto®) .....	32
5.1.3. Apixaban (Eliquis®).....	33
5.1.4. Edoxaban (Lixiana®).....	34
5.1.5. Place des AOD pour la prévention de la TVP en chirurgie programmée .....	34
5.2. Prévention des AVC/ES chez les patients présentant une FANV .....	35
5.2.1. Dabigatran.....	36
5.2.2. Rivaroxaban .....	37
5.2.3. Apixaban .....	37
5.2.4. Edoxaban .....	38
5.2.5. Place des AOD pour la prévention des AVC et ES dans la FANV :.....	39

5.3.	Traitement et prévention des récurrences de TVP et EP .....	41
5.3.1.	Dabigatran.....	41
5.3.2.	Rivaroxaban .....	42
5.3.3.	Apixaban .....	43
5.3.4.	Edoxaban .....	43
5.4.	Place des AOD pour le traitement des EP, TVP et pour la prévention des récurrences de TVP, EP .....	44
5.5.	Efficacité des AOD en pratique .....	45
5.5.1.	Dabigatran.....	45
5.5.2.	Dabigatran et rivaroxaban .....	45
5.5.3.	Rivaroxaban .....	46
5.5.4.	Apixaban .....	47
5.5.5.	Edoxaban .....	47
<b>6.</b>	<b>Antidotes .....</b>	<b>47</b>
6.1.	Antidotes non spécifiques .....	48
6.2.	Antidotes spécifiques .....	49
6.2.1.	Dabigatran.....	49
6.2.2.	Anti-Xa .....	50
<b>7.</b>	<b>Avantages et inconvénients des AOD .....</b>	<b>50</b>
<b>III.</b>	<b>Gestion des patients sous AOD en chirurgie orale.....</b>	<b>52</b>
<b>1.</b>	<b>Etats des lieux des AOD en France .....</b>	<b>52</b>
<b>2.</b>	<b>Pré-opératoire.....</b>	<b>54</b>
2.1.	Interrogatoire médical.....	54
2.2.	Examen clinique.....	56
2.2.1.	L'examen exobuccal.....	56
2.2.2.	L'examen endobuccal :.....	56
2.2.3.	Examens complémentaires.....	57
2.2.4.	Evaluation du risque des complications hémorragiques.....	58
2.3.	Gestion des AOD : maintien ou arrêt.....	60
2.3.1.	Lors de chirurgie à risque hémorragique faible (Tableau 10).....	63
2.3.2.	Lors de chirurgie à risque hémorragique élevé .....	70
<b>3.</b>	<b>Per-opératoire.....</b>	<b>72</b>
3.1.	Protocole.....	72
3.2.	Hémostase locale.....	73
3.2.1.	Actes à faible risque hémorragique :.....	73
3.2.2.	Actes à haut risque hémorragique : .....	73
<b>4.</b>	<b>Post-opératoire.....</b>	<b>74</b>
4.1.	Prescriptions et suivi .....	74
4.2.	Hémorragies.....	74

## Conclusion

## Introduction

Après des décennies où les Anti Vitamine K (AVK) représentaient le seul traitement possible pour une anticoagulation orale sur le long terme, une nouvelle classe d'anticoagulants oraux est autorisée depuis 2009. Il s'agit d'Anticoagulants Oraux Directs (AOD) regroupant deux modes d'actions : ceux inhibant la thrombine (ou anti-IIa directs) tel que le dabigatran, et ceux inhibant le facteur X activé (ou anti-Xa) avec le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban.

Actuellement les AVK et/ou les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) restent la référence pour le traitement des pathologies thromboemboliques<sup>1</sup>. Ces molécules bénéficient d'un recul clinique important ainsi qu'une balance bénéfice-risque largement étudiée. Néanmoins les AVK représentent la première cause d'hospitalisations iatrogènes en France due à des inconvénients non négligeables. Parmi ces derniers<sup>2</sup>, sont identifiés :

un délai d'action relativement lent, une grande variabilité inter et intra individuelle, de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires, une fenêtre thérapeutique étroite nécessitant un suivi biologique régulier. Ces inconvénients ont concouru à l'utilisation croissante des AOD depuis leurs mises sur le marché. Les premières indications des AOD étaient la prévention des événements thromboemboliques en chirurgie programmée de la hanche et du genou. Ils se sont ensuite élargis à la prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et des Embolies Systémiques (ES) chez les patients adultes avec Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire (FANV) présentant un ou plusieurs facteurs de risques associés. Quatre ans après leur mise à disposition, les AOD représentaient déjà près de la moitié des traitements anticoagulants oraux débutants. Or, à l'heure actuelle, ces molécules sont parfois mal utilisées, en particulier parce qu'elles sont complexes et mal connues. Les conséquences sont une augmentation du risque hémorragique et une perte d'efficacité<sup>3</sup>.

Les patients sous AOD sont de plus en plus nombreux et il apparaît donc important pour les chirurgiens-dentistes de connaître le fonctionnement de ces molécules et de savoir comment prendre en charge ces patients pour des actes de Chirurgie Orale

# I. Physiologie de l'hémostase

Lors de la lésion d'un endothélium vasculaire, un ensemble complexe se déclenche pour permettre le comblement de cette dernière. Ce processus comprend trois étapes essentielles, intriquées et interdépendantes :

- L'hémostase primaire
- La cascade de coagulation
- La fibrinolyse

## 1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire correspond à la formation d'un agrégat plaquettaire. Différents acteurs y participent.

### 1.1. Acteurs

- Les vaisseaux sanguins : la paroi vasculaire comporte 3 couches de l'intérieur à l'extérieur avec chacune un rôle spécifique.
  - L'intima : elle comprend une monocouche de cellules endothéliales ainsi qu'une structure sous endothéliale en périphérie. L'endothélium est thromborésistant (pas d'activation de phénomènes hémostatiques) *via* différents mécanismes. Un mécanisme passif avec les charges négatives de la membrane des cellules endothéliales qui repoussent les plaquettes avec une surface chargée négativement. Un mécanisme actif *via* la synthèse de molécules anti-agrégantes. À l'inverse, le sous endothélium initie l'hémostase primaire et la coagulation ; il est donc hautement thrombogène. Il se compose principalement de collagène, de la thrombospondine, de la fibronectine et le facteur tissulaire.
  - La média : elle est composée principalement de fibres musculaires lisses et est placée sous influence du système nerveux autonome.
  - L'adventice : elle a un rôle nutritif.
- Les plaquettes : ce sont des petites cellules anucléées de 2 à 3  $\mu\text{m}$  de diamètre produites *via* la fragmentation cytoplasmique de mégacaryocytes médullaires.

Elles ont une durée de vie d'environ 10 jours. La norme du taux de plaquettes varie de 150 à 400 G/L.

- Le facteur De Von Willebrand (VWF) : C'est un multimère synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il est présent dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales ainsi que dans les granules alpha plaquettaires.

## 1.2. Déroulement

L'hémostase primaire permet une obturation initiale de la brèche vasculaire en 3 à 5 min. Ce clou plaquettaire répond à deux temps : un vasculaire et un plaquettaire.

- **Temps vasculaire** : dès la rupture du vaisseau il existe une vasoconstriction réflexe qui permet de diminuer jusqu'à 40% le diamètre du vaisseau et ainsi d'engendrer une stase circulatoire favorisant les interactions entre les plaquettes et le sous-endothélium. Le sous-endothélium thrombogène entraîne donc le temps plaquettaire.
- **Temps plaquettaire** : il se déroule en trois temps avec d'abord l'adhésion des plaquettes, leur activation et enfin leur agrégation (Figure 1).
  - L'adhésion est permise par les liaisons entre les glycoprotéines exprimées sur la surface de la membrane plaquettaire d'un côté, et les structures du sous-endothélium de l'autre (le VWF, le collagène, la fibronectine et la laminine).<sup>4</sup> Le récepteur GPIb-IX-V se lie au VWF par interaction entre GP1 $\alpha$  et le domaine A1 de VWF. Le VWF présent à l'état soluble dans le plasma et à l'état « immobile » dans la matrice sous-endothéliale ne présente pas de lien de haute affinité avec le GPIb $\alpha$ <sup>5</sup>. C'est en effet lors de forces de cisaillement que le VWF va subir des modifications de conformation<sup>6</sup> et devenir ainsi pro-coagulant. Le récepteur GPVI se lie de manière constitutive au collagène présent dans la matrice sous-endothéliale. Ce récepteur est ainsi exposé uniquement lors d'un traumatisme. L'adhésion par ces 2 récepteurs est essentielle pour permettre l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium au niveau de la

blesure et ainsi entrainer un signal intra cytoplasmique permettant l'activation des plaquettes<sup>7</sup>.

- L'activation se traduit par 2 phénomènes principaux concomitants. L'un des phénomènes correspond à une contraction plaquettaire avec un changement morphologique durant lequel les plaquettes deviennent sphériques et émettent des pseudopodes. Le second phénomène est une activation métabolique qui se fait *via* 2 processus :
  - La dégranulation par libération de substances proagrégantes, procoagulantes et vasomotrices contenues dans les granules (en particulier le TXA<sub>2</sub>, l'ADP et la sérotonine),
  - L'activation des récepteurs (intégrines  $\alpha_{IIb}\beta_3$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$  et  $\alpha\nu\beta_3$ ) à la surface plaquettaire par un changement de conformation induit par les voies de signalisation de l'ADP, TxA<sub>2</sub> et la mobilisation du calcium.
- L'agrégation dépend de l'activation de récepteurs: le GPIIb/IIIa est probablement le plus important car il est présent en très forte densité sur la surface plaquettaire. Ce récepteur, *via* l'intégrine  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , permet d'avoir un récepteur de forte affinité avec le fibrinogène et le WVF. Le fibrinogène va ainsi pouvoir faire des ponts inter plaquettaires. Les autres récepteurs  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$  et  $\alpha\nu\beta_3$  se lient respectivement à la vitronectine, la fibronectine, la laminine et au collagène.

L'ensemble de ces trois étapes permet d'obtenir le clou plaquettaire, qui reste fragile et temporaire.

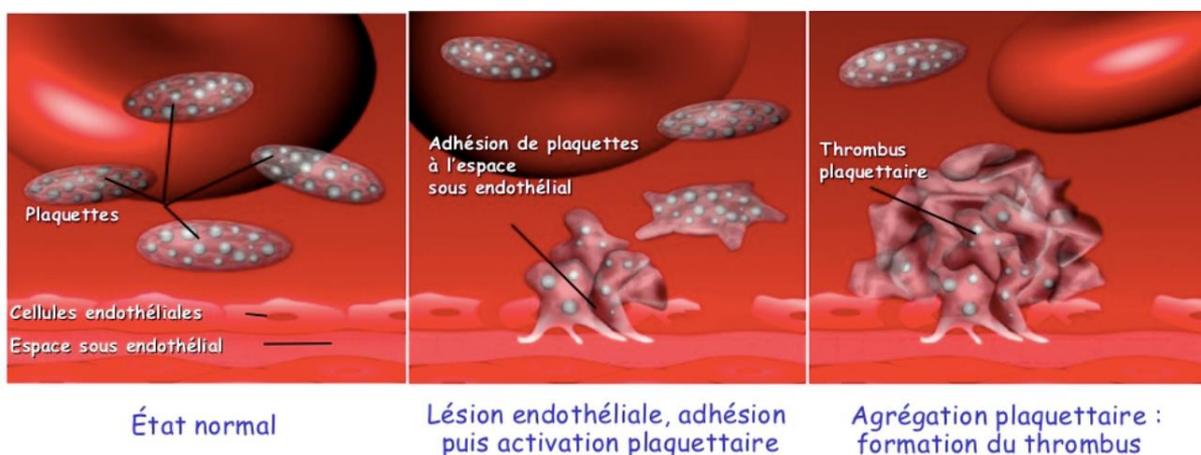


Figure 1- Hémostase primaire  
Ferguson JJ. *Antiplatelet Therapy in Clinical Practice*. London : Martin Dunitz; 2000: 15-35

## 2. Hémostase secondaire

L'hémostase secondaire correspond à la cascade de coagulation qui va permettre de générer de la fibrine insoluble pour consolider l'agrégat plaquettaire *via* une série de réactions enzymatiques. Elle est concomitante de l'agrégation plaquettaire<sup>8,9</sup>.

Elle a lieu au niveau aux phospholipides (PL) des membranes plaquettaires qui sont nécessaires aux réactions enzymatiques. Un contrôle continu permet de limiter ces réactions localement, sans diffusion à distance de la zone lésée.

### 2.1. Acteurs

Dans l'hémostase secondaire, deux différents acteurs interviennent :

- **Les facteurs de la coagulation** : ce sont des protéines plasmatiques participant au processus de la coagulation, il en existe 3 types :
  1. Les précurseurs d'enzymes : ils se divisent en facteurs non vitamino-K dépendants (XI, XII, XIII et PK) et en facteurs vitamino-K dépendants (II, VII, IX, X). Les facteurs vitamino-K dépendants doivent être carboxylés pour se fixer sur les PL *via* le calcium et être ainsi fonctionnels. Ceci est permis grâce à la vitamine K réduite qui est un cofacteur du gamma carboxylase.
  2. Les cofacteurs (V et VIII) : ils n'ont pas d'activité enzymatique mais potentialisent les interactions enzymatiques. Ils sont activés par la thrombine.
  3. Le facteur tissulaire : c'est une glycoprotéine (GP) transmembranaire qui présente une grande affinité avec le facteur VII en présence de calcium. Il est exprimé au niveau des structures tissulaires extra-vasculaires.
  
- **Le fibrinogène** : la synthèse a lieu principalement au niveau de l'hépatocyte, en concentration moyenne de 3g/l. Il s'agit du substrat final de la coagulation par sa conversion en fibrine après hydrolyse de la thrombine.

## 2.2. Déroulement

La cascade de coagulation se déroule en trois étapes : l'initiation, l'amplification et la fibrinogenèse. Le modèle basé sur la cellule (Figure 2) se rapproche le plus de celui *in vivo* mais deux voies sont classiquement distinguées: la voie intrinsèque et la voie extrinsèque qui toutes deux aboutissent à l'activation du facteur X. Une voie commune permet ensuite la formation de thrombine.

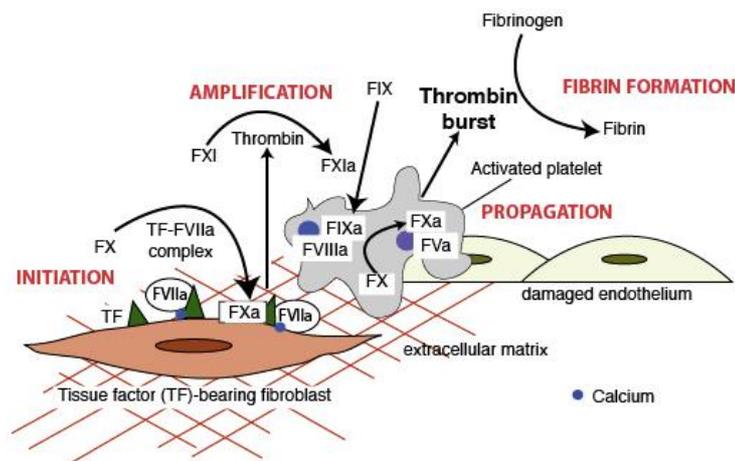


Figure 2 - Modèle basé sur la cellule de l'hémostase secondaire renseignant les principales interconnexions entre les différentes voies

### 2.2.1. Initiation

**-Voie extrinsèque (Figure 3) :** lors d'une rupture de la structure endothéliale, le sang circulant est mis en contact avec les structures sous-endothéliales. Le signal de déclenchement de la cascade enzymatique se fait par la fixation du facteur VII plasmatique avec le facteur tissulaire (FT). Cette liaison FT-FVII permet son autoactivation<sup>10</sup> et ainsi l'amplification de l'activité de ce complexe. Celui-ci va activer rapidement par protéolyse le facteur X en facteur Xa activé (Xa) qui va en retour activer le FVII amplifiant ainsi sa propre production. De plus, le complexe FT-FVII active de manière plus retardée le facteur IX en IXa.

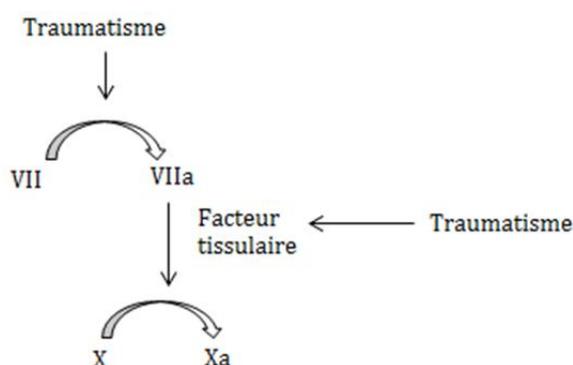
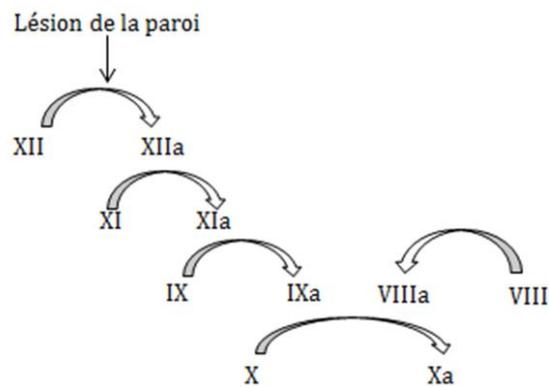


Figure 3 - Voie extrinsèque

**-Voie intrinsèque (Figure 4) :** elle passe par l'activation du facteur XII en XIIa dû à la thrombine ou aux facteurs contacts présent dans le sous endothélium. L'activation du XIIa entraîne l'activation du facteur XI en XIa qui va à son tour activer le facteur IX en IXa. Le facteur IXa ainsi activé va permettre la formation d'un complexe enzymatique entre le IXa, le cofacteur VIIIa, le calcium et les PL plaquettaires. Ce complexe, appelé complexe tenase, va permettre ainsi l'activation du facteur X en Xa. Le complexe tenase, bien qu'ayant une action retardée, possède une efficacité environ 50 fois supérieure au complexe FT-FTVII pour activer le facteur X<sup>11</sup>.



**Figure 4 - Voie intrinsèque**

**-Voie commune (Figure 5) :** le facteur X activé en facteur Xa par les deux voies va, en présence de son cofacteur Va, de calcium et des PL plaquettaires, former le complexe prothrombinase. Ce dernier permet le clivage de la prothrombine en thrombine.

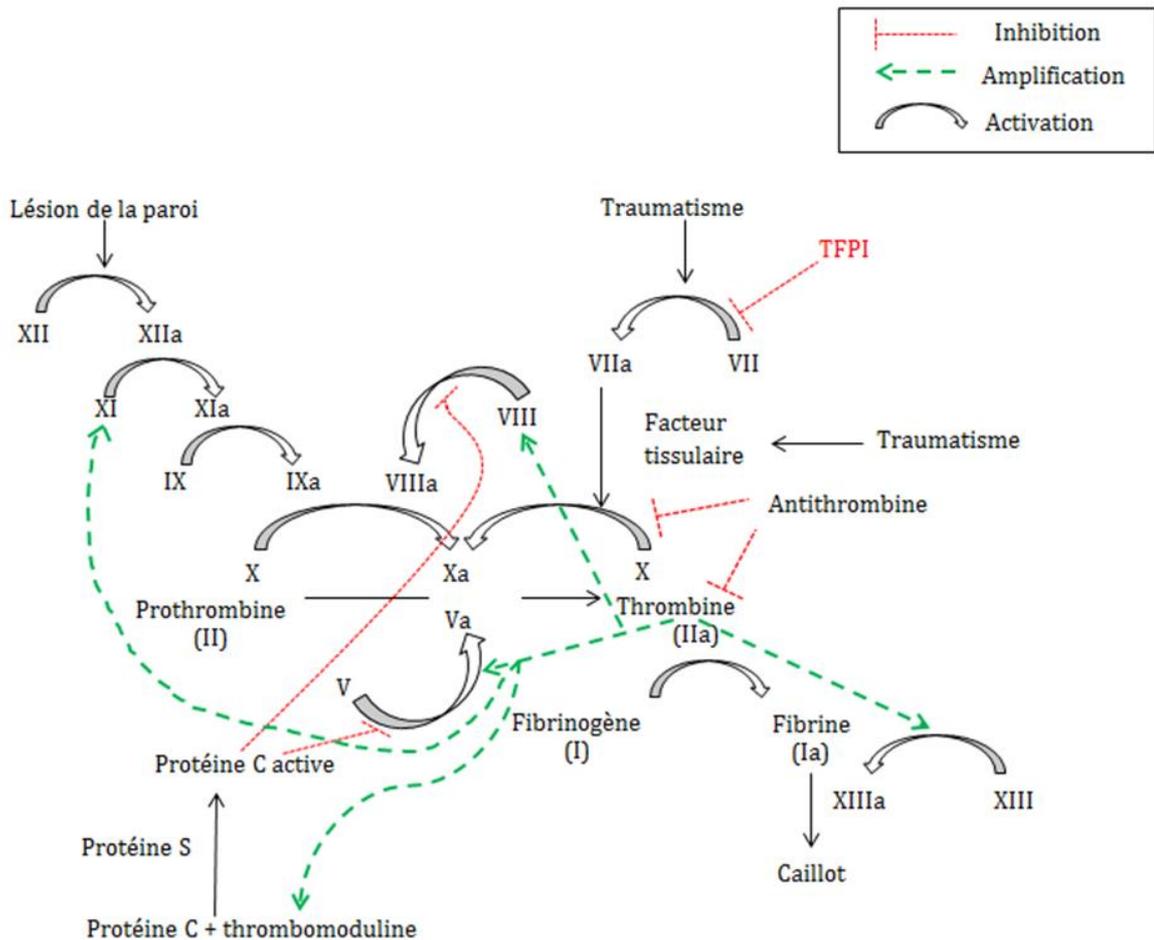


Figure 5 - Cascade de la coagulation

### 2.2.2. Amplification

La thrombine, qui correspond au facteur IIa est une sérine protéase clé dans la coagulation. Elle possède de multiples rôles :

- Elle réalise un clivage critique du fibrinogène pour générer la fibrine insoluble.
- Elle active les plaquettes par un clivage des récepteurs PAR1 et PAR4 à la surface des membranes plaquettaires
- Elle est responsable d'une double boucle de rétroaction qui est primordiale pour l'efficacité de la cascade, en agissant sur l'activation des cofacteurs V et VIII<sup>12</sup>. La présence des cofacteurs dans les complexes tenase et prothrombinase accroît leur rendement par 10<sup>6</sup>.

### 2.2.3. Fibrinoformation

L'hydrolyse de chaînes polypeptidiques par la thrombine entraîne la formation de monomères de fibrine. Ces derniers vont s'associer entre eux *via* des liaisons hydrogènes de faible affinité. Le polymère de fibrine ainsi formé est tout d'abord instable et soluble. C'est seulement lorsque le facteur XIII est activé par la thrombine que le XIIIa va stabiliser le polymère soluble en formant des liaisons covalentes entre les monomères. La coagulation doit rester localisée au site de la blessure vasculaire, c'est pourquoi les protéines actives de la coagulation doivent être contrôlées.

### 2.3. Régulation de la coagulation

La régulation de la coagulation est un phénomène complexe qui repose principalement sur 3 différents systèmes inhibiteurs majeurs :

- L'AntiThrombine (AT), qui inhibe principalement le facteur IIa mais aussi le FVII, FXa le FIXa et FXIa en présence de l'héparine ou de l'héparan sulfate. L'activité anticoagulante de l'AT est augmentée de manière importante par l'héparine.
- Le système de la protéine C-protéine S: la thrombine est captée à la surface endothéliale par la trombomoduline. Ce complexe active la protéine C (PC) en PCa qui, par sa liaison avec son cofacteur, la protéine S, inhibe le Va et le VIIIa.
- Le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) : c'est principalement un inhibiteur du complexe VIIa-FI ainsi que du facteur Xa. Il est synthétisé par les cellules endothéliales et circule en faible quantité dans le plasma. Sa concentration est augmentée par l'héparine.

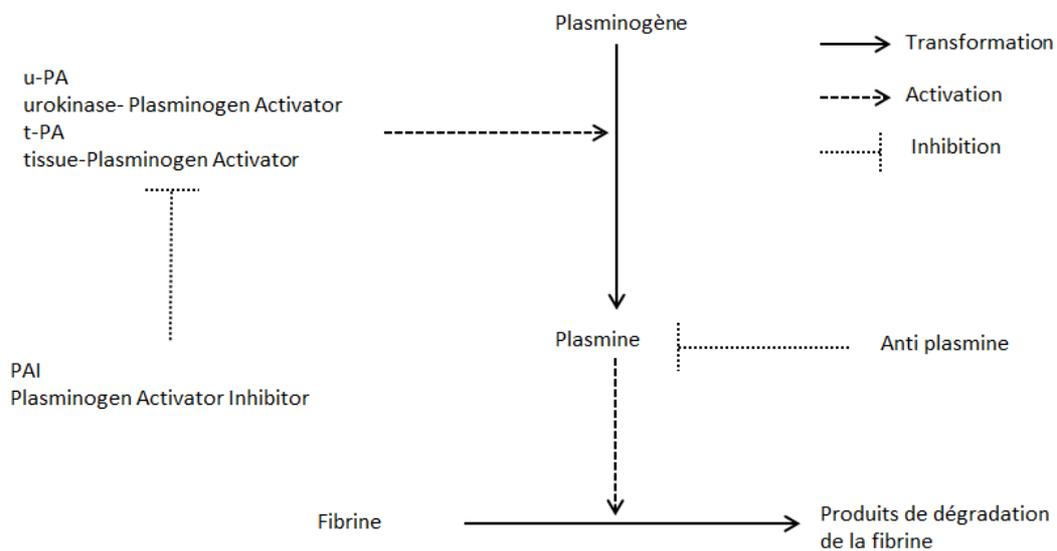
## 3. Fibrinolyse

La fibrinolyse (Figure 6) empêche l'extension du thrombus et assure sa dissolution une fois le vaisseau cicatrisé. Le système fibrinolytique est principalement composé de trois sérines protéases : le plasminogène, t-pa et u-pa, qui sont présents dans le sang comme proenzymes. Le plasminogène présente une forte affinité pour la fibrine et s'y lie par un récepteur entraînant ainsi l'activation du plasminogène en plasmine par le démasquage des sites protéolytiques. C'est la plasmine qui est capable de protéolyser la fibrine. Les activateurs principaux sont donc le t-pa et le u-pa. Le t-pa

est synthétisé par les cellules endothéliales sur le site du thrombus lors de phénomènes d'agressions. Le u-pa est présent dans de nombreux tissus.

La fibrinolyse présente deux systèmes inhibiteurs :

- Un système inhibiteur par des serpinés qui se trouvent dans le sang circulant.
- L' $\alpha$ 2antiplasmine, facteur inhibiteur direct ciblant la plasmine. L' $\alpha$ 2antiplasmine se fixe sur la fibrine. Elle agit ainsi par compétition puisqu'elle se lie au site de fixation de la plasmine.
- Les plasminogène activateur inhibitor (PAI) 1 et 2 qui inhibent indirectement les activateurs tpa et u-pa.



**Figure 6 - Régulation de l'activité de la fibrinolyse**

## II. Pharmacologie des AOD

Il existe deux classes parmi les AOD disponibles actuellement sur le marché en France :

- L'Inhibiteur oral Direct de la Thrombine (DTI) : le dabigatran.
- Les inhibiteurs oraux directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban et edoxaban.

Contrairement aux AVK qui bloquent la formation de multiples facteurs vitamino-K dépendants, les AOD permettent une action ciblée sur un facteur précis de la coagulation (Figure 7).

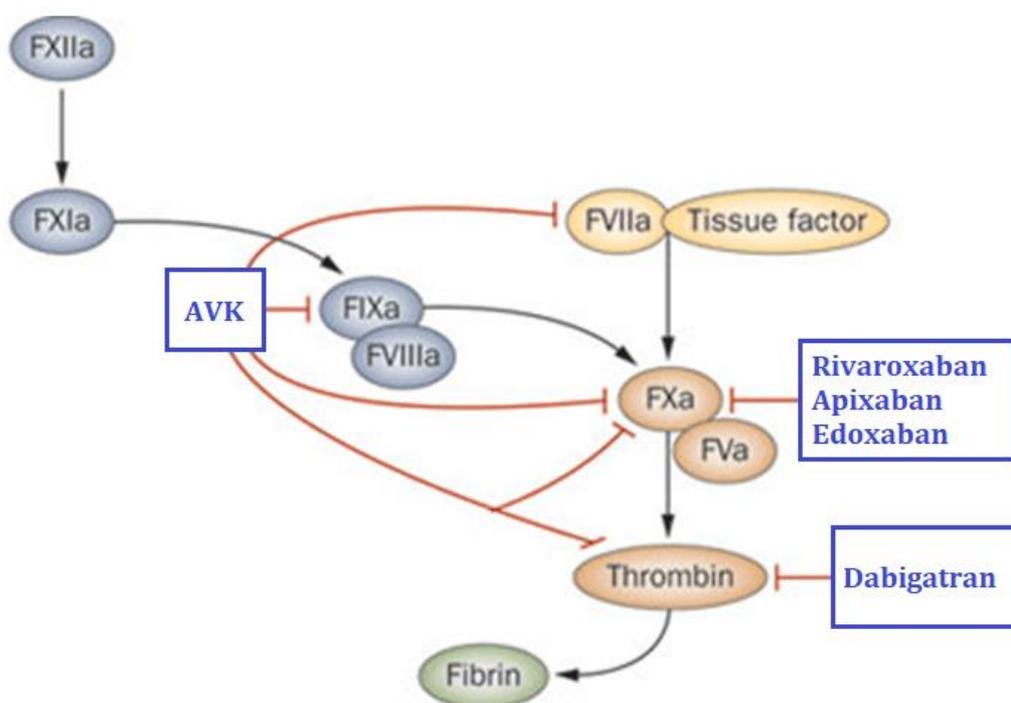


Figure 7 – Sites d'action des anticoagulants

### 1. Inhibiteur direct de la thrombine (DTI) : le dabigatran

Le dabigatran étexilate, prodrogue du dabigatran, est le seul inhibiteur oral direct commercialisé de la thrombine (facteur IIa). Le dabigatran est une petite molécule de synthèse qui inhibe de manière spécifique et réversible la thrombine libre et celle liée au caillot. Le dabigatran est un inhibiteur compétitif direct par liaison au site

actif de la thrombine. Par conséquent, il entraîne une diminution de la formation de fibrine, réduit la génération de thrombine et limite la formation du trombus fibrinoplaquettaire. Le dabigatran possède une faible biodisponibilité orale d'environ 6 à 7%. Cette faible biodisponibilité n'est pas due à un processus de saturation, mais à une absorption incomplète. En effet, une augmentation des concentrations plasmatiques en fonction de la dose est retrouvée. Il faut donc des doses élevées de prodrogue pour compenser sa faible biodisponibilité. Le dabigatran étexilate permet de faciliter l'absorption gastro-intestinale *via* des propriétés moins hydrophiles et plus acides. Ainsi, pour augmenter l'absorption intestinale, il est coadministré dans des capsules avec de l'acide tartrique (source parfois de dyspepsie lors du traitement). La modification du système d'administration (mâcher ou ouvrir la capsule) entraîne une modification importante de la biodisponibilité ; il est donc recommandé de ne pas détériorer la capsule. La conversion de la prodrogue se fait par hydrolyse lors de son absorption. Dans l'absorption du dabigatran étexilate, une affinité modérée avec le système de transport de P-gp est retrouvée, il n'est donc pas recommandé de l'administrer avec des modulateurs de l'activité de P-gp. Le pic de concentration plasmatique du dabigatran se situe dans les deux heures après administration de la dose puis diminue de 70% lors d'une phase de distribution de 4 à 6h. La dernière phase, l'élimination, est beaucoup plus lente.

La demi-vie après une dose unique est de 12 à 17h. Ce temps de demi-vie est principalement lié à l'âge et à la fonction rénale. Ceci s'explique par l'élimination du produit qui se fait à 80% par la voie rénale : une réduction de la clairance augmente la persistance de la molécule dans l'organisme ( $T_{1/2}$  multiplié par 2 en cas d'insuffisance rénale sévère). Contrairement aux AVK, le dabigatran n'a que peu d'interactions alimentaires.

## **2. Inhibiteurs oraux directs du facteur Xa**

### **2.1. Rivaroxaban**

C'est un inhibiteur sélectif et compétitif direct du site actif du facteur Xa. Il agit par interaction électrostatique avec le facteur Xa. Etant donné qu'il s'agit d'une petite molécule non basique, il peut inhiber le facteur Xa libre, le complexe prothrombinase et

le facteur Xa associé au thrombus. Il est administré sous forme de comprimé avec une biodisponibilité qui est dose dépendante. Pour 10mg la biodisponibilité est de 80 à 100%, contre 66% avec une dose de 20mg. Sa liaison aux protéines plasmatiques varie entre 92 et 95%. Un meilleur taux d'absorption est observé lors de son administration avec des aliments. Ceci est probablement attribuable à sa lipophilie.

Le rivaroxaban est un substrat pour le système de transport glycoprotéine P (P-gp) ainsi que la protéine transporteur Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Actuellement, les études indiquent que son ingestion en concomitance avec des modulateurs forts de P-gp et Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) entraîne une modification de son exposition. L'impact des modulateurs de la protéine BCRP est encore inconnu.

La concentration plasmatique maximale du médicament est retrouvée 2h après la prise de la dose. La demi-vie est comprise entre 7 et 17h. Le rivaroxaban est métabolisé par des voies oxydantes et hydrolytiques impliquant principalement CYP3A4 et Cytochrome P450 2J2 (CYP2J2). Environ 66% du rivaroxaban est excrété par les reins et 28% par les fèces.

## 2.2. Apixaban

C'est un inhibiteur compétitif direct, réversible et sélectif du facteur Xa. Il présente une biodisponibilité d'environ 50%. L'absorption se fait au niveau de l'ensemble du tractus gastro-intestinal. C'est un substrat pour les protéines de transport P-gp et BCRP. Il atteint sa concentration maximale dans le plasma en 1 à 4 heures. Il présente une demi-vie de 12h. Son métabolisme principal passe par CYP 3A4. Les potentialisateurs de CYP 3A4 semblent avoir peu d'effets sur l'exposition à l'apixaban ; il présente donc un potentiel d'interaction médicamenteuse faible. Environ 25% de l'apixaban est excrété par le rein. Comme précédemment, il n'est donc pas recommandé de coadministrer l'apixaban avec des modulateurs forts de CYP3A et du P-gp.

## 2.3. Edoxaban

C'est un autre inhibiteur réversible du facteur Xa, qui vient récemment d'être approuvé par Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence américaine des

produits alimentaires et médicamenteux (FDA), dont la commercialisation débute en France. L'edoxaban peut être administré sous forme de poudre ou de comprimé sans changement de biodisponibilité<sup>13</sup>. Contrairement au rivaroxaban, il peut être pris en même temps que l'ingestion de nourriture sans modification de sa pharmacocinétique. Sa biodisponibilité après l'administration d'une dose est d'environ 60%. L'edoxaban est un substrat de CYP3A4 et de P-gp dans sa voie d'absorption. Il est donc recommandé d'éviter toute administration en même temps que des modulateurs importants de P-gp (au risque de multiplier par 2 l'exposition à l'edoxaban<sup>14</sup>) car cette surexposition augmente de manière significative les événements hémorragiques<sup>15</sup>. Il présente une demi-vie d'environ 11h et une concentration plasmatique maximale atteinte 1 à 2 heures après la prise de la dose. L'edoxaban et ses métabolites sont principalement excrétés par le rein à hauteur de 35%, le reste étant éliminé par la voie hépatique et biliaire.

**Tableau 1 - Principales caractéristiques pharmacologiques des anticoagulants oraux directs**

	<b>Dabigatran</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>	<b>Rivaroxaban</b>
Cible	Anti-IIa direct Réversible	Anti-Xa Réversible	Anti-Xa Réversible	Anti-Xa Réversible
Prodrogue	Oui (étexilate)	Non	Non	Non
Schéma d'administration	1-2 fois/j	2 fois/j	1 fois/j	1-2 fois/j
Biodisponibilité	6-7%	50%	>50%	80%
Temps au pic d'effet	0,5 -2 h	1-3 h	1-2 h	2-4 h
Demi-vie	12-17 h augmente avec l'insuffisance rénale (23-35h)	8-15 h augmente avec l'âge	5-11 h	5-11 h augmente avec l'âge (11-13 h) et l'insuffisance rénale
Voie d'élimination rénale	>85 % sous forme inchangée	25% sous forme inchangée	35%	33 % sous forme inchangée et 33 % sous forme de métabolites inactifs
Interaction p-glycoprotéine	Oui	Oui	Oui	Oui
Interaction cytochrome	À préciser	Oui (3A4-5)	Oui (3A4-5)	Oui (3A4, 2J2)
Tolérance gastro-intestinale	Dyspepsie 5 à 10 %	Aucune dyspepsie	Aucune dyspepsie	Aucune dyspepsie

### **3. Caractéristiques différentes des AOD comparé aux AVK**

#### **3.1. Action plus ciblée et plus rapide**

Grâce à une absorption rapide et un ciblage spécifique de ces facteurs de coagulation, les AOD présentent donc une rapidité d'action qui s'avère supérieur à celle des AVK : la concentration maximale plasmatique est de 1 à 4 heures pour l'ensemble des AOD contre 4 à 5 jours pour les AVK. Une réversion rapide de son effet anticoagulant est observée dû à son temps de demi- vie plus bref. Ceci présente un avantage en cas d'intervention d'urgence mais constitue un inconvénient en cas d'oubli de prise, d'où une obligation de compliance importante de la part du patient.

#### **3.2. Stabilité augmentée**

Les anticoagulants oraux présentent, comme vu précédemment, quelques interactions médicamenteuses<sup>16</sup>, en particulier avec les modulateurs de cytochrome (CYP3A4). Cependant, en comparaison avec les AVK, les AOD ont beaucoup moins d'interactions médicamenteuses et, par conséquent, ont une stabilité plus intéressante.

#### **3.3. Elimination rénale majoritaire**

Comme cela a été dit auparavant, le rein est, pour la majorité des AOD (notamment pour le dabigatran et rivaroxaban), une voie importante d'élimination. Il apparaît donc essentiel d'évaluer la fonction rénale avant la prescription des AOD et de la réévaluer chaque année. Effectivement, la population cible des AOD présente généralement une altération de la fonction rénale. En effet, il est à noter que 30% des patients en service de cardiologie ont une insuffisance rénale modérée à sévère.

Suite à l'absence de contrôles de la fonction rénale lors de la prescription d'AOD, des mésusages ont été rapportés. Il convient donc que les cliniciens intègrent bien cette caractéristique différente des AVK pour éviter de majorer le risque d'évènement hémorragique.

L'ensemble des caractéristiques pharmacologiques des AOD entraîne donc une stabilité et prédictibilité bien supérieures aux AVK. Cela permet une posologie standardisée ne nécessitant pas de monitoring, contrairement aux AVK avec un INR cible à atteindre.

Cependant lors de complications ou d'urgence nécessitant une intervention chirurgicale, il apparaît important de pouvoir explorer le niveau d'anticoagulation.

## **4. Exploration de l'hémostase**

### 4.1. Exploration de l'hémostase primaire

L'exploration de l'hémostase primaire se fait principalement par la numération plaquettaire avec un taux normal qui se situe entre 150 et 400 G/L. Il est également possible de mesurer le temps de saignement (TS) mais cela n'est plus recommandé par l'HAS<sup>17</sup> car :

- Il manque de standardisation
- Il présente une faible sensibilité et spécificité
- Il ne possède pas de valeur prédictive
- C'est un geste invasif, difficile à réaliser chez l'enfant

Il existe de nombreux autres tests fonctionnels, qui ne sont pas de pratique courante et réservés à des laboratoires spécialisés.

### 4.2. Exploration de la coagulation

L'exploration de la coagulation passe par le temps de prothrombine (TQ) et le temps de céphaline activée (TCA ou aPTT), qui sont les tests universellement utilisés pour explorer les différentes phases de la coagulation. C'est à partir des résultats de ces deux tests qu'un dosage spécifique d'un facteur de la coagulation peut être réalisé si nécessaire.

L'exploration *in vitro* de la coagulation distingue deux voies d'activation et une voie commune. C'est un schéma qui n'est pas applicable *in vivo* mais qui permet de comprendre les différents tests de référence (Figure 8).

Le TCA et le TQ explorent spécifiquement et respectivement la voie intrinsèque et la voie extrinsèque.

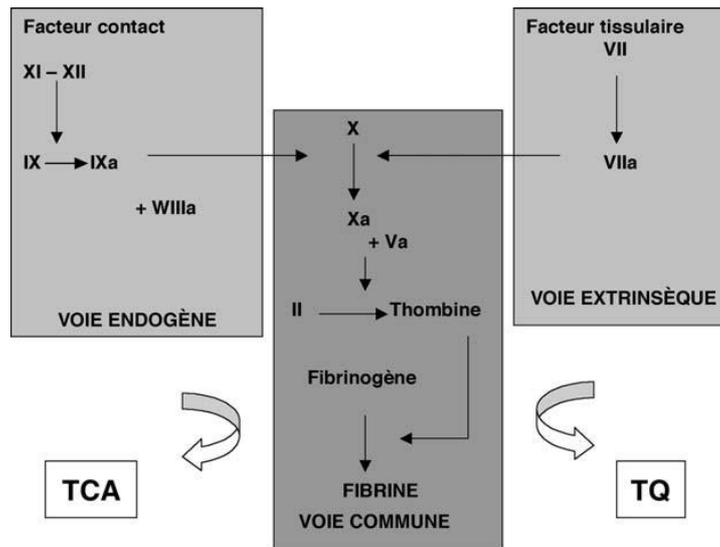


Figure 8 - Exploration de la coagulation in vitro.  
 TCA, temps de céphaline activé. TQ, temps de Quick  
*T.de revel. The normal Haemostatic Process. EMC, volume 1, février 2004, pages 81*

Le TCA correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté et déplaqueté auquel est ajouté un activateur des facteurs contacts : le calcium et la céphaline (substitut des PL plaquettaires). Ce temps obtenu varie pour chaque laboratoire, en fonction de la céphaline et des activateurs utilisés. Il varie généralement entre 30 et 40 secondes. Ce temps du patient est comparé au temps témoin du laboratoire *via* un ratio patient/témoin qui ne doit pas excéder 1,2. Le TCA explore les facteurs XII, XI, IX, VIII ainsi que les facteurs de la voie commune (X, V, II, I).

Le TQ est un temps de coagulation du plasma décalcifié, déplaqueté en présence de thromboplastine (source de facteur tissulaire) et de calcium. Il est compris entre 10 et 14 secondes selon la thromboplastine choisie. Le TQ explore les facteurs VII et les facteurs de la voie commune. Il peut être exprimé :

- Par un pourcentage d'activité par rapport à une droite d'étalonnage : nommé alors TP (taux de prothrombine). Le taux normal varie de 70 à 100%.
- Par L'INR (international normalised ratio) lors de la surveillance d'un traitement anticoagulant par AVK. Il correspond à une standardisation permettant de s'affranchir des variations de sensibilité des différents réactifs utilisés par les laboratoires.

Pour explorer plus spécifiquement la fibrinoformation, il existe un autre test couramment utilisé :

- Le dosage du fibrinogène : il est réalisé principalement par la méthode Clauss. Celle-ci consiste à mettre en excès de la thrombine dans un plasma préalablement dilué. Le temps de coagulation devient ainsi proportionnel à la quantité de fibrinogène. Il faut ensuite convertir en g/l grâce à une droite d'étalonnage effectuée avec un plasma témoin. La valeur de référence étant de 2 à 4 g/l.

Il existe de nombreux tests de seconde intention qui sont demandés au vu de résultats anormaux des tests courants :

- Le temps d'ecarine, qui permet une mesure quantitative de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine. Il repose sur l'activation de la prothrombine par l'ecarine, générant de la meizothrombine.
- L'ACT, qui est l'un des tests les plus utilisés en chirurgie cardiaque. Il est généralement utilisé pour quantifier l'héparine. Il est très sensible mais peu spécifique.
- Dosage spécifique des facteurs anti IIa et Xa.

#### 4.3. Anticoagulants oraux directs et tests d'hémostase

Un test de « coagulation idéale » se doit d'être disponible dans de nombreux laboratoires, d'être peu onéreux, rapide, reproductible et avoir une relation dose dépendante linéaire.

Le choix de l'heure de prélèvement chez un patient sous AOD est un critère important dans l'objectif et l'interprétation des tests biologiques. Le prélèvement sera préférentiellement effectué à sa concentration plasmatique maximale (Cmax) pour déterminer la réponse anticoagulante du patient et à sa concentration minimale (Cmin) lors de suspicion de surdosage.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur des valeurs limites concernant les tests de coagulation en dessous de laquelle une intervention chirurgicale est réalisable sans majoration du risque de saignement. Malgré tout, il apparaît qu'une inversion de l'anticoagulation doit être envisagée<sup>18</sup> chez les patients présentant un saignement grave et un DOAC > 50 ng/mL, ainsi que chez les patients nécessitant une procédure invasive avec risque hémorragique élevé et un DOAC > 30 ng / mL,

À l'heure actuelle, il n'existe donc aucun test idéal pour évaluer l'activité anticoagulante des différents AOD. Les AOD présentent donc une interprétation difficile des différents tests possibles (Tableau 2-Tableau 3) et donc un suivi biologique inefficace. Afin d'éviter tous risques de mésusage, il convient donc d'être vigilant quant aux résultats.

**Tableau 2 - Mesure en laboratoire des DOAC lorsque des dosages spécialisés sont disponibles**

	<b>Objectifs cliniques</b>	
	Exclut des niveaux de médicaments cliniquement pertinents <sup>1</sup>	Mesure des niveaux de médicaments au niveau thérapeutique, et au-dessus.
<b>Médicament</b>	<b>Tests suggérés</b>	<b>Interprétation</b>
Dabigatran	TT dilué ECT ECA	Un résultat normal exclut probablement des niveaux cliniquement pertinents
Apixaban, Edoxaban ou Rivaroxaban	Anti-Xa	L'absence d'activité du test anti-Xa chromogène exclut probablement les taux cliniquement pertinents.

Tableau 3 - Mesure en laboratoire des DOAC lorsque des dosages spécialisés ne sont pas disponibles

Médicament	Objectifs cliniques			
	Exclut des niveaux de médicaments cliniquement pertinents <sup>1</sup>		Déterminer la présence d'un niveau de traitement convenable à la thérapie ou d'un niveau au-dessus	
	Tests suggérés	Interprétation	Tests suggérés	Interprétation
Dabigatran	TT, aPTT	<b>TT normal</b> exclut des niveaux cliniquement pertinents <b>TT prolongé</b> ne permet pas de différencier un niveau insignifiant d'un niveau important cliniquement. <b>aPTT Normal</b> exclut des niveaux cliniquement pertinents si un réactif sensible est utilisé	aPTT	<b>aPTT prolongé</b> suggère la présence de niveau de thérapie convenable ou au-dessus <b>aPTT normal</b> n'exclut pas des niveaux de thérapie convenable
Apixaban	Aucun	<b>PT et aPTT Normal</b> n'exclut pas des niveaux cliniquement pertinents	PT	<b>PT prolongé</b> suggère la présence de niveau de thérapie convenable ou au-dessus <b>PT normal</b> n'exclut pas la présence de niveau de thérapie convenable ou au-dessus
Edoxaban ou Rivaroxaban	Aucun	<b>PT et aPTT Normal</b> n'exclut pas des niveaux cliniquement pertinents	PT	<b>PT prolongé</b> suggère la présence de niveau de thérapie convenable ou au-dessus <b>PT normal</b> n'exclut pas la présence de niveau de thérapie convenable

Le terme « cliniquement pertinents » réfère à un niveau d'AOD qui peut contribuer à la survenue d'hémorragies ou d'un risque hémorragique chirurgical.

Anti-Xa = anti-factor Xa ; aPTT = activated partial thromboplastin time; DOAC = direct-acting oral anticoagulant; PT = prothrombin time; TT = thrombin time ; ECA = ecarin chromogenic assay; ECT = ecarin clotting time

## 5. Indications et efficacité des AOD

Les AOD ont tout d'abord été étudiés pour la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) après chirurgie orthopédique majeure. Leur autorisation de mise sur le marché (AMM) s'est ensuite étendue au fur et à mesure des études réalisées et ce en vue de couvrir la prévention des AVC, des embolies dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), le traitement de la TVP ou embolie pulmonaire (EP) et la prévention des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) au long cours.

### 5.1. Prévention TVP après chirurgie orthopédique majeure :

### 5.1.1. Dabigatran (Pradaxa®)

Le dabigatran est le premier AOD à avoir reçu une AMM en mars 2008 pour la prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) après chirurgie de prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG). Au regard de la pharmacologie du dabigatran et des études de phase II (BISTRO I et II), la dose recommandée pour le dabigatran est de 2 gélules de 110 mg en une fois par jour pour la prévention des ETEVE en chirurgie programmée. La durée du traitement est de 30 jours pour la PTH et de 10 jours pour la PTG avec une première dose de 50% 2h après l'intervention. Cependant, en raison de l'élimination principalement rénale et du rôle du transporteur P-gp étudié précédemment, il est recommandé d'adapter la dose à 2 gélules de 75mg en une prise 1 fois par jour pour les patients suivants :

- Patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatine (CLCR) comprise entre 30-50mL/min)
- Patients traités de façon concomitante avec des modulateurs puissants de P-gp (notamment l'amiodarone, la quinidine et le vérapamil)
- Patients âgés de 75 ans ou plus.

Cette AMM repose principalement sur 3 études de phase III : RE-NOVATE<sup>19</sup>, RE-MODEL<sup>20</sup>, RE-MOBILIZE<sup>21</sup>. Ces études comparent le dabigatran au traitement de référence en 2008, l'énoxaparine. Les deux études européennes RE-NOVATE et RE-MODEL montrent qu'il n'y a pas de différence significative au niveau des principaux critères retenus (évènements thromboemboliques et mortalité) entre les deux traitements. Il y a donc une non infériorité du dabigatran aux deux doses testées (150 ou 220 mg, 1/j).

L'étude RE-MOBILIZE n'a quant à elle pas réussi à démontrer l'équivalence ou la non infériorité du dabigatran comparée à l'énoxaparine. Cependant, cette étude Américaine suit un schéma d'administration différent, non conforme de celui recommandé par l'AMM. En effet, elle suit un schéma posologique d'une dose d'énoxaparine à 30mg 2 fois par jour. Une nouvelle étude Américaine, RE-NOVATE II, plus récente, qui suit un schéma d'administration équivalent aux deux études européennes, aboutit au même résultat, c'est-à-dire la non infériorité du dabigatran.

Ces 3 études (Figure 9) parviennent aux conclusions suivantes :

- La non infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine 40mg/j en terme d'efficacité et l'absence de différence entre les 2 traitements pour le critère ETEV + décès. Il y a cependant une perte potentielle d'efficacité maximum de 8% pour la dose à 220mg et de 37% pour celle à 150mg comparé à l'énoxaparine. Pour la dose à 220mg, la prévention des TVP proximale/EP semble être en faveur du dabigatran.
- Le risque hémorragique est similaire. Il n'est pas retrouvé de réduction d'hémorragies majeures pour le dabigatran.
- La posologie de 150 mg/j semble avoir la même efficacité que celle à 220mg/j chez les patients pour qui elle est recommandée.

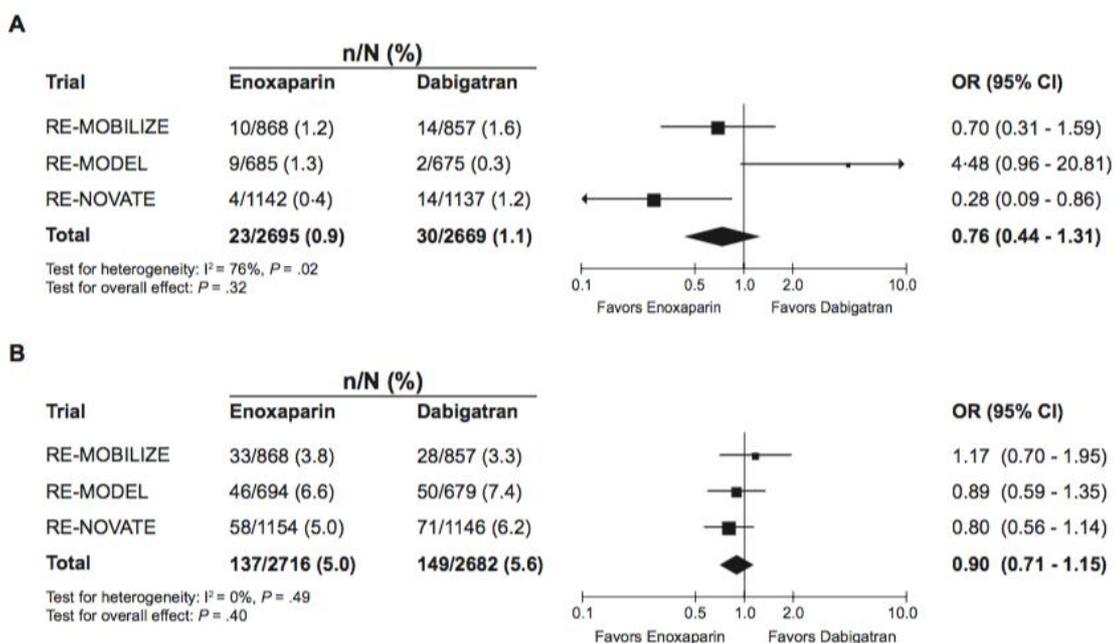


Figure 9 - Enoxaparin vs Dabigatran

A : critère ETEV + décès ; B : hémorragie cliniquement pertinente.

Menno V. Huisman. *Enoxaparin Versus Dabigatran or Rivaroxaban for Thromboprophylaxis After Hip or Knee Arthroplasty. Cardiovascular Quality and Outcomes. 2010;3:652-660*

Results of Separate Pooled Analyses of Phase III Multicenter Randomized Trial

Il apparaît donc que le dabigatran, qui ne possède pas de suivi biologique efficace ni d'antagoniste facilement accessible, reste une solution alternative à l'énoxaparine pour la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée<sup>22</sup>.

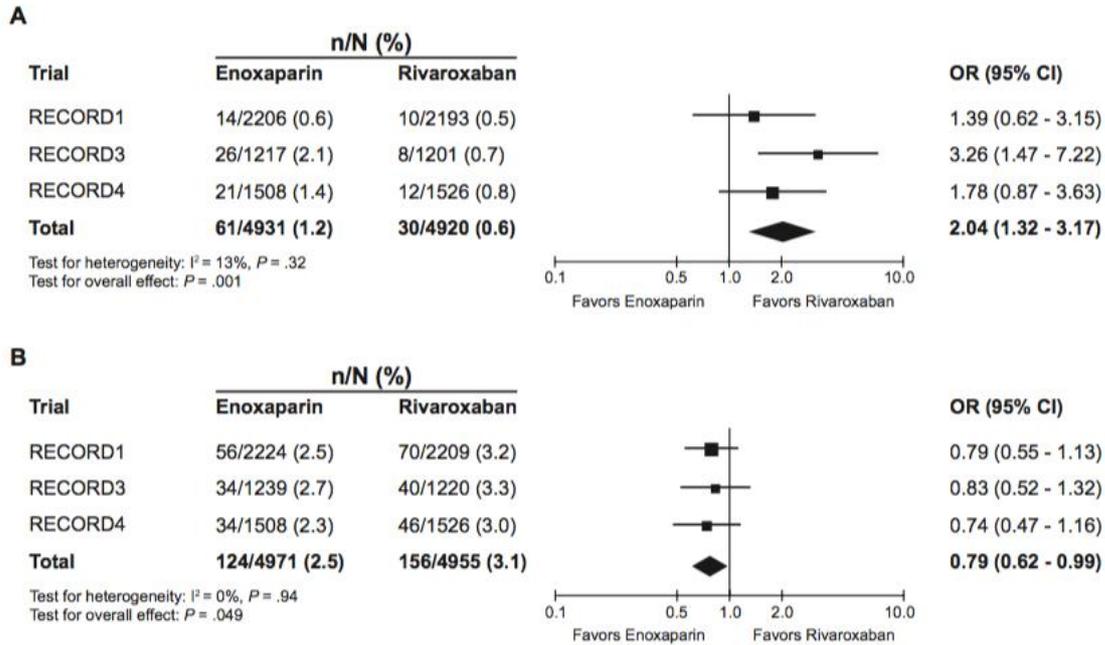
### 5.1.2. Rivaroxaban (Xarelto®)

La dose recommandée d'après les études de phase II pour la prévention des ETEV est de 10mg en une prise par jour. Pour la PTH le traitement a une durée de 5 semaines contre 2 pour la PTG avec une première prise 6 h après l'intervention. Compte tenu de l'élimination du rivaroxaban, une insuffisance rénale légère ou modérée ne nécessite pas d'ajustement posologique. Il convient néanmoins d'être prudent lors d'une insuffisance rénale sévère.

L'AMM obtenu pour le rivaroxaban s'appuie principalement sur 4 études de phase III : RECORD 1<sup>23</sup>, 2<sup>24</sup>, 3<sup>25</sup>, 4<sup>26</sup>, avec, comme pour le dabigatran, 2 schémas posologiques : trois qui suivent les recommandations européennes (RECORD 1, 2, 3) et la dernière (RECORD 4) qui suit les recommandations américaines. Les résultats de ces études suggèrent les mêmes conclusions :

- Une supériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine sur le critère d'efficacité (ETEV + décès).
- Une équivalence sur le critère de sécurité (risque hémorragique) entre le rivaroxaban et l'énoxaparine.

Les résultats des différentes méta-analyses<sup>27,28</sup> (Figure 10) en particulier sur RECORD 1 et 3 (qui utilisent des temps de traitements comparables) ont permis de confirmer ces résultats mais semblent souligner un risque hémorragique en défaveur du rivaroxaban, sans différence significative. Le rivaroxaban apparaît donc lui aussi comme une alternative à la prescription de l'énoxaparine pour la prévention des TVP après chirurgie orthopédique.



**Figure 10 - Enoxaparin vs Rivaroxaban**

A : critère ETEV + décès ; B : hémorragie cliniquement pertinente.

Menno V. Huisman et al. *Enoxaparin Versus Dabigatran or Rivaroxaban for Thromboprophylaxis After Hip or Knee Arthroplasty. Cardiovascular Quality and Outcomes. 2010;3:652-660*  
 Results of Separate Pooled Analyses of Phase III Multicenter Randomized Trial

### 5.1.3. Apixaban (Eliquis®)

Au regard de la pharmacologie et de l'étude de phase II (APROPOS), un schéma posologique à 2,5mg 2fois/j est recommandé. La durée du traitement varie de 2 semaines pour la PTG à 5 semaines pour la PTH, avec une première dose environ 12h après l'intervention.

Les trois études ADVANCE 1-2<sup>29</sup>-3 (Figure 11-Figure 12) comparent l'apixaban à l'énoxaparine mais seule ADVANCE 2 (PTG) et 3(PTH) ont un schéma posologique européen conforme. Ces deux études aboutissent aux mêmes résultats : l'apixaban est plus efficace que l'énoxaparine pour le critère ETEV + décès, sans majoration du risque hémorragique pour la PTH et la PTG. L'apixaban est donc également un traitement alternatif envisageable à l'énoxaparine.

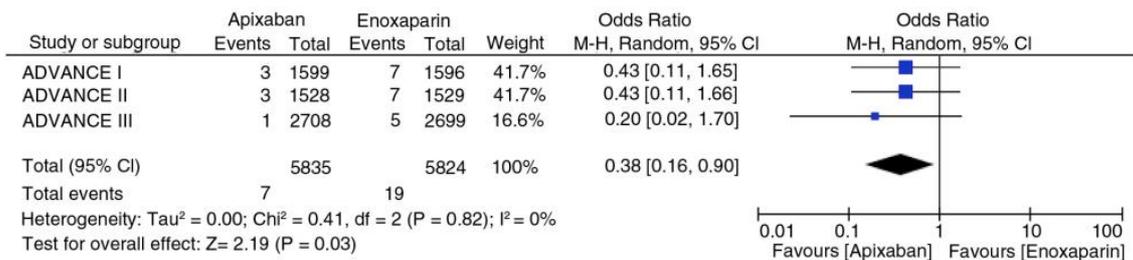


Figure 11 - Apixaban vs enoxaparin sur le critère ETEV.

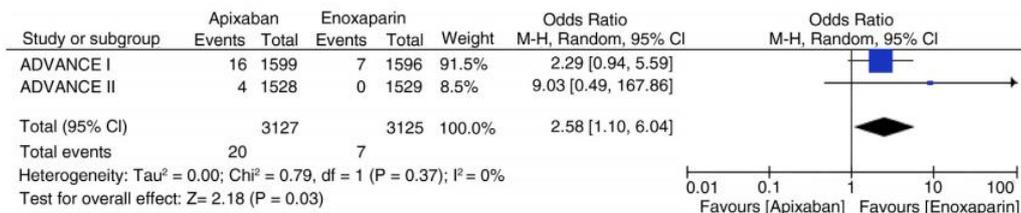


Figure 12 - Apixaban vs enoxaparine sur le critère des évènements hémorragiques  
 Madan Raj Aryal et al. *Thromboprophylaxis with apixaban and the risk of pulmonary embolism in patients undergoing knee replacement surgery. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2015, 5: 27889.

#### 5.1.4. Edoxaban (Lixiana®)

L'edoxaban n'a pas reçu d'AMM pour la TVP suite à une chirurgie orthopédique. Pourtant, les études STARE-3 et STAR J-V parviennent à un résultat en faveur de l'edoxaban. L'edoxaban administré à une dose de 30mg 1/j semble plus efficace que l'enoxyaparine dans la prévention des ETEV avec une incidence similaire sur les évènements hémorragiques. Cependant ces 2 études suivent la posologie japonaise (20mg, 2f/j) au lieu de la posologie européenne recommandée.

#### 5.1.5. Place des AOD pour la prévention de la TVP en chirurgie programmée

Il n'existe pas d'étude de comparaison directe entre les différents AOD. Toutefois, de nombreuses méta-analyses en réseau ont comparé de manière indirecte les différents AOD dans la prévention de la TVP en chirurgie programmée. Il convient de considérer les résultats avec prudence car ces méta-analyses regroupent des études présentant une forte hétérogénéité dans leurs schémas ; à titre non exhaustif : l'initiation et la durée des traitements ainsi que population étudiée. Ces résultats indiquent :

- Une supériorité du rivaroxaban sur le critère d'efficacité (ETEV et décès) contre le dabigatran pour la PTH et la PTG.<sup>30</sup>

- Qu'il n'y a pas de différence entre le rivaroxaban et l'apixaban pour les critères d'efficacité et sur les hémorragies majeures<sup>31</sup>
- Le rivaroxaban et l'apixaban semblent être les traitements les plus efficaces (critère ETEV) par rapport au dabigatran et à l'edoxaban. Il est rapporté, sur le critère de sécurité, une augmentation du risque hémorragique pour le rivaroxaban contre une diminution pour l'apixaban<sup>32</sup>.

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban apparaissent donc, face à ces résultats, comme un traitement de première intention alternatif à l'énoxaparine (Tableau 4). L'edoxaban n'a pas reçu d'AMM pour la prévention de la TVP post-orthopédique car les études reposent sur des posologies non conformes aux normes européennes. De plus, l'apixaban semble être le traitement le plus intéressant lorsque le choix est possible entre ces 3 molécules. Une comparaison directe entre ces molécules est cependant nécessaire pour démontrer cette supériorité de faible preuve.

**Tableau 4 – Posologies usuelles des AOD dans la prévention de la TVP après chirurgie orthopédique**

Traitements alternatifs	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis® (à prescrire en priorité sauf contre-indication)	Edoxaban Lixiana®
Prévention de la TVP après chirurgie orthopédique majeure	220 mg x 1/j ou 150 mg 1 x/j si : ClCr 30-50 ml/min, inhibiteurs P-gp, âge ≥ 75 ans  PTH : 28-35 jours PTG : 10 jours	10 mg x 1/j  PTH 5 semaines PTG 2 semaines	2,5 mg x 2/j  PTH : 32-38 jours PTG : 10-14 jours	NA

**TVP : thrombose veineuse profonde ; ClCr : clairance de la créatine selon la formule de Cockcroft et Gault ; P-gp : p glycoprotéine**

## 5.2. Prévention des AVC/ES chez les patients présentant une FANV

Dès 2011, des études permettent l'élargissement des indications des AOD grâce à leur comparaison avec le traitement de référence : les AVK. La fibrillation atriale (FA) est le trouble cardiaque le plus fréquent avec une prévalence de 1 à 2% dans la population générale. Le risque majeur est l'AVC, qui contribue à une morbidité et une mortalité importante des patients atteints de FANV. Les scores CHA2DS2-VASc et HAS BLED (voir ANNEXE 1), qui évaluent respectivement le risque thrombotique et le risque

hémorragique, permettent de déterminer si la mise en place d'un traitement antithrombotique est nécessaire<sup>33</sup>.

### 5.2.1. Dabigatran

C'est avec l'étude de phase III, RE-LY<sup>34</sup>, qui porte sur 18 113 patients, que le dabigatran obtient son AMM concernant cette indication. C'est une étude de non infériorité qui compare sur 2 ans, deux doses de dabigatran, préalablement déterminées par l'étude de dose PETRO, à la warfarine. Les groupes de dabigatran recevaient une dose de 110 mg 2f/j ou de 150 mg 2f/j en aveugle alors que le groupe warfarine avec un INR cible entre 2 et 3, n'était pas en aveugle.

En termes d'efficacité, les résultats de cette étude indiquent une non infériorité du dabigatran comparé à la warfarine. De plus, dans le groupe à 300mg/j une supériorité en efficacité concernant le dabigatran a été significative sur la base du critère majeur retenu (survenue d'un AVC ou ES) sans augmentation manifeste du risque hémorragique majeur. Dans le groupe 220mg/j une réduction du risque hémorragique a été significatif sans baisse d'efficacité. Il y a une réduction notable des hémorragies intracrâniennes pour les deux posologies de dabigatran, en comparaison à la warfarine. Ces bénéfices, soulignés par l'étude, sont à contrebalancer avec une augmentation des hémorragies gastro-intestinales pour le groupe dabigatran à 300 mg/J par rapport à la warfarine. Il n'a pas été prouvé qu'il existe une baisse de la mortalité avec le traitement dabigatran. Enfin, le dabigatran à 300mg/j est associé à une augmentation avérée du risque d'infarctus du myocarde (IMC) par rapport à la warfarine. Suite à cette étude, des recherches complémentaires ont mis en avant quelques points importants :

- Une confirmation de l'augmentation des syndromes coronaires aigus en défaveur du dabigatran comparé à la warfarine.<sup>35</sup>
- Une corrélation entre l'âge et le risque hémorragique<sup>36</sup>, notamment après 75 ans où le risque d'hémorragies gastro-intestinales est augmenté pour les 2 doses de dabigatran.
- Un taux d'AVC et ES qui est similaire pour les deux doses de dabigatran.<sup>37</sup>

- Il n'existe pas de différence significative pour les hémorragies majeures et la mortalité totale entre 220 et 300mg/j mais le dosage de 220mg/j est associé à une diminution des saignements mineurs.<sup>38</sup>

Le dabigatran apparaît ainsi comme un traitement alternatif non inférieur par rapport aux AVK, médicaments actuels de référence.

### 5.2.2. Rivaroxaban

Le rivaroxaban a été évalué dans l'étude pilote ROCKET-AF<sup>39</sup>. Il s'agit d'un essai randomisé de non infériorité en double aveugle réalisé sur une cohorte de 14 264 patients pendant 2 ans. C'est une étude comparant des doses de 20mg 1f/j ou 15mg 1f/j (en cas d'insuffisance rénale modérée) à la warfarine avec un INR cible entre 2 et 3. Le critère majeur retenu est le même que pour le dabigatran, survenue d'un AVC ou ES. Les résultats indiquent : une non infériorité du rivaroxaban, pour les deux doses en comparaison à la warfarine pour la prévention des AVC et des ES. Le rivaroxaban est associé à moins d'hémorragies fatales et intracrâniennes mais il n'y a pas de différence significative dans les hémorragies majeures. Contrairement au dabigatran il n'y a pas de différence significative pour les hémorragies gastro-intestinales. Il n'est pas retrouvé de différence notable sur la mortalité, entre les deux groupes. Le rivaroxaban n'a pas démontré sa supériorité par rapport à la warfarine. Des études complémentaires ont par la suite été menées et viennent confirmer les résultats de l'étude ROCKET-AF. Le rivaroxaban apparaît donc lui aussi comme une solution alternative fiable aux AVK.

### 5.2.3. Apixaban

Les deux études de phase III de non infériorité, randomisées, en double aveugle, ARISTOTLE<sup>40</sup> (incluant 18 201 patients) et AVERROES<sup>41</sup> (regroupant 5 599 patients) ont étudié l'apixaban sur près de 2 ans. Ces deux études comparent : la warfarine à l'apixaban pour la première, l'apixaban à l'acide acétylsalicylique (traitement alternatif pour des patients non éligibles au AVK) pour la seconde. Dans l'étude d'ARISTOTLE, la posologie est de 2x5mg/j d'apixaban avec une diminution à 2x2, 5mg/j pour les patients de plus de 75 ans et pour les patients de poids inférieur à 60kg. Pour la warfarine, l'INR cible est toujours compris entre 2 et 3. Le critère de jugement principal est, comme pour

les autres études, la survenue d'AVC ou d'ES. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- L'apixaban est supérieur à la warfarine avec une réduction de 21% d'AVC ou d'ES.
- Il est associé à une diminution significative de 30% des hémorragies majeures et une diminution de l'incidence des hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales par rapport à la warfarine.
- Une diminution de la mortalité totale de 11% est rapportée.

Les études complémentaires de sous-groupes, observationnelles et méta-analyses rapportent des résultats similaires. L'étude AVERROES reprend la même posologie pour l'apixaban et une dose de 81 à 162 mg/j d'aspirine pour le second groupe. Les critères de jugement retenus sont identiques à l'étude précédente. L'étude fut stoppée prématurément après une analyse intermédiaire en faveur de l'apixaban pour la prévention AVC et ES. Ce résultat doit être retenu avec prudence car l'étude n'a pas pu aboutir. Le rivaroxaban semble apparaître comme une solution alternative efficace aux AVK pour la prévention des AVC et ES chez les patients présentant une FANV.

#### 5.2.4. Edoxaban

L'étude ENGAGE AF-TIMI<sup>42</sup> (comprenant 20 500 patients) compare l'edoxaban à 60mg/j ou 30mg/j (en cas d'âge supérieur à 75 ans, d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou en présence d'un inhibiteur puissant de P-gp) à la warfarine. C'est une étude de non infériorité menée en double aveugle, randomisée sur plus de 2 ans. Le critère de jugement principal retenu est la survenue AVC ou d'ES. Les résultats indiquent que l'edoxaban n'est pas inférieur sur le critère de jugement principal et sur la mortalité. Pour le critère de sécurité, l'edoxaban est associé à moins d'hémorragies majeures (notamment intracrâniennes) et fatales, mais présente une augmentation significative du risque d'hémorragies digestives, par rapport à la warfarine. Cette augmentation du risque d'hémorragies digestives n'est pas retrouvée dans le groupe à 30mg/j d'edoxaban. Depuis, des études complémentaires ont confirmé les résultats d'ENGAGE AF-TIMI. Par conséquent, l'edoxaban apparaît lui aussi comme un traitement fiable chez les patients présentant une FANV, par rapport aux AVK (Figure 13).

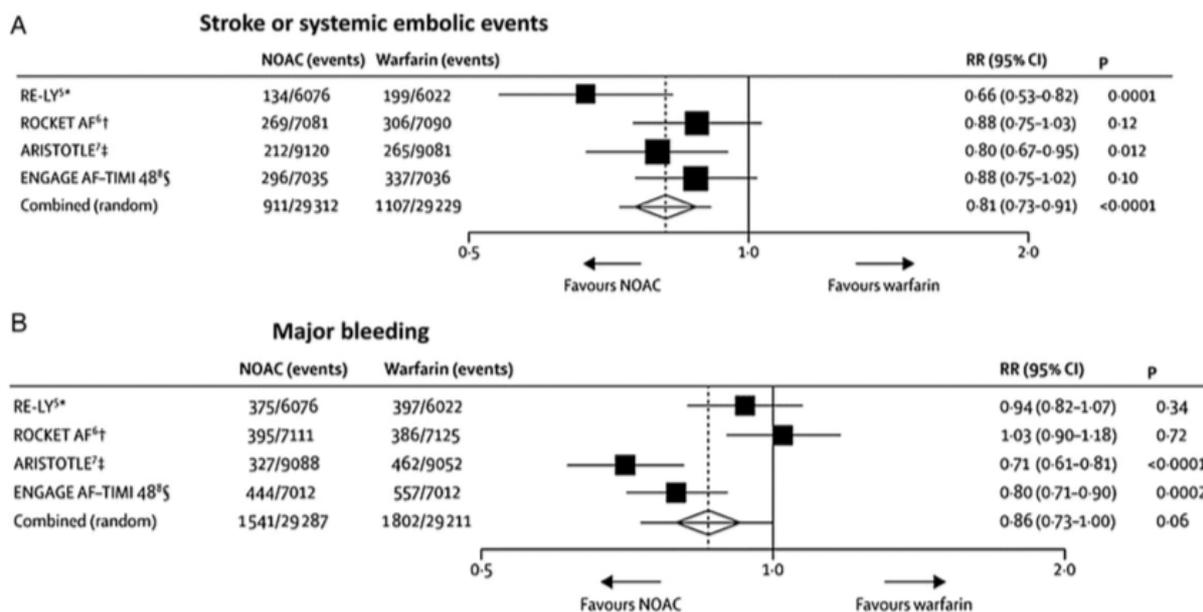


Figure 13 – AOD vs warfarine chez les patients présentant une FANV.

A : Survenue d'AVC et ES ; B : Hémorragies majeures, ; NOAC : new oral anticoagulant; RR : risk ratio.

Ruff CT, Giugliano RP et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383:955 – 962.

### 5.2.5. Place des AOD pour la prévention des AVC et ES dans la FANV :

Les différentes études pivots des AOD ne se valent pas en termes de niveau de preuve. En effet, l'étude RE-LY du dabigatran repose sur une étude ouverte alors que les autres sont en aveugle. Le dabigatran à 150mg et l'apixaban ont montré une supériorité sur le critère principal d'efficacité, et seul l'apixaban a prouvé également sa supériorité sur le critère de sécurité avec un bénéfice clinique net.

Les nombreuses études de comparaison semblent être en faveur des AOD sur le critère principal d'AVC et ES avec une réduction de 20% de la mortalité. Une diminution des hémorragies intracrâniennes pour les AOD est retrouvée avec néanmoins un risque augmenté des saignements gastro-intestinaux.

Malgré les différentes études de comparaisons indirectes, il n'y a pas suffisamment de preuves à l'heure actuelle pour hiérarchiser les différents AOD. Il est donc impossible de recommander un AOD plutôt qu'un autre. Cependant au regard des résultats des études pivots, il apparaît plus intéressant de prescrire l'apixaban si les indications le permettent.

La société européenne de cardiologie (ESA) recommande, dès que le score CHA2DS2- VAS est supérieur ou égal à 1 (strictement supérieur pour les femmes), la prescription d'un anticoagulant, en privilégiant les AOD par rapport aux AVK<sup>43</sup>. De plus, elle conseille de choisir l'AOD en fonction des caractéristiques du patient, de sa compliance et de sa tolérance. À l'inverse, en France, L'HAS considère l'ensemble des quatre AOD comme des traitements de seconde intention dans la prévention des AVC et ES chez les patients ayant une FANV (Tableau 5). L'HAS, quant à elle, préconise la prescription des AOD uniquement chez les patients sous AVK :

- Pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte.
- Chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Pourquoi cette différence dans les recommandations alors que ces deux sociétés savantes s'appuient sur les mêmes études ? L'HAS considère que le facteur de sécurité des AOD n'est pas assez important. En effet, il est impossible en pratique courante de mesurer le degré de coagulation qu'ils induisent, les tests courants ne reflétant pas le niveau d'anticoagulation. De plus, le temps de demi-vie des AOD les pénalise lors de l'oubli d'une prise. Enfin les antidotes sont à l'heure actuelle inexistantes ou difficile d'accès.

**Tableau 5 - Posologies usuelles des AOD dans la prévention des AVC et embolies dans la FANV**

	<b>Dabigatran Pradaxa®</b>	<b>Rivaroxaban Xarelto®</b>	<b>Apixaban Eliquis® (à prescrire en priorité sauf contre- indication)</b>	<b>Edoxaban Lixiana®</b>
Prévention des AVC et embolies dans la FA non valvulaire	150 mg x 2/j ou 110 mg x 2/j si : âge ≥ 80 ans ou prise de verapamil	20 mg x 1/j ou 15 mg x 1/j si : ClCr 30-49 ml/min	5 mg x 2/j ou 2,5 mg x 2/j si : 2 critères : âge ≥ 80 ans, poids ≤60 Kg, créatinine ≥ 133 µmol/l	60 mg x 1/j ou 30 mg x 1/j si : ClCr 15-50 ml/min, poids ≤60 Kg, inhibiteurs P-gp

AVC : accident vasculaire cérébral ; FA : fibrillation atriale ; ClCr : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault ; P-gp : p glycoprotéine

### 5.3. Traitement et prévention des récurrences de TVP et EP

La prise en charge thérapeutique actuelle de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) se fait en deux temps. La première phase, à haut risque de récurrence, est traitée à ce jour par un traitement parentéral à l'héparine non fractionnée (HBPM) ou par le fondaparinux, sur une durée minimale de 5 jours. La seconde phase se poursuit avec un relais par AVK. Ce schéma posologique présente de nombreux inconvénients, en particulier :

- Traitement par voie parentérale
- Suivi biologique nécessaire
- Ajustement posologique fréquent
- Risque iatrogénique important

Ceci a justifié des recherches sur les AOD pour cette indication. Plusieurs approches de la phase à haut risque ont ainsi été étudiées : Soit conserver le traitement parentéral de référence puis passer à un AOD sans chevauchement entre les traitements ; soit instaurer directement un AOD avec une posologie majorée puis reprendre une posologie d'entretien une fois la phase à haut risque passée.

#### 5.3.1. Dabigatran

Les quatre études de phase III qui étudient le dabigatran ont choisi l'option de conserver un traitement parentéral initial puis de continuer par le dabigatran. Les deux premières études RE-COVER<sup>44</sup> (2 539 patients) et RE-COVER II<sup>45</sup> (2 589 patients) s'intéressent au traitement de la phase aiguë de la MTEV. Ces deux études randomisées, en double aveugle, sur 6 mois, ont comparé le dabigatran (150mg 2x/j) à la warfarine (INR cible entre 2 et 3). Le critère principal d'évaluation était la survenue des TVP/EP + décès. Les résultats indiquent que le dabigatran était non inférieur à la warfarine pour le critère principal avec un critère de sécurité en sa faveur : la réduction significative des événements hémorragiques.

Les deux autres études RE-MEDY<sup>46</sup> (2 866 patients) et RE-SONATE<sup>47</sup> (1 343 patients) portaient sur la prévention des récurrences de la thrombose veineuse profonde et EP sur le plus long terme (après les 6 mois sur deux ans). Ces deux études sont en double aveugle, randomisées avec le même critère de jugement principal (AVC/EP + décès).

L'étude RE-MEDY compare le dabigatran à la warfarine alors que RE-SONATE compare le dabigatran au placebo. Les résultats de ces études indiquent que le traitement par dabigatran (2x150mg/j) est non inférieur à la warfarine sur le critère d'efficacité et que le dabigatran est supérieur à la warfarine sur le critère de sécurité avec une diminution des événements hémorragiques. Le dabigatran a montré une augmentation de la fréquence des hémorragies par rapport au placebo mais a confirmé sa supériorité sur le critère d'efficacité.

Sur l'ensemble des quatre études, le dabigatran est associé à une augmentation des infarctus du myocarde (IMC) par rapport à la warfarine. Le dabigatran a donc été indiqué pour le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires ainsi qu'en prévention des récurrences de TVP et d'EP au long cours chez l'adulte. À noter que contrairement aux autres AOD, il n'a pas été fait de demande d'évaluation pour le dabigatran pour cette indication ; Il n'est donc pas remboursé pour celle-ci.

### 5.3.2. Rivaroxaban

Les trois études de phase III, en ouvert, du rivaroxaban prennent l'option de ne pas passer par une phase parentérale. C'est par les études ODIXA-DVT et EINSTEIN que les doses majorées et d'entretien ont pu être préalablement déterminées : 15mg x2/j pendant 21 jours pour la période initiale à haut risque de récurrence puis 1 prise de 20mg/j à partir du 22<sup>ème</sup> jour. Les études de non infériorité EINSTEIN-DVT<sup>48</sup> et EINSTEIN-PE<sup>49</sup> s'intéressent au traitement de la phase aiguë. La première est une étude comparant un traitement par rivaroxaban à un traitement initial à l'énoxaparine puis poursuivi par AVK pour le traitement des TVP (sans EP), avec comme critère de jugement principal la récurrence de TVP / EP. La seconde étude compare le rivaroxaban au schéma de référence, comprenant l'énoxaparine suivi d'un traitement par AVK, en vue d'un traitement des EP symptomatiques, associés ou non à des TVP.

L'étude de EINSTEIN-EXT<sup>50</sup> porte sur la prévention secondaire après 6 mois de traitement initial. Les résultats de ces études indiquent que le rivaroxaban est non inférieur sur le critère principal de jugement pour les deux études et que le risque hémorragique n'est pas significativement différent entre les deux médicaments. Le

rivaroxaban est donc un traitement de choix pour le traitement et la prévention des TVP et des EP.

### 5.3.3. Apixaban

C'est par l'étude de non infériorité AMPLIFY<sup>51</sup>, réalisée en double aveugle et randomisée, que l'apixaban se compare à la warfarine dans le traitement de la MTEV aigüe. Le schéma posologique choisi est similaire au rivaroxaban, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de passage par un traitement par voie parentérale. Les doses majorées (10mg x2 pdt 7 jours) et d'entretien (5mg x2/j jusqu'au 6mois) d'apixaban ont été déterminées par l'étude de phase II (Botticelli). Le critère majeur étant la survenue de TVP et EP.

Les résultats de cette étude indiquent que le l'apixaban est non inférieur au traitement de référence sur le critère de JP. Sur le critère de sécurité (survenue des hémorragies majeures), l'apixaban est statistiquement supérieur au traitement enoxaparine/AVK.

L'étude AMPLIFY-EXT s'intéresse au traitement de la MTEV au long cours incluant des patients ayant déjà été traités par anticoagulant pour une MTEV sur une durée minimale de 6 mois. L'étude compare deux doses d'apixaban (2,5mgx2/j et 5mgx2/j) à un placebo. Le critère de JP étant la survenue TVP ou EP + décès. Les résultats indiquent une supériorité de l'apixaban pour les deux doses sur le critère du JP, sans différence significative entre les deux doses de l'apixaban. Concernant le critère de sécurité, l'apixaban n'est pas inférieur au placebo. En revanche, la dose d'apixaban 5mg augmente le risque d'hémorragies globales. L'apixaban est donc un traitement alternatif fiable au traitement de référence actuel pour le traitement et la prévention des TVP et EP.

### 5.3.4. Edoxaban

L'étude HOKUSAI-VTE<sup>52</sup>, en double aveugle, randomisée, évalue l'edoxaban dans la MTEV aigüe. L'étude reprend lors de la phase à haut risque un traitement parentéral puis compare le relais entre l'edoxaban (60mg /j ou 30mg/j pour les patients considérés à haut risque hémorragique) et le traitement par AVK. Sur le critère d'efficacité, l'edoxaban a montré une non infériorité tandis que sur le critère de sécurité, l'edoxaban semble être équivalent à la warfarine. Le traitement par edoxaban augmente cependant les hémorragies gastro-intestinales mais diminue les hémorragies

intracrâniennes. Le bénéfice clinique n'est pas supérieur pour l'edoxaban par rapport à la warfarine.

#### 5.4. Place des AOD pour le traitement des EP, TVP et pour la prévention des récurrences de TVP, EP

Plusieurs méta-analyses comparent les différents AOD, mais les résultats doivent être interprétés avec prudence car ces analyses reprennent majoritairement les études pivots qui présentent de très fortes hétérogénéités. Ces méta-analyses permettent cependant de souligner des axes intéressants :

-Aucune différence entre les AOD n'a été mise en évidence sur le critère d'efficacité (survenue TVP/EP et décès)<sup>53</sup>

-Lors de comparaisons indirectes, l'apixaban semble présenter moins de risques hémorragiques<sup>54 55</sup>, notamment sur les hémorragies majeures<sup>56</sup> que les autres AOD. L'HAS a hiérarchisé les différents AOD dans le traitement des ETEV et la prévention des récurrences. Malgré les résultats supérieurs de l'apixaban, l'HAS considère le rivaroxaban comme un traitement de première intention par rapport à l'apixaban et l'edoxaban. L'apixaban et l'edoxaban sont indiqués uniquement :

- pour les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte.

- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

**Tableau 6 - Posologies usuelles des AOD dans le traitement de la TVP ou EP et la prévention de la MTEV**

	<b>Dabigatran Pradaxa®</b>	<b>Rivaroxaban Xarelto®</b>	<b>Apixaban Eliquis®</b>	<b>Edoxaban Lixiana®</b>
Traitement de la TVP ou EP Prévention de la MTEV au long cours	150 mg x 2/j ou 110 mg 2 x/j si : âge ≥ 80 ans ou prise de verapamil	15 mg x 2/j (3 semaines) puis 20 mg x 1/j	10 mg x 2/j pendant 7 jours puis 5 mg x 2/j puis 2,5 mg x 2/j en prévention des récurrences après 6 mois de traitement d'une TVP ou EP	60 mg x 1/j ou 30 mg x 1/j si : CICr 15-50 ml/min, poids ≤60 Kg, inhibiteurs P-gp

**TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; AVC : accident vasculaire cérébral ; CICr : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault ; P-gp : p glycoprotéine**

### 5.5. Efficacité des AOD en pratique

Les principales indications des AOD se sont donc appuyées sur ces études de phase III qui ont des critères stricts d'inclusion et d'exclusion. C'est pourquoi d'autres études ont été menées pour s'assurer de la concordance des résultats et notamment pour vérifier l'impact de ces traitements sur des personnes plus âgées ou présentant plus de facteurs de comorbidité. Des études « de vie réelle » ont par conséquent été réalisées pour évaluer l'efficacité et la sécurité des AOD dans la pratique quotidienne.

#### 5.5.1. Dabigatran

Les mêmes résultats que pour les études pivots concernant le dabigatran sont retrouvés, notamment sur les patients traités pour FANV<sup>57 58</sup> : Le dabigatran est associé à un risque réduit d'AVC, d'hémorragies intracrâniennes et de décès. Toutefois, une augmentation d'hémorragies gastro-intestinales est constatée par rapport à la warfarine.

#### 5.5.2. Dabigatran et rivaroxaban

Les études françaises NACORA<sup>59</sup> (71 585 patients) et NACORA switch<sup>60</sup> (24 820 patients) ont ainsi été effectuées respectivement par la CNAMTS et l'ANSM. L'étude NACORA évalue le risque d'hémorragies majeures entre les nouveaux utilisateurs d'AOD (rivaroxaban et dabigatran) et les nouveaux utilisateurs d'AVK. Les résultats concordent

avec les études de phase III. Effectivement, il n’y a pas d’augmentation du risque d’évènements hémorragiques sévères chez les patients commençant un traitement par AOD, par rapport aux patients commençant les AVK. De même, l’étude NACORA SWITCH compare le risque d’hémorragies majeures entre les patients passant d’un AVK à un AOD et ceux qui restent sous AVK. Les résultats indiquent qu’il n’y a pas d’augmentation d’hémorragies majeures chez les patients passant sous AOD. Enfin, dans les deux études, la survenue des critères secondaires (risque d’AVC, d’IMC et d’ES) est comparable entre les AVK et les AOD. D’autres études nationales<sup>61</sup> rapportent des taux d’hémorragies majeures similaires aux taux signalés par les études pivots.

### 5.5.3. Rivaroxaban

L’étude XANTUS<sup>62</sup> (6 700 patients) fut la première étude internationale, prospective, évaluant le rivaroxaban sur une population traitée pour la prévention des AVC chez des patients ayant une FANV. Les résultats obtenus concordent avec ceux de l’étude ROCKET-AF ; le taux d’hémorragies majeures et d’AVC sous rivaroxaban s’est révélé faible dans la pratique clinique. Effectivement, seuls 4% des patients ont présenté un évènement hémorragique ou embolique (Figure 14). De plus, l’étude rapporte des taux plus faibles d’évènements hémorragiques majeurs et d’AVC comparé à l’étude pilote. Cela s’explique en partie par le fait que la population de ROCKET-AF avait un profil de patients plus à risque (score CHADS<sub>2</sub> plus élevé et plus de patients avec des antécédents d’AVC/AIT).

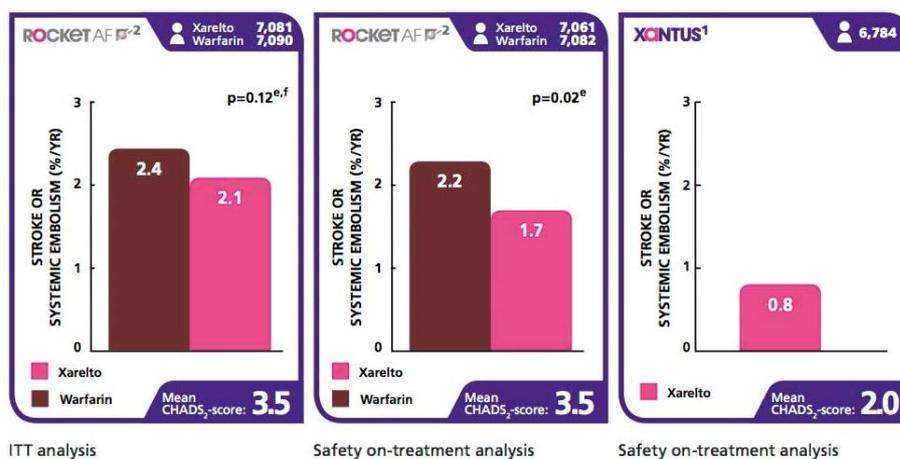


Figure 14 - Schémas illustrant les résultats de l’étude XANTUS

L'étude XANTUS vient conforter les résultats de l'étude DRESDEN<sup>63</sup> (1 200 patients) qui aboutissait aux mêmes constatations. L'étude XALIA<sup>64</sup>, évaluant en vie réelle le rivaroxaban dans la TVP, indique elle aussi que les patients traités par cet AOD possèdent un profil de risque plus bas que ceux traités par une anticoagulation standard. Des taux de saignements majeurs et de récurrences de TVP faibles, compatibles avec les résultats de phase III sont retrouvés.

#### 5.5.4. Apixaban

Comme pour les autres AOD, les études de vie réelle concernant l'apixaban<sup>65 66</sup> indiquent des résultats similaires aux études de phase III avec un risque d'hémorragies inférieur comparé à la warfarine. Cela semble confirmer les différentes comparaisons indirectes entre les AOD, avec une diminution du risque de saignement (notamment d'hémorragies gastro-intestinales).

#### 5.5.5. Edoxaban

Concernant l'edoxaban, il n'existe pas encore d'étude de vie réelle portant sur des populations larges. Les études ETNA-AF ou encore EMIT-AF/VTEI ne devraient publier des résultats qu'en 2022.

Les AOD présentent donc, d'après les différentes études de vie réelle, une alternative sûre et efficace par rapport aux traitements de référence ; à l'exception de l'edoxaban dont les résultats restent à confirmer. L'apixaban ayant confirmé sa supériorité sur la warfarine sur les critères de survenue d'hémorragies majeures et de décès, il semble être l'AOD le plus efficace. Cependant des études doivent être conduites pour le confirmer.

## 6. Antidotes

Les AOD ont prouvé un équilibre supérieur sur leur efficacité et sécurité par rapport aux AVK dans la plupart des cas, malgré l'absence d'antidote spécifique.<sup>67</sup> Cependant, à l'heure actuelle, la majeure partie des indications classe les AOD comme

des traitements de seconde intention, derrière le traitement de référence. Cela s'explique par l'absence de possibilité de mesurer le degré d'anticoagulation en pratique courante ainsi que par l'absence d'antidote spécifique efficace. Ces dernières années, de nombreuses recherches se sont donc attachées à trouver un antidote aux AOD pour faire face aux hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.

### 6.1. Antidotes non spécifiques

Jusqu'à présent, lors d'une hémorragie grave d'un patient sous AOD, les options thérapeutiques étaient limitées à des antidotes non spécifiques. En plus de l'arrêt du traitement des AOD, les solutions étaient les suivantes :

- Le recours à l'administration d'agents hémostatiques avec des concentrés de complexe prothrombinique non activé (CCP) ou activé (FEIBA) ou du facteur VII activé recombinant (rfVIIa). Cependant, les résultats de ces différents agents hémostatiques sont mal établis car il existe peu d'essais cliniques. C'est vers l'administration de CCP en première intention que les recommandations cliniques<sup>68</sup> s'orientent pour contrôler les hémorragies graves des patients sous AOD. Les résultats semblent être hétérogènes<sup>69</sup>.
- Dans le cas du dabigatran, une dialyse<sup>70 71</sup> peut être envisagée pour éliminer environ 60% du produit en 4h car il se lie faiblement aux protéines plasmatiques (35%). Néanmoins, même si sur le plan biologique cela fonctionne, il reste à le confirmer sur le plan clinique. La dialyse est inefficace sur le rivaroxaban et l'apixaban qui se lient à plus de 90% aux protéines plasmatiques.
- Le charbon activé semble être efficace en limitant l'absorption des AOD, avec un effet plus prolongé dans le temps. Il faudrait réaliser des études pour confirmer son efficacité sur le rivaroxaban et le dabigatran.

### Antidote universel

Le ciraparantag est actuellement étudié pour être l'antidote de l'ensemble des AOD mais aussi des HBPM et du fondaparinux. C'est une petite molécule synthétique, qui se lie à l'agent et l'inactive. Son mécanisme d'action reste cependant mal connu mais les études de phase I et II, notamment sur l'edoxaban<sup>72</sup>, indiquent qu'il provoque une inhibition rapide de l'edoxaban avec un maintien de l'effet biologique sur 24h. Des

essais de phase III sont actuellement en cours pour confirmer son efficacité sur l'edoxaban.

## 6.2. Antidotes spécifiques

### 6.2.1. Dabigatran

Récemment, des antidotes spécifiques arrivent en pratique clinique, notamment l'idarucizumab (Figure 15). C'est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé et purifié qui se lie spécifiquement au dabigatran car il possède une structure similaire à la thrombine. L'affinité de l'idarucizumab est 350 fois plus importante avec le dabigatran que ce dernier avec la thrombine. Son temps de demi-vie est court (environ 45 min). La posologie est de 5g sans ajustement lié à l'âge ou la fonction rénale. Sa tolérance est bonne avec une absence de réaction immunogène. C'est par l'étude RE-VERSE AD que l'idarucizumab prouve son efficacité sur le plan biologique, avec une neutralisation d'environ 97% du dabigatran<sup>73</sup>. Une nouvelle augmentation du temps de thrombine dilué (TTd) chez 20% des patients entre 12 à 24h suivant l'administration est retrouvée. Cela peut s'expliquer par une possible redistribution du dabigatran du secteur extravasculaire vers le secteur intravasculaire. Le critère clinique n'a été évalué qu'à titre exploratoire : 68% des patients présentaient un arrêt du saignement efficace dans les 24h, avec un temps médian moyen de 2,5h pour ces patients. C'est une étude qui présente des limites : c'est une étude prospective en ouvert, non randomisée et non contrôlée et le choix de prendre un critère d'efficacité biologique (évaluations du TTd et de l'ECT) plutôt que clinique est moins pertinent. L'idarucizumab semble donc intéressant du fait de sa rapidité d'action, sa bonne tolérance et de son efficacité biologique démontrée. L'idarucizumab a ainsi reçu son AMM<sup>74</sup> malgré le peu d'études à disposition et le niveau de preuve faible de l'étude. Il est indiqué pour une procédure invasive urgente ou en cas de saignements incontrôlés ou menaçants le pronostic vital. Son utilisation reste encore encadrée du fait de la rapidité de son AMM et reste réservée à un usage hospitalier. Le cout d'une injection est élevé avec un prix de 3000 euros pour une injection unique de 5gr.

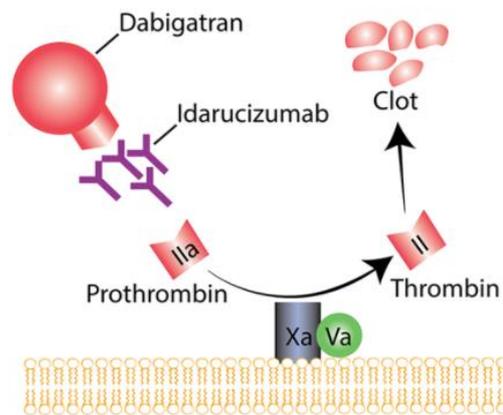


Figure 15 - Illustration de l'activité de l'Idarucizumab

### 6.2.2. Anti-Xa

Concernant les anti-Xa, c'est l'andexanet alpha qui semble le plus proche d'avoir une AMM. C'est un FXa recombinant modifié avec une haute affinité pour les inhibiteurs directs du FXa, possédant une demi-vie courte de moins de 1h. Des études ont prouvé son efficacité sur le plan biologique<sup>75</sup> pour inhiber l'apixaban et le rivaroxaban. Les résultats indiquent qu'en moins de 5mn, l'activité anti Xa a été réduite de 94%. D'un point de vue clinique, un rapport préliminaire sur une étude en cours<sup>76</sup>, évaluant à titre exploratoire l'efficacité clinique, semble avoir des résultats encourageants. Près de 79% des patients présentent un arrêt du saignement efficace 12h après l'injection d'andexanet. Cette étude présente cependant les mêmes limites que l'étude REVERSE-AD.

## 7. Avantages et inconvénients des AOD

Les AOD possèdent de nombreux avantages (Tableau 7). Toutefois, il n'en reste pas moins que leur utilisation et leur gestion restent complexes. En effet, ces molécules étant récentes, des mésusages ont été rapportés dans près de 15% des cas<sup>77</sup>.

Tableau 7 – Principaux avantages et inconvénients des AOD

	AOD
<b>Avantages</b>	<p>Faible variabilité pharmacocinétique</p> <p>Posologie standardisée ne nécessitant pas de suivi biologique de routine</p> <p>Moins d'interactions médicamenteuses et alimentaires que les AVK</p> <p>Une demi-vie plus brève permettant une réversibilité plus rapide</p> <p>Une efficacité et une sécurité vérifiées par des études, au moins identiques à celles des AVK.</p> <p>Des antidotes efficaces qui arrivent sur le marché</p>
<b>Inconvénients</b>	<p>L'absence en pratique courante de mesurer le niveau d'anticoagulation induit par les AOD</p> <p>Des interactions médicamenteuses variables en fonction des AOD (notamment avec des modulateurs de p-gp et CYP3A4)</p> <p>Adaptation nécessaire de la posologie, voire la contre-indication, en cas d'insuffisance rénale</p> <p>Variabilité des schémas posologiques en fonction de l'indication et de l'AOD utilisé</p> <p>Sensibilité à l'oubli d'une prise de part une demi-vie courte</p>

### III. Gestion des patients sous AOD en chirurgie orale

#### 1. Etats des lieux des AOD en France

Depuis leur mise sur le marché en France, une constante augmentation de la prévalence des patients sous AOD depuis 2012 est observée. *A contrario* l'utilisation des AVK ne cesse de diminuer depuis fin 2014 (Figure 16).

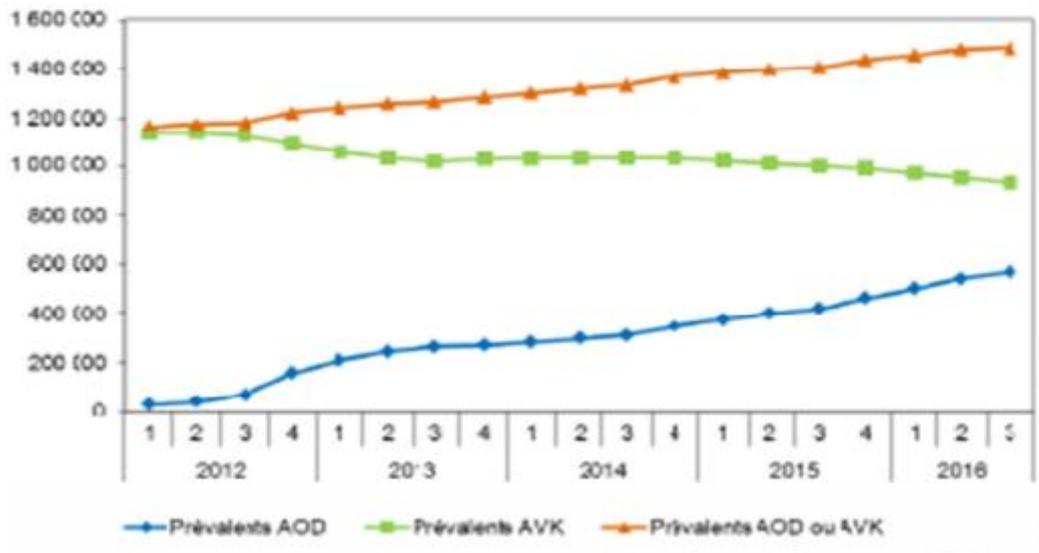


Figure 16 - Prévalences des traitements AOD et AVK  
*datamart de consommation inter régime*

Fin 2016, près de 600 000 patients étaient traités par AOD avec une répartition suivante (Figure 17) :

- 52% sous rivaroxaban
- 32% sous apixaban
- 16% sous dabigatran

La prévalence des patients sous dabigatran est en décroissance depuis 2013, *a contrario* du rivaroxaban et de l'apixaban qui ne cesse d'augmenter.

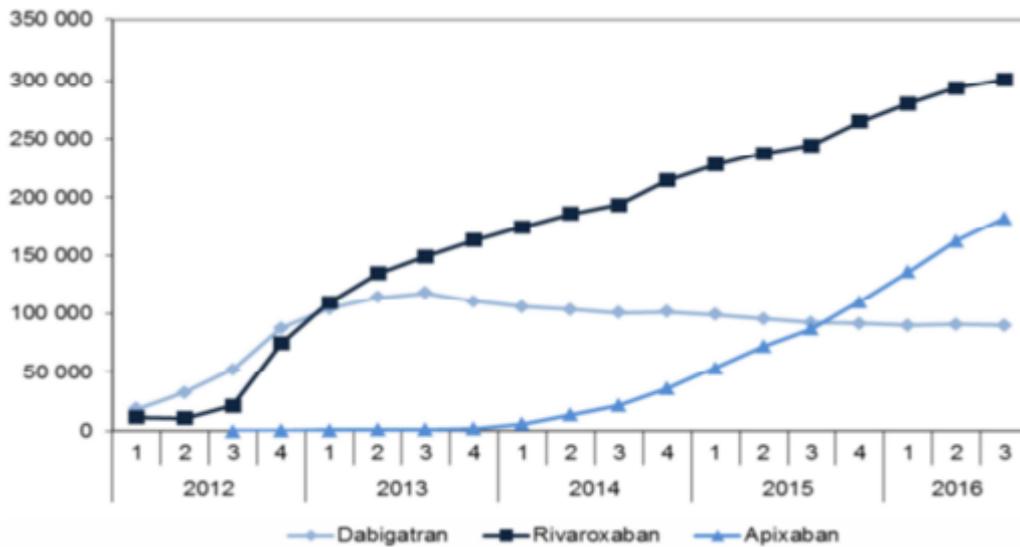


Figure 17 - Prévalence du traitement par molécule d'AOD  
*datamart de consommation inter régime*

Depuis 2014, malgré les recommandations françaises qui placent les AOD comme un traitement de seconde intention, un recours plus fréquent en première intention aux AOD est observée par rapport aux AVK (Figure 18).

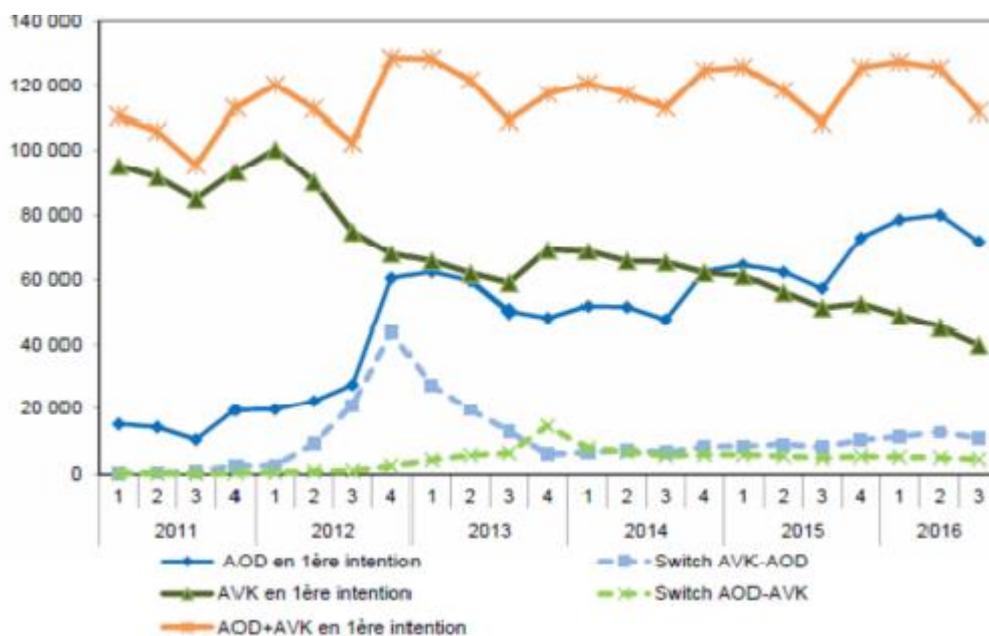


Figure 18 - Evolution du nombre de patients débutant un traitement par AOD ou AVK  
*Données inter-régimes*

Avant toute intervention en chirurgie orale, il convient de réaliser un bilan préopératoire basé sur un interrogatoire et un examen clinique rigoureux du patient. S'il le juge nécessaire, le praticien prescrira des examens complémentaires. C'est une étape primordiale car elle permettra de prévenir les complications per et post-opératoires.

## 2. Pré-opératoire

### 2.1. Interrogatoire médical

L'interrogatoire médical est indispensable, il doit permettre d'évaluer notamment les risques : hémorragiques, infectieux et toxiques qui sont les principaux ainsi que vis-à-vis du stress et des prescriptions (médicaments et anesthésie). Il se doit d'être rigoureux et structuré.

Le risque hémorragique est le critère majeur à évaluer chez les patients sous AOD. Il faut vérifier s'il existe une perturbation affectant l'hémostase primaire, la coagulation ou la fibrinolyse. Les troubles peuvent être :

- Héréditaires : comme la maladie de Willebrand, les déficits en différents facteurs (principalement les hémophilies A et B) et les thrombopathies, beaucoup plus rares.
- Acquis : telles que certaines thrombopathies dues à des médicaments inhibant les fonctions physiologiques.

Il est nécessaire de prendre en compte les facteurs de risques hémorragiques<sup>78</sup> associés puisque les AOD sont susceptibles d'en majorer certains. Parmi les facteurs de risques hémorragiques il est retrouvé :

- **Un âge supérieur à 65 ans.** En effet la population cible des AOD est âgée avec une moyenne de 72,5 ans, et plus de 30% des patients qui ont plus de 80 ans.
- **Un poids inférieur à 50kg.** Seul l'edoxaban divise par deux la posologie pour des poids inférieurs à 60 kilos. La posologie de l'apixaban peut être réduite si elle est associée à un autre de ces facteurs (âge supérieur à 80 ans, sérum créatinine > 1,5 mg/dL). Il convient d'être prudent pour le dabigatran et le rivaroxaban qui

ne présentent pas d'adaptation formelle de leur posologie avec la diminution du poids.

- **Une perte d'autonomie**
- **Des antécédents d'hémorragies**
- **Une insuffisance rénale ou hépatique.** L'élimination rénale des AOD étant non négligeable, ils peuvent entraîner un risque hémorragique accru si la posologie n'a pas été adaptée en conséquence. Il est nécessaire de vérifier si la fonction rénale a bien été évaluée dans l'année<sup>79</sup> (ou dans les 6 mois pour les patients de plus de 75ans), et si la posologie est toujours adaptée.
- **Une HTA mal contrôlée**
- **Une insuffisance cardiaque sévère**
- **Des traitements médicamenteux potentialisateurs.** Il faut particulièrement faire attention lorsque les AOD sont associés avec d'autres médicaments agissant sur l'hémostase (comme les AAP et les AINS) qui accroissent de plus de 60% le risque d'hémorragie. Le transporteur P-gp et l'enzyme CYP3A4 interviennent, comme dit précédemment, dans le métabolisme et l'élimination de la plupart des AOD. Ces transporteurs possèdent de nombreuses interactions avec des médicaments et en particulier avec ceux prescrits chez les patients présentant une FA, population cible majeure des AOD. D'autres médicaments présentent des interactions majeures : l'ensemble des antifongiques azolés, certains immunosuppresseurs et les médicaments antiviraux. L'EHRA<sup>80</sup> a élaboré une liste exhaustive rappelant les interactions médicamenteuses de chaque AOD. Si les informations sont insuffisantes ou que l'association de plusieurs médicaments impose une vigilance particulière, une prise de contact avec le cardiologue ou le médecin traitant est indispensable.
- **Le mode de vie et les habitudes des patients.** Les AOD présentent une pharmacocinétique particulière ; il est donc important que le patient suive précisément les recommandations de posologie avant la chirurgie. Il est

préconisé de noter quelle est la posologie de l'AOD afin de programmer la chirurgie en dehors de la concentration plasmatique maximum des AOD. Dans l'idéal, il est nécessaire de planifier l'intervention au moins 4 à 6 heures après la dernière prise de l'AOD.

Même si le score HAS-BLED est adapté pour les patients sous AVK, il peut être intéressant de l'utiliser pour évaluer les différents facteurs de risques hémorragiques en cas de chirurgie orale sous AOD (ANNEXE 1). Le risque hémorragique sera élevé si le score est supérieur ou égal à 3.

## 2.2. Examen clinique

L'examen clinique complète l'interrogatoire. Il comprend l'examen exobuccal, endobuccal et, si nécessaire, les examens complémentaires (radiographiques et/ou biologiques).

### 2.2.1. L'examen exobuccal

Dans l'évaluation du risque hémorragique, l'examen des téguments permet de détecter les purpuras cutanéomuqueux, les épistaxis et autres saignements qui font suspecter un possible trouble de l'hémostase.

### 2.2.2. L'examen endobuccal :

À l'inspection et la palpation, l'examen parodontal est important pour évaluer les facteurs de risques d'évènements hémorragiques. Cet examen prend en compte :

- L'état des muqueuses : une gingivorragie peut être le signe de troubles de l'hémostase ; la présence d'une inflammation parodontale augmente le saignement per opératoire et complique l'hémostase.
- Les caractéristiques de la gencive : le biotype parodontal (fin ou épais) et la présence de gencive attachée permettent notamment d'évaluer si une cicatrisation de première intention pourra être obtenue *via* une fermeture berge à berge du site.

### 2.2.3. Examens complémentaires

D'un point de vue radiographique, les mêmes recommandations que dans la population générale sont retrouvées, en première attention, un panoramique dentaire et, si nécessaire, d'autres clichés complémentaires (rétro-alvéolaires ou tridimensionnels). Ces examens permettent ainsi de détecter des lésions inflammatoires (LIPOE, kystes...) non détectées à l'examen endobuccal qui entraînent une augmentation du saignement peropératoire. En revanche, au niveau biologique, il n'existe pas de test de pratique courante permettant de déterminer le risque hémorragique chez des patients sous AOD en vue d'une chirurgie. En chirurgie orale, il n'y a pas lieu d'effectuer de test particulier d'hémostase pour des patients sous AOD<sup>81</sup><sup>82</sup>. Ils sont réservés à des cas exceptionnels de chirurgies à très haut risque hémorragique, non rencontrées en chirurgie orale (neurochirurgie intracrânienne ou anesthésies neuraxiales).

## 2.2.4. Evaluation du risque des complications hémorragiques

Tableau 8 - Evaluation du risque des complications hémorragiques

	<b>Critères d'Evaluation</b>
<b>Patients</b>	<p><b>Facteurs de risques hémorragiques</b> vu ci-dessus</p> <p>possibilité de transposer le score HAS-BLED</p>
<b>Intervention</b>	<p><b>Nature des tissus opérés</b></p> <p>tissus mous ou osseux</p>
	<p><b>Localisation de l'intervention</b></p> <p>Il existe des zones où l'hémorragie est difficilement contrôlable et accessible par des mesures simples d'hémostase ; il faut particulièrement faire attention aux localisations critiques telles que la région symphysaire (artères mentonnières, sublinguales et submentales) et la région du sinus maxillaire (artères alvéolo-supérieur postérieures, alvéolo-antrales et infra-orbitaires).</p>
	<p><b>Acte opératoire</b></p> <p>La SFCO classe les principaux types d'interventions chirurgicales en deux : celles à faible risque hémorragique et celles à risque hémorragique élevé (tableau 9)</p>
<b>Praticien</b>	<p><b>Sa connaissance des AOD</b></p> <p><b>Son expérience</b> vis à vis de l'acte</p> <p><b>Le choix de la technique chirurgicale</b> employée - il est préférable d'utiliser des chirurgies mini-invasives</p> <p><b>De son plateau technique</b></p>

Tableau 9 -Classification des types de chirurgies et actes invasifs selon la SFCO

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

Grace à l'ensemble de ces données (Tableau 8-Tableau 9), le praticien doit pouvoir déterminer le niveau de risque des complications hémorragiques et ainsi mettre tout en œuvre pour pallier ce risque.

Le patient pourra être pris en charge dans les cabinets dentaires en ville si le praticien considère que la situation clinique présente un risque hémorragique faible ou modéré. Toutefois, en cas de risque hémorragique élevé ou de risque médical associé (pathologie cardiovasculaire non stabilisée, trouble de l'hémostase héréditaire ou acquis), la prise en charge sera hospitalière. Enfin, un contact avec le médecin traitant et/ou le cardiologue est obligatoire, il permet une prise en charge multidisciplinaire de la gestion de l'AOD.

### 2.3. Gestion des AOD : maintien ou arrêt

Un protocole sur le maintien ou l'arrêt des AOD est actuellement disponible en France *via* la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO). Il s'appuie principalement sur les propriétés pharmacologiques des AOD et les résultats des essais de phases III. En 2015, il n'existait que peu d'études portant sur le risque hémorragique suite à une chirurgie orale. Les quelques sources disponibles contenaient : les études de cas de Romond<sup>83</sup> et Breik<sup>84</sup>, l'analyse rétrospective de RE-LY et l'étude ROCKET-AF ainsi que trois revues de la littérature.

L'étude de Romond porte sur le cas d'un patient sous dabigatran nécessitant une extraction multiple de 8 dents et l'étude de Breik rapportant une série de 5 cas sur des patients sous dabigatran ayant reçu des avulsions simples ou multiples. Dans ces deux études, les auteurs conseillent de ne pas arrêter le dabigatran en cas d'avulsions simples mais de le suspendre en cas d'avulsions multiples ou de procédures complexes. Compte tenu du très faible nombre de cas rapportés, ces deux études sont de faibles niveaux de preuve et ne peuvent pas être retenues à elles seules pour établir un protocole.

L'analyse rétrospective de l'étude RE-LY porte sur 460 patients sous dabigatran ayant reçu une procédure dentaire en comparaison aux patients sous warfarine. Aucune différence sur les saignements mineurs ou majeurs entre les deux groupes n'a été trouvée. Cependant aucune information sur les types de procédures n'est rapportée. Au vu de l'absence de différenciation des procédures de chirurgie orale, cette étude ne peut pas être retenue.

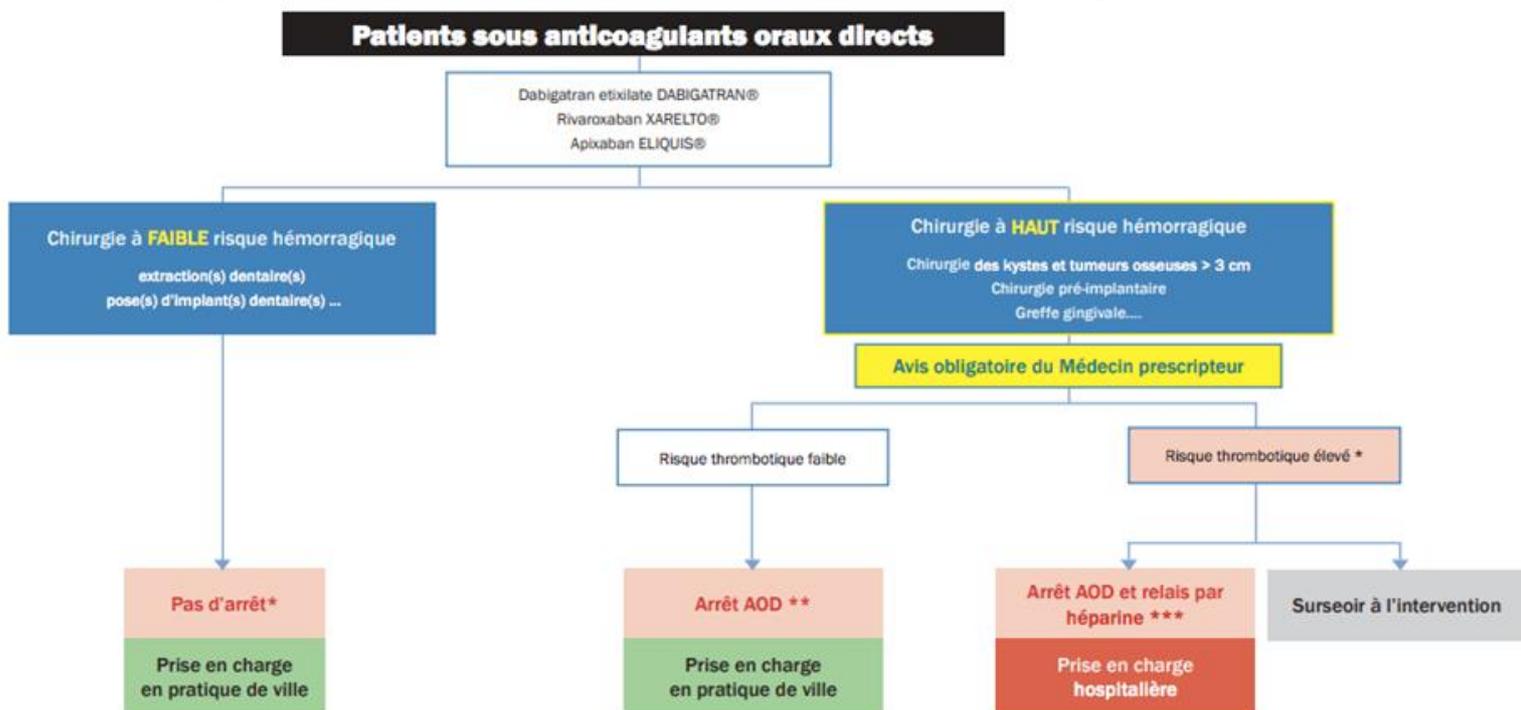
De même, l'étude ROCKET-AF ne différencie pas le type de procédure de chirurgie orale, elle ne peut donc pas être retenue pour détailler un protocole.

Dans les trois revues systématiques de la littérature retenues par la SFCO portant sur le dabigatran, des conclusions différentes émergent:

- Pour Fakhri<sup>85</sup>, il apparaît nécessaire d'avoir une fenêtre thérapeutique avec un arrêt des AOD 2 à 3 jours avant puis une reprise 2 jours après, en cas de risque hémorragique faible. En cas de risque hémorragique élevé, l'intervalle peut être augmenté avec un arrêt jusqu'à 4 jours avant et une reprise 3 jours après (un relais par héparine peut être envisagé en cas de risque thrombotique élevé).
- Pour Davis<sup>86</sup>, il n'apparaît pas nécessaire d'interrompre l'AOD en cas de risque hémorragique faible. L'arrêt n'est préconisé que dans les cas de chirurgie à

risque hémorragique élevé avec un intervalle plus court que celui proposé par Fahkri : une interruption au moins 24h avant l'intervention et une reprise 24 à 48 heures après.

Au regard du peu de données de la littérature en 2015 et des résultats des essais de phases III par rapport aux anticoagulants de référence, notamment les AVK, la SFCO a proposé des recommandations pour la prise en charge des AOD à partir d'une position transposée de celle des AVK (Figure 19).



\* Pas d'arrêt : il importe de préciser l'âge, l'indication (schéma curatif ou prévention en chirurgie orthopédique), la dose, le nombre de prises par jour, l'heure de la dernière de prise, geste à réaliser dans la demi-journée qui précède la prochaine prise

\*\* Arrêt AOD : arrêter l'AOD la veille et le jour de l'intervention (fenêtre thérapeutique de 48h).

\*\*\* Arrêt AOD et relais par l'héparine : arrêter l'AOD 5 jours avant l'intervention chirurgicale.

Figure 19 -Schéma récapitulatif des recommandations de la SFCO pour la prise en charge des patientes sous anticoagulants oraux directs

Depuis, de nouvelles études permettent de mieux appréhender les AOD en chirurgie orale. La méthodologie utilisée est identique à celle décrite par la SFCO (Figure 20).

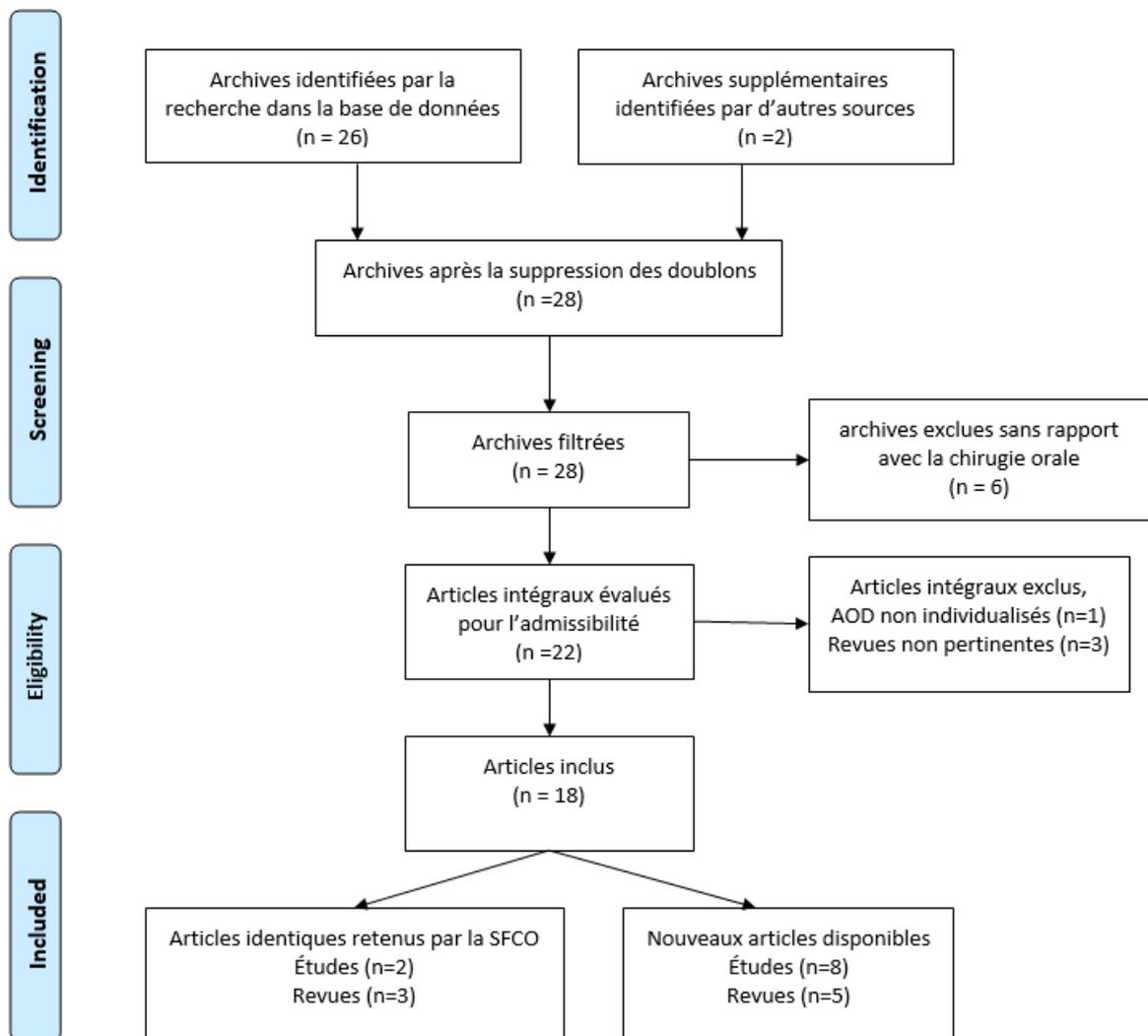


Figure 20- Flowchart pour la sélection des articles sur le risque hémorragique en chirurgie orale pour des patients sous AOD

Les articles non retenus lors de la première sélection correspondent à des articles qui n'ont pas de rapport avec la chirurgie orale (n=6). La seconde sélection a permis d'exclure un article n'individualisant pas assez les AOD des autres anticoagulants (n=1), ainsi que des revues de la littérature ne se distinguant pas assez des autres (n=3). Les nouveaux articles disponibles correspondent aux articles publiés après les recommandations de la SFCO en 2015. L'ensemble des nouvelles études ne

traite que de chirurgie orale à faible risque hémorragique, il n'est pas retrouvé d'études avec des chirurgies orales à risque hémorragique élevé.

### 2.3.1. Lors de chirurgie à risque hémorragique faible (Tableau 10)

#### ➤ Pour la pose d'implants :

L'étude de Gomez-Moreno<sup>87</sup>, évalue la survenue d'une hémorragie après la pose d'au moins un implant chez les patients traités par rivaroxaban sans discontinuité du traitement. Elle compare la survenue d'une hémorragie sur 18 patients traités par rivaroxaban contre 39 dans le groupe contrôle. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes pour la survenue d'épisode hémorragique. Un saignement modéré dans le groupe rivaroxaban a été signalé, contre deux dans le groupe contrôle. Toutes ces hémorragies ont été jugulées par des compresses imprégnées d'acide tranexamique.

La seconde étude de Gomez-Moreno<sup>88</sup> porte cette fois la survenue d'une hémorragie après la pose d'implants chez les patients traités par dabigatran. Elle compare la survenue d'une hémorragie chez 29 patients traités par dabigatran à un groupe contrôle de 42 patients. Les chirurgies ont lieu 12h après la dernière dose de dabigatran pour être à la concentration minimale du dabigatran, la dose suivante est légèrement retardée de 3h. Aucune différence significative n'a été rapportée puisque deux saignements légers, facilement contrôlables, ont été retrouvés dans chacun des deux groupes.

L'étude de Clemm<sup>89</sup> compare le risque d'hémorragie post-opératoire chez les patients continuant normalement leur traitement d'AOD à un groupe contrôle sans traitement par anticoagulant. Elle concerne des interventions de poses d'implants et des procédures de greffe osseuse. Le groupe AOD comprend 16 patients (6 sous dabigatran, 8 sous rivaroxaban et 2 sous apixaban). Sur 9 d'entre eux a été posé un implant unique et 7 ont eu des implants multiples. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, avec aucun cas rapporté de saignements post-opératoire dans le groupe AOD.

Il apparaît donc, grâce à ces 3 études, qu'il n'est pas nécessaire d'interrompre ou de modifier le traitement d'un AOD lors de la pose d'implants uniques ou multiples. La

pose d'implants peut être considérée comme une chirurgie à faible risque hémorragique en l'absence de facteur de risque associé.

➤ Pour les avulsions dentaires :

Lors des essais de phase III, une survenue des hémorragies proches de celle des AVK est révélée, des études ont comparé l'apparition d'hémorragies post-opératoires chez des patients sous AVK à ceux sous AOD.

L'étude de Miranda<sup>90</sup> compare l'incidence hémorragique dans un groupe sous AOD composé de 12 patients, à un groupe contrôle de 38 patients sous warfarine (ayant eu un traitement relais à l'héparine pour l'intervention) lors d'avulsions multiples. L'AOD n'a pas été interrompu sauf lors d'avulsions de 4 dents ou plus. Dans ce cas, l'arrêt a lieu 12 à 24h avant l'intervention et la reprise le lendemain. Dans le groupe sous AOD, une bonne hémostase a été obtenue, seulement deux hémorragies mineures post opératoires ont été signalées. Dans le groupe sous AVK, ayant bénéficié d'un traitement relais par héparine, 6 patients (15,78%) ont présenté des épisodes hémorragiques nécessitant une nouvelle intervention du praticien. Cependant, ces hémorragies étaient mineures ou modérées et les mesures hémostatiques conventionnelles locales ont suffi à gérer ces hémorragies. Dans cette étude, il y a donc une différence en faveur du traitement par AOD. Néanmoins de récentes études<sup>91 92</sup> ont mis en évidence une augmentation du risque hémorragique lors du relais des AVK par des héparines (sans d'ailleurs indiquer de bénéfice sur le risque thromboembolique).

L'étude de Mauprivez<sup>93</sup>, étude observationnelle prospective portant sur 51 patients, compare l'incidence d'hémorragies post-opératoires entre un groupe de 31 patients sous AOD à un autre de 20 patients sous AVK. Les patients sous AOD n'ont pas interrompu leur traitement et ceux sous AVK avaient un INR cible adapté à leur thérapeutique. Dans le groupe AOD, 21 patients étaient sous rivaroxaban, 9 sous dabigatran et 1 sous apixaban. 7 épisodes hémorragiques post-opératoires sont rapportés dans le groupe AOD sur 5 patients (16.13%), avec 6 hémorragies légères (gérées par compression mécanique d'une compresse imprégnée d'acide tranexamique) et 1 modérée (contrôlée par une reprise chirurgicale du site avec ajout de mesure topique d'hémostase). Dans le groupe contrôle sous AVK, 5 évènements hémorragiques sont rapportés concernant 4 patients (20%); l'ensemble de ces hémorragies étant

mineure. Il n'y a donc pas d'écart probant entre les deux groupes en ce qui concerne la survenue d'évènements hémorragiques.

Il est intéressant de noter que dans cette étude, les extractions multiples (>3 dents) n'ont pas été un critère de risque ayant nécessité une interruption temporaire de l'AOD. Au vu des résultats de ces deux études, il est possible de conclure que les patients sous AOD présentent un risque de survenue d'hémorragies post-avulsions qui est équivalent aux patients sous AVK, même lors d'avulsions multiples. A l'heure actuelle le taux d'hémorragies post-opératoires des patients sous AVK est considéré comme acceptable avec les moyens d'hémostases locales conventionnels. Il apparaît donc non justifié d'interrompre un traitement par AOD en cas d'avulsions simples et/ou multiples.

D'autres études comparent la survenue des incidents hémorragiques post avulsions de patients sous AOD à des patients ne prenant pas de traitements anticoagulants.

L'étude de Miclotte<sup>94</sup> compare un groupe de 26 patients sous AOD (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) à un groupe contrôle sans traitement anticoagulant oral. Le groupe AOD présente 12 hémorragies post-opératoires sur 68 actes contre 5 dans le groupe contrôle sur 72 actes. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes sur la survenue d'hémorragies post-opératoires avec cependant une différence significative sur la survenue d'hémorragies différées (7 dans le groupe AOD contre aucune dans le groupe contrôle). Pour cette étude, la dose matinale de l'AOD est supprimée quel que soit l'AOD et l'avulsion prévue (unique ou multiple), un intervalle de 4h minimum est respecté avant la reprise de l'AOD. Dans cette étude, bien que la différence soit non significative sur la survenue d'hémorragies post-opératoires totales du fait du faible nombre dans les groupes, il semble y avoir une défaveur pour le groupe AOD. Dans l'étude, près de 20% des patients du groupe contrôle et 42% du groupe AOD présentent au moins un épisode hémorragique. Cela paraît être un taux très élevé par rapport aux autres études qui atteignent des taux <1% pour des patients ne présentant pas de traitements anticoagulants, et des taux entre 10 et 20% pour des patients sous AOD qui continuent leur traitement. L'étude ne permet pas de conclure sur le fait que supprimer la dose matinale permet d'avoir une incidence plus faible d'hémorragies post-opératoires par rapport à un AOD qui est continué normalement. Au vu du risque thromboembolique qui sera majoré en supprimant une dose et de l'acceptabilité à

l'heure actuelle du taux d'incidence hémorragique post-avulsion lors de la poursuite des AOD, il n'apparaît pas nécessaire de supprimer une dose.

L'étude de Hanken<sup>95</sup> compare le risque de saignement post-opératoire lors d'actes de chirurgie orale chez des patients continuant le rivaroxaban, à des actes effectués sur un groupe contrôle ne prenant pas d'anticoagulant. Les actes comprennent 97% d'ostéotomies en vue d'avulsions uniques ou multiples et 3% d'implants dentaires. Sur les 52 actes réalisés sur les patients continuant l'AOD, 6 hémorragies ont été signalées (2 gérées par compression mécanique et les 4 autres nécessitant une reprise chirurgicale du site avec application de colle de fibrine). Le groupe contrôle présente un taux <1% d'hémorragies sur les 285 procédures menées. Il existe donc un écart significatif entre les deux groupes (11,5% contre 0,7%) en défaveur de l'AOD. Il faut noter que 2 patients dans le groupe rivaroxaban prenaient de l'aspirine en plus du rivaroxaban, médicament majorant fortement le risque hémorragique. De même, la prescription en post-opératoire d'un AINS comme antalgique qui possède des interactions avec le rivaroxaban impacte défavorablement le groupe sous AOD. Le taux de 11,5% obtenu reste cependant un taux acceptable. Effectivement, les hémorragies signalées sont facilement traitables (mineures ou modérées).

L'étude de Patel<sup>96</sup> rapporte une série de 111 procédures de chirurgie orale, avec une majorité d'avulsions dentaires (94%) et de biopsies (4%), effectuées sur 82 patients entre novembre 2012 et mai 2016. Sur l'ensemble des procédures, il est signalé 15 hémorragies post-opératoires (13,5%) avec une ré-intervention nécessaire dans 7 cas (6,3%) et avec une gestion facile par les moyens conventionnels d'hémostase. Cette étude porte sur une durée assez longue ; or les connaissances, l'expérience et les recommandations ont évolué sur les AOD au cours de l'étude. Le schéma protocolaire utilisé s'adapte donc au cours de l'étude, avec une tendance à supprimer ou différer une prise de l'AOD (39% des patients) au début de l'étude, puis à progressivement continuer l'AOD (61 % des patients). Le taux de saignement est donc acceptable, comparable au taux des autres études pour lesquelles les patients continuent les AOD.

Comme expliqué ci-dessus, la quasi-totalité des études des AOD en chirurgie orale porte actuellement lors d'avulsions ou de pose d'implants. Seule l'étude de Patel rapporte des cas de biopsies et d'énucléations de kyste en très petit nombre.

Pour des actes à faible risque hémorragique chez des patients sous AOD ne modifiant pas leur traitement, le taux d'hémorragies post-opératoires est proche de celui des patients sous AVK. Ce taux approchant les 10% est considéré comme acceptable à l'heure actuelle. Il apparaît donc nécessaire, en raison du risque thromboembolique, qui peut être fatal, de ne pas arrêter le traitement lors des procédures à faible risque hémorragique.

Il n'existe pas d'étude qui prouve l'intérêt de supprimer ou de différer la prise des AOD pour diminuer le risque hémorragique par rapport à un maintien des AOD. Il apparaît primordial de continuer les AOD lors de chirurgies à risque hémorragique faible car l'ensemble des hémorragies signalées dans les études sont légères ou modérées. Ces hémorragies étaient en effet facilement gérables par des moyens conventionnels d'hémostase. De plus, le fait de supprimer ne serait-ce qu'une prise des AOD est probablement préjudiciable sur le risque thromboembolique en raison de leur pharmacologie.

Il est donc recommandé de ne jamais arrêter le traitement des AOD avant les chirurgies à faible risque hémorragique, en accord avec les recommandations de la SFCO de 2015.

Etudes	Type d'étude	Population	Types d'interventions	AOD / Comparaisons	Gestion de l'AOD	Hémostase	Résultats	Gestion post-opératoire	Conclusion	Niveau de preuve
<b>Romond</b>	Rapport de cas	-dabigatran n=8	-Avulsions simples ou multiples -alvéoloplastie -réduction tubérositaire	Dabigatran	Discontinue pendant 24h	-Eponge gélatine -Sutures -compression par prothèse provisoire	Saignement minime	Pas de ré-intervention nécessaire	-Avulsion simple : pas de discontinuité du traitement -Avulsion complexe : suspension 24h minimum	4
<b>Breik</b>	Série de cas	-dabigatran n=7	-Avulsions simples ou multiples	Dabigatran	Avulsion unique : continue Avulsions multiples : césure de 48 heures	-Sutures -Compresses	-1 hémorragie mineure (14,28%) -1 hémorragie majeure (14,28%)	Compression pour la mineure Reprise du site + gaze hémostatique pour la majeure.	-Avulsion simple : pas de discontinuité du traitement -Avulsion complexe : suspension 24h minimum	4
<b>Gomez-Moreno</b>	Etude rétrospective	-dabigatran n=29 -contrôle n=42	-Implants dentaires	Dabigatran <i>Versus</i> Groupe contrôle sans ttt anticoagulants	Opération 12h après la prise de l'AOD, reprise du ttt 8h après.	-Sutures -Compression avec compresses imbibées d'acide tranexamique	Pas de différence significative entre les deux groupes : -2 hémorragies mineures dans chaque groupe. -6,9% groupe AOD <i>versus</i> 4,8% groupe contrôle	Hémorragies mineures : Compression + acide tranexamique	-Une chirurgie implantaire peut être effectuée en sécurité 12h après la prise du dabigatran	4
<b>Gomez-Moreno</b>	Etude rétrospective	-rivaroxaban n=18 -contrôle n=39	-Implants dentaires	Rivaroxaban <i>Versus</i> Groupe contrôle sans ttt anticoagulants	Pas de modification du ttt. Chirurgie faite le matin	-Sutures -Compression avec compresses imbibées d'acide tranexamique	-Pas de différence significative entre les deux groupes : -1 hémorragie modérée dans le groupe AOD (5,6%) <i>versus</i> 2 dans le groupe contrôle (5,1%).	Compression + acide tranexamique	-Pas de nécessité de modifier le traitement rivaroxaban avant une chirurgie implantaire	4
<b>Clemm</b>	Etude comparative prospective	-dabigatran/ rivaroxaban/ apixaban n=16 -AVK ou AAP n=538	-Chirurgies implantaires -greffes osseuses	Dabigatran/ Rivaroxaban/ Apixaban <i>Versus</i> AVK et AAP	Pas de modification du ttt	-Sutures -Compression	aucune hémorragie rapportée dans le groupe AOD	/	-Pas de preuve d'augmentation du saignement lors d'une poursuite du ttt	3
<b>Miranda</b>	Etude comparative prospective	- dabigatran/ rivaroxaban apixaban n=12 -AVK avec relai par HBPM n=38	-Avulsions simples ou multiples	Dabigatran/ Rivaroxaban/ Apixaban <i>Versus</i> AVK avec relai HBPM	Pas de modification du ttt.	-Sutures -Compression avec compresses imbibées d'acide tranexamique	Pas de différence significative entre les deux groupes : -2 hémorragies mineures (16,6%) dans le groupe AOD <i>versus</i> 6 hémorragies mineures (15,8%) dans le groupe AVK	Compression + acide tranexamique	-Risque hémorragique suite à une avulsion est faible même avec la poursuite du ttt	4

Tableau 10 - Etudes sur la gestion des AOD lors de chirurgies orales à faible risque hémorragique

Etudes	Type d'étude	Population	Types d'interventions	AOD / Comparaisons	Gestion de l'AOD	Hémostase	Résultats	Gestion post-opératoire	Conclusion	Niveau de preuve
<b>Maupri.</b>	Etude observationnelle prospective	-dabigatran/ rivaroxaban/ apixaban n=73  -AVK n=53	-Avulsions simples ou multiples	Dabigatran/ Rivaroxaban/ Apixaban  <i>Versus</i>  AVK	Pas de modification du ttt	-Eponge gélatine -Sutures -Compresses	Pas de différence significative entre les deux groupes : -7 épisodes hémorragiques(22,58 %) dans le groupe AOD <i>versus</i> 5 (25%) dans le groupe AVK	Compression + acide tranexamique  -reprise du site (uniquement pour hémorragies modérées)	-Risque hémorragique des AOD similaire au AVK pour les avulsions -éviter la Cmax de l'AOD pour la chirurgie	3
<b>Miclotte</b>	Etude observationnelle prospective	-dabigatran/ rivaroxaban/ apixaban n=68  -contrôle n=72	-Avulsions simples ou multiples	Dabigatran/ Rivaroxaban/ Apixaban  <i>Versus</i>  Groupe contrôle sans ttt anticoagulants	Patients sautent la prise matinal de l'AOD	-Sutures -Compresses	Pas de différence significative entre les deux groupes : -12 hémorragies (17,6%) dont 4 modérées dans le groupe AOD <i>versus</i> 5 (7%) dans le groupe contrôle	-Reprise du site -Compression + acide tranexamique	-Sauter la prise matinale de l'AOD permet d'avoir un risque hémorragique comparable avec un patient non anticoagulé	4
<b>Hanken</b>	Etude rétrospective	-rivaroxaban n=52  -contrôle n=285	-Avulsions simples ou multiples  -Implants dentaires	Rivaroxaban  <i>Versus</i>  Groupe contrôle sans ttt anticoagulants	Pas de modification du ttt.	-Eponges -Sutures -Compresses -Compression par gouttière en acrylique	-Groupe contrôle : 2 hémorragies (0,7%) <i>versus</i> 6 dans le groupe rivaroxaban (11,5%).	-Reprise du site -Sutures -Colle de fibrine.	-Poursuite du ttt AOD lors de chirurgie d'avulsions et de pose implantaire. -Augmentation d'hémorragies post-opératoire mais évènement facilement contrôlable. -Suivi sur 7 jours	4
<b>Patel</b>	Etude rétrospective	-dabigatran/ rivaroxaban/ apixaban n=111	-Avulsions simples ou multiples	Dabigatran Rivaroxaban Apixaban	Pas de modification du ttt ou saut d'une ou deux dose avant ou après la procédure	-Eponges -Sutures -Compresses	-15 (13,5%) hémorragies	-8 épisodes hémorragiques mineures : compression -7 modérés : Sutures + agents hémostatique	-Poursuivre le traitement par AOD pour des chirurgies à faible risque hémorragiques. -Chirurgie à haut risque hémorragique : différer la dose matinale 4 à 6h après la procédure.	4

### 2.3.2. Lors de chirurgie à risque hémorragique élevé

Il n'existe pas d'étude évaluant le risque hémorragique lors de chirurgie orale à haut risque hémorragique chez les patients sous AOD. Des revues de la littérature et des avis d'expert<sup>91</sup> émanants de différents organismes<sup>97,98,99,100,101,102</sup> (Tableau 11 et 11') ont été publiés. Ces recommandations sont donc des avis de faibles niveaux de preuve, s'appuyant principalement sur les critères pharmacologiques des AOD. Néanmoins des points communs se dégagent de ces recommandations :

- Il est primordial d'établir une prise en charge multidisciplinaire. Un contact avec le médecin prescripteur doit être fait pour qu'il évalue le niveau de risque thromboembolique du patient.
- Un arrêt des AOD est envisagé avec une fenêtre qui doit être la plus courte pour éviter de majorer le risque thromboembolique.
- Les dernières revues et recommandations estiment qu'il n'est pas pertinent de réaliser des tests biologiques avant une chirurgie orale.
- La durée de suspension varie selon l'AOD prescrit, l'état de la fonction rénale, et le niveau de risque thromboembolique.
- Un relais par HBPM n'est pas nécessaire.

La SFCO propose une gestion des procédures à haut risque hémorragique chez des patients sous AOD :

- Pour un risque thrombotique faible, les données récentes de la littérature confortent les recommandations de la SFCO. Pour une fonction rénale normale, un arrêt des AOD la veille de l'intervention est préconisé avec une reprise dans les 24h.
- Pour un risque thrombotique élevé, la SFCO recommande de ne pas arrêter l'AOD. Si l'intervention ne peut être reportée, et que l'état de la fonction rénale nécessite un arrêt de l'AOD, il est préconisé de l'arrêter entre 2 et 5 jours avant l'intervention, un relais par héparine pouvant s'avérer nécessaire. Il apparaît, compte tenu des résultats des différents articles récents de la littérature, qu'il n'y a pas lieu de proposer un relais par HBPM en chirurgie orale.

Tableau 11 -Avis d'experts pour la gestion des AOD lors de chirurgies à risque hémorragique élevé -1

Auteurs (Année)	Temps d'arrêt des AOD lors d'une chirurgie à haut risque hémorragique
Firriolo et Hupp <sup>103</sup> (2012)	<p>Suspendre le dabigatran et le rivaroxaban au moins 24h avant l'intervention. Suivant la fonction rénale :</p> <p>Dabigatran :                      -Clcr &lt; 30mg/ml : arrêt au moins 5 jours avant                      -Clcr entre 30 et 50mg/mL : arrêt 4 jours avant                      -Clcr &gt;50mg/mL : arrêt 2-4 jours avant</p> <p>Reprendre le traitement 24 à 48h après.</p> <p>Rivaroxaban :                      -24 h en cas de Clcr &gt; 50mg/ml                      -48 h si Clcr&lt; 50mg/ml</p>
Fahkri et al <sup>91</sup> (2013)	Suspendre l'AOD 3 jours avant l'intervention et reprendre 2 jours après la chirurgie
Davis <sup>92</sup> (2013)	<p>Suspendre le dabigatran et le rivaroxaban au moins 24h avant l'intervention. Suivant la fonction rénale :</p> <p>Dabigatran :                      -Clcr &lt; 30mg/ml : arrêt au moins 5 jours avant                      -Clcr entre 30 et 50mg/mL : arrêt 4 jours avant                      -Clcr &gt;50mg/mL : arrêt 2-4 jours avant</p> <p>Reprendre le traitement 24 à 48h après.</p> <p>Rivaroxaban :                      -24 h en cas de Clcr &gt; 50mg/ml                      -48 h si Clcr&lt; 50mg/ml</p>
Romond et al <sup>89</sup> (2013)	Arrêter l'AOD 24 heures avant la chirurgie
Breik et al <sup>90</sup> (2013)	Arrêter 24 heures avant la chirurgie (48h en cas d'insuffisance rénal), reprendre 24 heures après pour une fonction rénal normal.

Tableau 11' - Avis d'experts pour la gestion des AOD lors de chirurgies à haut risque hémorragique élevé -2

<p>Elad et al<sup>104</sup> (2016)</p>	<p>Pour un risque thrombotique faible : -arrêt 24 à 48h si la fonction rénale est normale -arrêt 48 à 72h en cas d'insuffisance rénale</p> <p>Pour un risque thrombotique élevé : Suspendre la dose journalière ou différer la prise, 4 heures minimum, après la chirurgie.</p>
<p>Thean et al<sup>105</sup> (2016)</p>	<p>Dabigatran : Arrêt 2 à 5 jours avant Rivaroxaban et apixaban : Arrêt 2 à 4 jours avant</p> <p>L'intervalle dépendant de la fonction rénale du patient</p>
<p>Munoz-Corcuera et al<sup>106</sup> (2016)</p>	<p>Suspendre le dabigatran au moins 24h avant l'intervention. Suivant la fonction rénale :</p> <p>Dabigatran : -Clcr &lt; 30mg/ml : arrêt au moins 5 jours avant -Clcr entre 30 et 50mg/mL : arrêt 4 jours avant -Clcr &gt;50mg/mL : arrêt 2-4 jours avant</p> <p>Reprendre le traitement 24 à 48h après.</p> <p>Rivaroxaban : -24 h en cas de Clcr &gt; 50mg/ml -48 h si Clcr &lt; 50mg/ml</p>
<p>Johnston<sup>107</sup> (2016)</p>	<p>Dabigatran et apixaban : -Suspendre la prise le jour de l'intervention</p> <p>Rivaroxaban : -Différer la prise le jour de l'intervention, au minimum 4 heures après la chirurgie.</p>
<p>Serano-sanchez<sup>108</sup> (2017)</p>	<p>Pour une fonction rénale normale.</p> <p>-Risque thrombotique faible : -Risque thrombotique élevé :</p> <p>arrêt de 24 à 48 heures avant différer l'intervention</p>

ClCr : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault

### 3. Per-opératoire

#### 3.1. Protocole

Pour prévenir les hémorragies des patients sous AOD, des mesures doivent être appliquées dans le protocole lors de toutes chirurgies orales.

- Sauf contre-indication, les anesthésies locales sont à privilégier. Il est nécessaire d'utiliser un anesthésique avec vasoconstricteur. L'anesthésie loco-régionale à l'épine de spix n'est pas recommandée.
- Comme dans toute chirurgie, l'acte doit être le plus atraumatique possible. En cas d'avulsions de dents pluriradiculées, il est nécessaire de séparer les racines. Les techniques de chirurgie mini invasives sont à privilégier, notamment au moment du lever de lambeau muco-périosté. Les ostéotomies doivent être réduites au minimum.
- Si un curetage est effectué, il doit être minutieux.

### 3.2. Hémostase locale

Il n'existe pas d'étude ou de recommandation, pour un protocole d'hémostase, spécifique des AOD. L'ensemble des études s'appuie sur des protocoles d'hémostase mis en place chez les patients sous AVK.

#### 3.2.1. Actes à faible risque hémorragique :

L'ensemble des études et revues préconise, en accord avec la SFCO, d'utiliser les moyens d'hémostase chirurgicale conventionnelle. Ces moyens comprennent l'emploi systématique :

- D'une hémostase mécanique : par la pression sur des compresses stériles et des sutures (quand elles sont possibles). Les sutures doivent être réalisées en point unitaire, le surjet n'étant pas recommandé. Si la situation le permet, une compression locale doit être effectuée pendant 20 minutes à l'aide de compresses imbibées d'acide tranexamique.
- D'hémostatiques locaux tels que les éponges de gélatine, thrombine, collagène ou mèche d'oxycellulose. Ils doivent être utilisés en complément d'une hémostase mécanique.

#### 3.2.2. Actes à haut risque hémorragique :

Lorsque l'hémostase doit être renforcée, il est nécessaire d'ajouter d'autres moyens pour une hémostase locale performante :

- Utilisation de l'électrocoagulation mono et bipolaire.
- Utilisation de colle chirurgicale synthétique (cyanoacrylate) ou biologique.

- Le recours à des gouttières comme aide mécanique de l'hémostase si l'anatomie le permet.

## **4. Post-opératoire**

### 4.1. Prescriptions et suivi

Au-delà des recommandations standard pour toutes chirurgies orales, il est nécessaire d'être vigilant chez les patients sous AOD sur :

- La prescription de l'antalgique ; il est préférable de prescrire du paracétamol et d'éviter les prescriptions d'acide acétyle salicylique et d'AINS. En cas de plus fortes douleurs post-opératoires attendues, le paracétamol peut être associé à la codéine.
- Les antifongiques azolés sont contre-indiqués.
- Il convient d'être prudent avec les antibiotiques, notamment avec les macrolides. Il est déconseillé de prescrire l'érythromycine et la clarithromycine.
- L'acide tranexamique doit être prescrit systématiquement en post-opératoire sous forme de bain de bouche passif pendant 7 jours.
- La continuité des soins : les informations données au patient doivent être précises. Elles doivent lui permettre de joindre, en cas de saignement excessif, le praticien ou, à défaut, un service hospitalier.
- Une vérification doit être réalisée dans les 24 heures. Une séance de contrôle doit avoir lieu 7 à 10 jours après l'intervention.

### 4.2. Hémorragies

Dans l'ensemble des études préalablement décrites pour des actes à faible risque, les hémorragies post-opératoires rapportées étaient mineures ou modérées. Elles étaient facilement gérables par des moyens d'hémostase chirurgicale conventionnelle.

- Pour les hémorragies mineures, une compression mécanique sur une compresse imbibée d'acide tranexamique permet de les contrôler.
- Pour les hémorragies modérées, une reprise chirurgicale est nécessaire. Une vérification du site est réalisée pour rechercher des causes locales d'hémorragie.

Les moyens d'hémostase chirurgicale conventionnelle sont réappliqués avec l'adjonction de colle chirurgicale.

- Une hémorragie persistante malgré une reprise des moyens d'hémostase locale doit nécessiter une prise en charge en milieu hospitalier. Une hémorragie majeure (non rapportée en chirurgie orale dans la littérature) doit elle aussi être prise en charge en milieu hospitalier. Des groupes d'experts ont émis des propositions pour de tels cas (Figure 21).

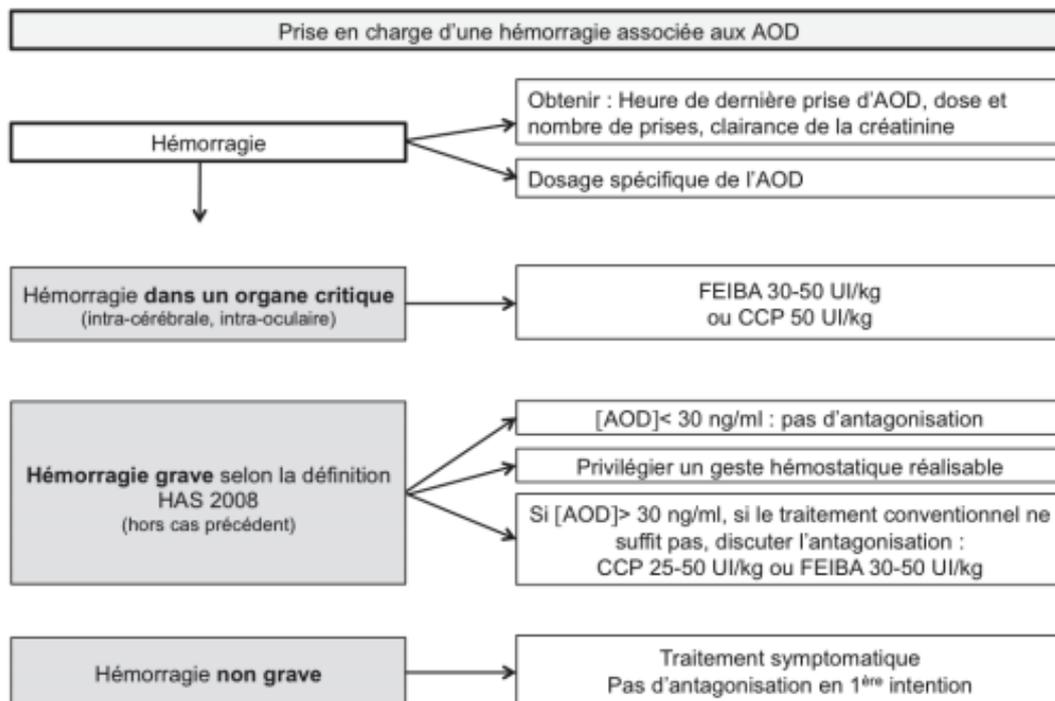


Figure 21 – Prise en charge d'un patient sous AOD présentant une hémorragie majeure  
*Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)- - Septembre 2015*

Cependant cette proposition ne prend pas en compte l'idarucizumab qui a obtenu une commercialisation récente. Il est intéressant de noter que malgré le peu d'études sur l'idarucizumab, celui-ci est considéré comme le 1<sup>er</sup> choix pour inhiber le dabigatran que ce soit dans les recommandations américaines<sup>103</sup> ou françaises (Figure 22).

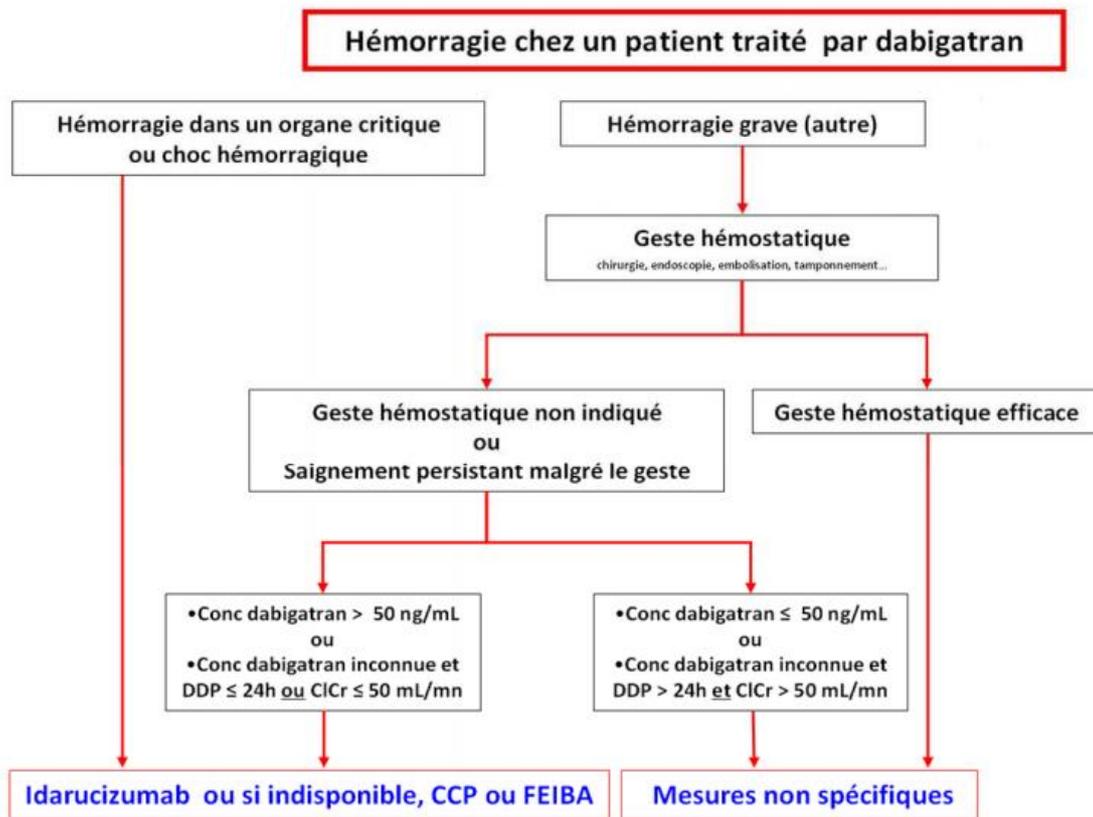


Figure 22 – Prise en charge des hémorragies graves chez les patients traités par dabigatran

Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périscopératoire (GIHP) - septembre 2016

La gestion des hémorragies graves des patients sous AOD reste encore complexe du fait de plusieurs facteurs :

- L'impossibilité de s'appuyer sur des tests biologiques pour évaluer le risque hémorragique.
- L'absence d'agent réversible pour les anti-Xa.
- Le peu de recul sur l'antidote spécifique du dabigatran.
- L'absence de consensus sur l'efficacité des antidotes non spécifiques (CCP et FEIBA).

Avec le développement des nouveaux antidotes (cirapantag et andexanet alfa), la prise en charge des hémorragies graves devrait évoluer rapidement pour permettre un protocole spécifique suivant l'AOD.

## Conclusion

Les praticiens qui sont de plus en plus confrontés aux AOD doivent maîtriser les différentes spécificités de chaque AOD pour une prise en charge optimale lors des chirurgies orales. En effet, la prévalence des patients sous AOD ne cesse d'augmenter alors que celle des AVK continue progressivement de diminuer. Le mécanisme d'action sur l'hémostase étant différent des AVK, il convient de bien connaître leur mode de fonctionnement.

Compte tenu du manque de recul sur ces molécules, les propositions françaises actuelles reposaient principalement sur une approche dégradée de celle des AVK ; celle-ci s'appuyant sur la pharmacologie des AOD et les résultats obtenus des différentes études pivots. Il est donc primordial de connaître les différentes particularités de chaque AOD car ceux-ci présentent des inconvénients persistants non négligeables, tels que l'absence de tests biologiques efficaces et d'antidotes facilement accessibles.

Les récentes études menées en chirurgie orale semblent être en adéquation avec ces premières extrapolations. Il convient néanmoins d'être vigilant car il y a encore peu de recul sur ces différentes molécules et les études réalisées ne traitent que de chirurgie à risque hémorragique faible en chirurgie orale.

Le traitement par AOD doit être maintenu lors d'une chirurgie orale à risque hémorragique faible ou modéré. La prise en charge pourra s'effectuer en cabinet de ville car le risque hémorragique est facilement contrôlable par des moyens d'hémostase conventionnels.

Enfin, la recherche sur ces molécules continue et l'arrivée prochaine de nouveaux antidotes anti-Xa risque de faire évoluer les prises en charge. Aussi, au vu du peu d'études disponibles et en l'absence d'études concernant les actes à haut risque hémorragique en chirurgie orale, il convient de poursuivre les études pour déterminer si le protocole, et notamment celui en cas de risque hémorragique élevé, est adapté à la prise en charge des patients sous AOD en chirurgie orale.

## ANNEXE

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	<b>Score</b>	<b>HAS-BLED</b>	<b>Score</b>
<u>C</u> ongestive heart failure/LV dysfunction	1	Hypertension i.e. uncontrolled BP	1
<u>H</u> ypertension	1	Abnormal renal/liver function	1 or 2
<u>A</u> ged ≥75 years	2	Stroke	1
<u>D</u> iabetes mellitus	1	Bleeding tendency or predisposition	1
<u>S</u> troke/TIA/TE	2	Labile INR	1
<u>V</u> ascular disease [prior MI, PAD, or aortic plaque]	1	Age (e.g. >65)	1
<u>A</u> ged 65-74 years	1	Drugs (e.g. concomitant aspirin or NSAIDs) or alcohol	1
<u>S</u> ex category [i.e. female gender]	1		
<b>Maximum score</b>	<b>9</b>		<b>9</b>

ANNEXE 1 - Niveau de risque d'AVC et d'hémorragies avec les scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED

## INDEX DES TABLEAUX

**Tableau 1** - Principales caractéristiques pharmacologiques des anticoagulants oraux directs

**Tableau 2** - Mesure en laboratoire des DOAC lorsque des dosages spécialisés sont disponibles

**Tableau 3** - Mesure en laboratoire des DOAC lorsque des dosages spécialisés ne sont pas disponibles

**Tableau 4** - Posologies usuelles des AOD dans la prévention de la TVP après chirurgie orthopédique

**Tableau 5** - Posologies usuelles des AOD dans la prévention des AVC et embolies dans la FANV

**Tableau 6** - Posologies usuelles des AOD dans le traitement de la TVP ou EP et la

	<b>Dabigatran Pradaxa®</b>	<b>Rivaroxaban Xarelto®</b>	<b>Apixaban Eliquis®</b>	<b>Edoxaban Lixiana®</b>
Traitement de la TVP ou EP Prévention de la MTEV au long cours	150 mg x 2/j ou 110 mg 2 x/j si : âge ≥ 80 ans ou prise de verapamil	15 mg x 2/j (3 semaines) puis 20 mg x 1/j	10 mg x 2/j pendant 7 jours puis 5 mg x 2/j puis 2,5 mg x 2/j en prévention des récurrences après 6 mois de traitement d'une TVP ou EP	60 mg x 1/j ou 30 mg x 1/j si : CICr 15-50 ml/min, poids ≤60 Kg, inhibiteurs P-gp

prévention de la MTEV

**Tableau 7** - Principaux avantages et inconvénients des AOD

**Tableau 8** - Evaluation du risque des complications hémorragiques

**Tableau 9** - Classification des types de chirurgies et actes invasifs selon la SFCO

**Tableau 10** - Etudes sur la gestion des AOD lors de chirurgies orales à faible risque hémorragique

**Tableau 11** - Avis d'experts pour la gestion des AOD lors de chirurgies à risque hémorragique élevé -1 et -2

## INDEX DES FIGURES

**Figure 1** - Hémostase primaire

**Figure 2** - Modèle basé sur la cellule de l'hémostase secondaire renseignant les principales interconnexions entre les différentes voies

**Figure 3** - Voie extrinsèque

**Figure 4** - Voie intrinsèque

**Figure 5** - Cascade de la coagulation

**Figure 6** - Régulation de l'activité de la fibrinolyse  
**Figure 7** - Sites d'action des anticoagulants  
**Figure 8** - Exploration de la coagulation in vitro.  
**Figure 9** - Enoxaparin vs Dabigatran  
**Figure 10** - Enoxaparin vs Rivaroxaban  
**Figure 11** - Apixaban vs enoxaparin sur le critère ETEV.  
**Figure 12** - Apixaban vs enoxaparine sur le critère des évènements hémorragiques  
**Figure 13** - AOD vs warfarine chez les patients présentant une FANV.  
**Figure 14** - Schémas illustrant les résultats de l'étude XANTUS  
**Figure 15** - Illustration de l'activité de l'Idarucizumab  
**Figure 16** - Prévalences des traitements AOD et AVK  
**Figure 17** - Prévalence du traitement par molécule d'AOD  
**Figure 18** - Evolution du nombre de patients débutant un traitement par AOD ou AVK  
**Figure 19** -Schéma récapitulatif des recommandations de la SFCO pour la prise en charge des patientes sous anticoagulants oraux directs  
**Figure 20**- Flowchart pour la sélection des articles sur le risque hémorragique en chirurgie orale pour des patients sous AOD  
**Figure 21** - Prise en charge d'un patient sous AOD présentant une hémorragie majeure  
**Figure 22** - Prise en charge des hémorragies graves chez les patients traités par dabigatran

## **INDEX DES ANNEXES**

**ANNEXE 1** - Niveau de risque d'AVC et d'hémorragies avec les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED

## **INDEX DES ABREVIATIONS**

**AAP** : Antiagrégant plaquettaire  
**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens  
**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament  
**AOD**: Anticoagulants oraux directs  
**AT**: Antithrombine  
**AVC** : Accidents vasculaires cérébraux  
**AVK** : Anti Vitamine K  
**BCRP** : Breast Cancer Resistance Protein  
**CCP** : Complexe prothrombinique  
**ClCr** : Clairance de la créatinine  
**CNAMTS** : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés  
**CYP2J2** : Cytochrome P450 2J2  
**CYP3A4** : Cytochrome P450 3A4  
**DTI** : Inhibiteur direct de la thrombine  
**ECt** : Temps d'écarine

**EHRA** : European Heart Rhythm Association  
**EP** : Embolie pulmonaire  
**ES** : Embolies systémiques  
**ESA** : Société européenne de cardiologie  
**FANV** : Fibrillation atriale non valvulaire  
**FT** : Facteur tissulaire  
**GIPH** : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire  
**GP** : Glycoprotéine  
**HAS** : Haute Autorité de santé  
**HBPM** : Héparines de bas poids moléculaire  
**HTA** : Hypertension artérielle  
**INR** : International normalised ratio  
**MTEV** : Maladie thromboembolique veineuse  
**PAI** : Plasminogene activator inhibitor  
**PC** : Protéine C  
**P-gp** : glycoprotéine P  
**PL** : Phospholipides  
**PTG** : Prothèse totale de genou  
**PTH** : Prothèse totale de hanche  
**RfVIIa** : facteur VII activé recombinant  
**TCA** ou **aPTT** : Temps de céphaline activée  
**TFPI**: Tissue factor pathway inhibitor  
**TQ**: Temps de prothrombine  
**TS** : Temps de saignement  
**TT** : Temps de thrombine  
**TVP** : Thrombose veineuse profonde  
**VWF** : Facteur Willebrand

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé - Communiqué de presse. Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité. [Internet]. Available from : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite)

<sup>2</sup> Agence Nationale de Sécurité du Médicament - Rapport. Bon usage des médicaments antivitaminé K (AVK). Juillet 2012. [Internet]. Available from : <http://ansm.sante.fr/content/download/6187/59989/version/12/file/Bon+usage+AVK+actualis%C3%A9+juillet+2012.pdf>

<sup>3</sup> Albaladejo P, et al. Résultats de GIHP-NACO: saignements et gestes invasifs sous anticoagulants oraux directs. JE-SFC. 2015. [Internet]. Available from: <http://www.cardio-online.fr/Lectures/2015/Resultats-de-GIHP-NACO-saignements-et-gestes-invasifs-sous-anticoagulants-oraux-directs>

<sup>4</sup> Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*. 2007; 109(12):5087–5095.

<sup>5</sup> Yago T, Lou J, Wu T, Yang J, Miner JJ, Coburn L, Lopez JA, Cruz MA, Dong JF, McIntire LV, McEver RP, Zhu C. Platelet glycoprotein Ibalpha forms catch bonds with human WT vWF but not with type 2B von Willebrand disease vWF. *J Clin Invest*. 2008; 118:3195–3207.

<sup>6</sup> Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE. Shear- dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood*. 1996; 88(8):2939–2950.

<sup>7</sup> Kehrel B, Wierwille S, Clemetson KJ, Anders O, Steiner M, Knight CG, Farndale RW, Okuma M, Barnes MJ. Glycoprotein VI is a major collagen receptor for platelet activation: it recognizes the platelet-activating quaternary structure of collagen, whereas CD36, glycoprotein IIb/IIIa, and von Willebrand factor do not. *Blood*. 1998; 91(2):491–499.

<sup>8</sup> Falati S, Gross P, Merrill-Skoloff G, Furie BC, Furie B. Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nat Med*. 2002; 8(10):1175–1181.

<sup>9</sup> Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest*. 2005 ; 115(12):3355-3362.

<sup>10</sup> Morrissey JH, Tajkhorshid E, Sligar SG, Rienstra CM. Tissue factor/factor VIIa complex: role of the membrane surface. *Thromb Res*. 2012;129(Suppl 2):S8–10.

<sup>11</sup> Baugh RJ, Broze GJ, Krishnaswamy S. Regulation of extrinsic pathway factor Xa formation by tissue factor pathway inhibitor. *J Biol Chem.* 1998 ; 273:4378(8): – 4386.

<sup>12</sup> Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood.* 2005(8); 106:2605–2612.

<sup>13</sup> Ogata K, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010 ; 50(7):743–753.

<sup>14</sup> Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 55: 641–655.

<sup>15</sup> Salazar DE, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2012; 107(5):925–936. 

<sup>16</sup> Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association between use of non-vitamin K Oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Med Assoc.* 2017; 318(13):1250-1259.

<sup>17</sup> Haute Autorité de Santé - Rapport d'évaluation. Biologie des anomalies de l'hémostase : Temps de saignement . Juillet 2011 [Internet]. Available from : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/biologie\\_anomalie\\_hemostase\\_t1\\_temps\\_de\\_saignement\\_-\\_rapport\\_devaluation\\_2011-08-10\\_14-55-5\\_340.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/biologie_anomalie_hemostase_t1_temps_de_saignement_-_rapport_devaluation_2011-08-10_14-55-5_340.pdf)

<sup>18</sup> Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016 ; 14(3):623–627.

<sup>19</sup> Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP , Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Buller HR. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007(9591); 370:949 –956.

<sup>20</sup> Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Buller HR. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2178–2185.

- <sup>21</sup> Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009;24(1):1–9.
- <sup>22</sup> Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Dabigatran étexilate. [Internet]. Available from : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14398\\_PRADAXA\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT14398.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14398_PRADAXA_PIC_REEV_Avis3_CT14398.pdf)
- <sup>23</sup> Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358(26):2765-75.
- <sup>24</sup> Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372(9632): 31-9.
- <sup>25</sup> Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358(26):2776-86.
- <sup>26</sup> Turpie AGG, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4) : a randomised trial. *Lancet* 2009; 373(9676):1673–80.
- <sup>27</sup> Cao Y B, Zhang J D, Shen H, Jiang Y Y. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66 (11): 1099-108.
- <sup>28</sup> Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Ying N, Jin C. A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *Thromb Res*. 2011; 127 (6): 525-34.
- <sup>29</sup> Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15.
- <sup>30</sup> LeReun C, Wells P, Diamantopoulos A, Rasul F, Lees M, Sengupta N. An indirect comparison, via enoxaparin, of rivaroxaban with dabigatran in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *J Med Econ*. 2011;14:238-44.
- <sup>31</sup> Cohen A, Drost P, Mitchell S, Simon TA. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement:

systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18(6): 611-27.

<sup>32</sup> Hur M, Park SK, Koo CH, et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty, *Acta Orthop.* 2017; 88(6): 634–641.

<sup>33</sup> Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2012;14:1385–413.

<sup>34</sup> Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010; 376(9745):975-83.

<sup>35</sup> Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012; 172(5) : 397-402.

<sup>36</sup> Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011; 123(21) : 2363-72.

<sup>37</sup> Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The longterm multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation.* 2013; 128(3) : 237-43.

<sup>38</sup> Bundhun PK, Chaudhary N, Yuan J. Bleeding events associated with a low dose (110 mg) versus a high dose (150 mg) of dabigatran in patients treated for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17(1):83.

<sup>39</sup> Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.

<sup>40</sup> Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11):981-92.

<sup>41</sup> Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364(9): 806-17.

<sup>42</sup> Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093–2104.

<sup>43</sup> Kirchhof P, Benussi S et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Cardio-Thoracic Surg.* 2016; 50(5):e1-e88.

<sup>44</sup> Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.

<sup>45</sup> Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-772.

<sup>46</sup> Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709–718.

<sup>47</sup> Schulman S, Baanstra D, Eriksson H, Goldhaber S, Kakkar A, Kearon C, Mismetti P, Schellong S, Schnee J and the RE-SONATE Study Group Thrombosis Service. Dabigatran vs. placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2011;9 (Suppl 2):22.

<sup>48</sup> Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.

<sup>49</sup> Buller HR, Prins MH, Lensing AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.

<sup>50</sup> Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S for the EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med.* 2010;363(26):2499-2510.

<sup>51</sup> Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 ; 369(9):799–808.

<sup>52</sup> Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus

warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 ; 369(15):1406–1415.

<sup>53</sup> Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 39(2):155-65.

<sup>54</sup> Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 2014; 312(11):1122-35.

<sup>55</sup> Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2014; 133(6):1145-51.

<sup>56</sup> Sardar P, Chatterjee S, Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs.* 2013;73(11):1171-82.

<sup>57</sup> Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A, Chrischilles E, Cram P. Bleeding rates in veterans affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med* 2014;127(12): 1179–1185.

<sup>58</sup> Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015;131(2):157–164.

<sup>59</sup> Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés - Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. 2014. [Internet] Available from: <http://ansm.sante.fr/content/download/64711/828903/version/4/file/NACORA+-etude+ANSMjuillet2014.pdf>

<sup>60</sup> Agence Nationale de Sécurité du Médicament - Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation. 2014. [Internet] Available from: <http://ansm.sante.fr/content/download/64711/828903/version/4/file/NACORA+-etude+ANSMjuillet2014.pdf>

<sup>61</sup> Fontaine GV, Mathews KD, Woller SC, Stevens SM, Lloyd JF, Evans RS. Major bleeding with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: a real-world setting. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(7):665–672.

<sup>62</sup> Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37(14):1145–1153.

<sup>63</sup> Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014; 124(6):955-62.

<sup>64</sup> Ageno W, Mantovani LG, Haas S, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol*. 2016;3(1):e12–e21.

<sup>65</sup> Jai Eun Lee, Muhammed Sherid, Amer Sayed, Chunsu Jiang et al. The risk of gastrointestinal bleeding in dabigatran compared to apixaban. *Gastrointest Endosc*. 2016 ;83(5) :281.

<sup>66</sup> Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *Br Med J*. 2016; 353:i3189.

<sup>67</sup> Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2013; 128(21):2325–2332.

<sup>68</sup> Pernod G, Albaladejo P, Samama C, Sie P, Bosson JL. Gihp-Naco prospective registry: characterization and care of major bleeding in patients treated by direct oral anticoagulants. *Blood*. 2014 ; 124(21) :2877.

<sup>69</sup> Lee FM, Chan AK, Lau KK, Chan HH. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies. *Thromb Res*. 2014;133(5):705-13.

<sup>70</sup> Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124(14): 1573–1579.

<sup>71</sup> Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010; 103(6): 1116–1127.

<sup>72</sup> Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*. 2014; 371(22):2141–2142. [SEP]

<sup>73</sup> Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431–441.

<sup>74</sup> Haute Autorité de Santé, commission de la transparence, idarucizumab. [Internet]. Available from : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14918\\_PRAXBIND\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14918.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14918_PRAXBIND_PIC_INS_Avis3_CT14918.pdf)

<sup>75</sup> Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015; 373:2413-2424.

<sup>76</sup> Stuart J. Connolly, M.D., Truman J. Milling, et al. Andexanet Alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016; 375(12):1131-1141.

<sup>77</sup> Agence Nationale de Sécurité du Médicament – Rapport. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. [Internet]. Available from : [http://www.omedicentre.fr/NeverEventAOD\\_web\\_gen\\_web/res/Reunion\\_du\\_Comite\\_technique\\_de\\_Pharmacovigilance\\_CT012014053\\_Seance\\_du\\_20\\_mai\\_2014.pdf](http://www.omedicentre.fr/NeverEventAOD_web_gen_web/res/Reunion_du_Comite_technique_de_Pharmacovigilance_CT012014053_Seance_du_20_mai_2014.pdf)

<sup>78</sup> Roche Y. Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne : identification des patients : évaluation des risques : prise en charge, prévention et précautions. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson. 2010 :40.

<sup>79</sup> Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.

<sup>80</sup> Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013; 34(27): 2094–2106.

<sup>81</sup> Albaladejo P, Bonhomme F, et al. Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP). Septembre 2015. [Internet] Available from : [http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/Reactualisation-GIHP\\_AOD\\_actes-programmes\\_Septembre-20151.pdf](http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/Reactualisation-GIHP_AOD_actes-programmes_Septembre-20151.pdf)

<sup>82</sup> Société Française de Chirurgie Orale. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale, Argumentaire. Juillet 2015.[Internet] Available from :[http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations\\_gestion\\_peri\\_operatoire\\_2015\\_argumentaire.pdf](http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_gestion_peri_operatoire_2015_argumentaire.pdf)

- <sup>83</sup> Romond KK, Miller CS, Henry RG. Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(3): e191-e195.
- <sup>84</sup> Breik O, Cheng A, Sambrook PJ, Goss AN. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J*. 2014; 59(3): 296- 301.
- <sup>85</sup> Fakhri HR, Janket SJ, Jackson EA, Baird AE, Dinnocenzo R, Meurman JH. Tutorial in oral antithrombotic therapy: biology and dental implications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013; 18(3): e461-72.
- <sup>86</sup> Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Lee Min. Implications of dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. *J Can Dent Assoc*. 2013 ; 79:d74.
- <sup>87</sup> Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, Delgado-Ruiz RA, Markovic A, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(6):730–3.
- <sup>88</sup> Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, de Carlos F, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran . *Clin Oral Implants Res* . [Epub ahead of print]. 2016.
- <sup>89</sup> Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt CM. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implant Res*. 2016;27(10):1274–82.
- <sup>90</sup> Miranda M, Martinez LS, et al. Differences between warfarin and new oral anticoagulants in dental clinical practice. *Oral Implantol*. 2016; 9(3): 151–156.
- <sup>91</sup> Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2015; 373(9):823-833.
- <sup>92</sup> Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin k antagonists: Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*. 2012;126(13):1630-1639.
- <sup>93</sup> Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, Goudot P, Lesclous P, Descroix V. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(5):e146–e155.

- <sup>94</sup> Miclotte I, Vanhaverbeke M, Agbaje J O, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, et al. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clin. Oral Investig.* 2017 Sep;21(7):2183-2188.
- <sup>95</sup> Hanken H, Gröbe A, Heiland M, Smeets R, Kluwe L, Wikner J. Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig.* 2016;20(6):1279-82.
- <sup>96</sup> Patel JP, Woolcombe SA, Patel RK, Obisesan O, Roberts LN, Bryant C, Arya R. Managing direct oral anticoagulants in patients undergoing dentoalveolar surgery. *Br Dent J.* 2017; 222(4):245-249.
- <sup>97</sup> Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(4):431-41.
- <sup>98</sup> Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G. Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Dis.* 2016;22(1):23-32.
- <sup>99</sup> Thean D, Alberghini M. Anticoagulant therapy and its impact on dental patients: a review. *Aust Dent J.* 2016;61(2):149-56.
- <sup>100</sup> Muñoz-Corcuera M, Ramírez-Martínez-Acitores L, López-Pintor R-M, Casañas-Gil E, Hernández-Vallejo G. Dabigatran: A new oral anticoagulant. Guidelines to follow in oral surgery procedures. A systematic review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(6):e679-e88.
- <sup>101</sup> Johnston S. An evidence summary of the management of the care of patients taking novel oral antiplatelet drugs undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 45(5):618-30.
- <sup>102</sup> Serrano-Sánchez V, et al. New horizons in anticoagulation: Direct oral anticoagulants and their implications in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017; 22(5): e601-e608.
- <sup>103</sup> Tomaselli GF, Mahaffey KW, et al. 2017 ACC Expert Consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2017 ; 70 (24) 3042-3067.

Vu et permis d'imprimé signés par le président (original dans 1 ex copie dans l'autre)

**ROUAUX (Nicolas).** – Prise en charge des patients sous anticoagulants oraux directs en chirurgie orale. – 94 f. ; ill. ; tabl. ; 103 ref. ; 30cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2018)

## **RESUME**

Les AOD sont de plus en plus utilisés dans le traitement des évènements thrombo-emboliques et représentent à ce jour en France près de 63% des prescriptions de première intention. Les quatre AOD disponibles sur le marché (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) sont des molécules récentes, encore peu étudiées dans le domaine de la Chirurgie Orale. Les recommandations de la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) de 2015 se sont appuyées uniquement sur la pharmacologie des AOD et les études pivots car il n’existait que peu d’études disponibles en Chirurgie Orale. La prise en charge des patients sous AOD recommandée résultait de la transposition du schéma préconisé pour les patients sous AVK. En trois ans, des études et des revues sont venues conforter les recommandations de la SFCO pour les actes de Chirurgie Orale à faible risque hémorragique. En revanche, pour les chirurgies à haut risque hémorragique, il est encore trop tôt pour déterminer la pertinence des recommandations de par l’absence d’étude disponible.

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT** : Chirurgie bucco-dentaire

## **MOTS CLES MESH**

- Administration par voie orale – Administration, oral
- Anticoagulants – anticoagulants
- Chirurgie stomatologique – surgery, oral
- Hémorragie postopératoire – Postoperative hemorrhage

## **JURY**

Président : Professeur Philippe LESCLOUS

Directeur : Docteur Alexandra CLOITRE

Co-Directeur : Docteur Pierre LE BARS

Assesseur : Docteur Zahi BADRAN

## **ADRESSE DE L'AUTEUR**

Nicolas ROUAUX

6 rue de rougemont 37550 SAINT AVERTIN

rouaux.nick@gmail.com

Tranche : ROUAUX Nicolas - Prise en charge des patients sous anticoagulants oraux directs en chirurgie orale - NANTES - 2018

Pages en couleur : (numérotation suivant MA pagination sinon faire +2 pour chaque) :

14/15/16/17/19/20/23/26/28/29/31/33/34/35/39/40/45/46/50/51/52/53/58/59/61/62/68/69/71/72/75/76/78